(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) **1-0041351**

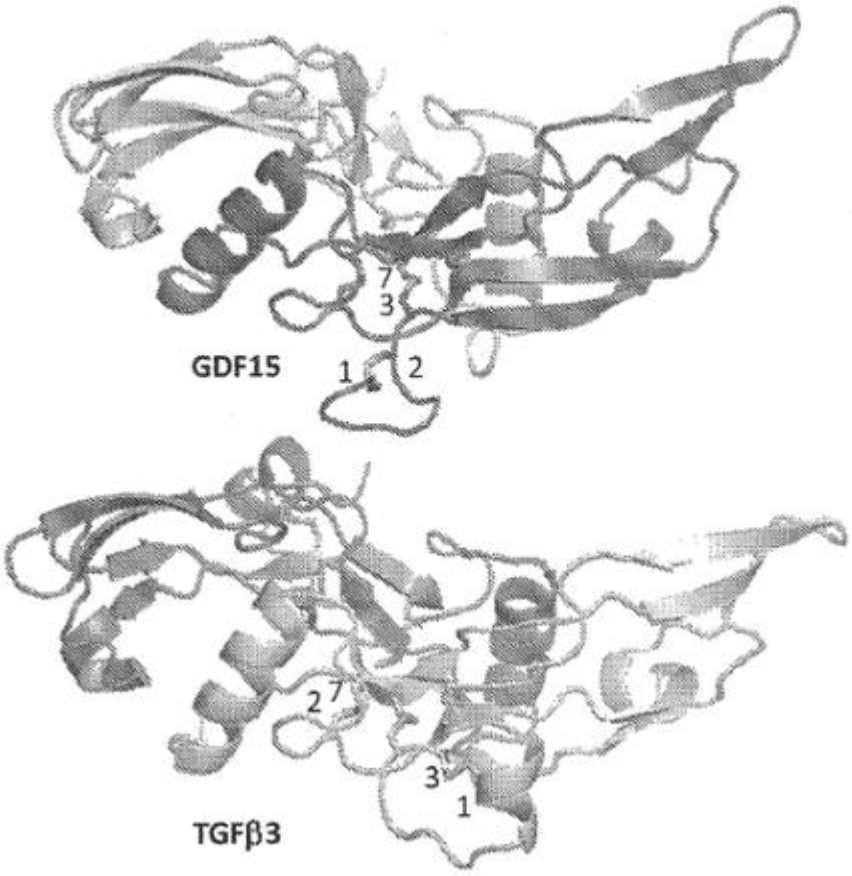
(51)[8] **A61K 9/00**; A61K 38/18; C07K 14/765; C07K 14/00; C07K 14/495; A61K 38/00

(13) **B**

(21) 1-2018-05361
(22) 05/05/2017
(86) PCT/US2017/031197 05/05/2017
(87) WO/2017/196647 16/11/2017
(30) 62/333,886 10/05/2016 US
(45) 25/10/2024 439
(43) 25/04/2019 373A
(73) JANSSEN BIOTECH, INC. (US)
800/850 Ridgeview Drive Horsham, Pennsylvania 19044 (US)
(72) ARMSTRONG, Anthony (US); CONNOR, Judith Ann (US); FURMAN, Jennifer (US); HUANG, Chichi (US); HUNTER, Michael J. (US); LIN-SCHMIDT, Xiefan (US); NELSON, Serena (US); RANGWALA, Shamina (US); MULLICAN, Shannon (US); CHAVEZ, Jose Antonio (US).
(74) Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP)

(54) PROTEIN DUNG HỢP GDF15, PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT PROTEIN DUNG HỢP VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA PROTEIN DUNG HỢP NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến các protein dung hợp chứa protein kéo dài thời gian bán thải, cầu nối, và protein GDF15. Sáng chế còn đề cập đến axit nucleic mã hóa các protein dung hợp, các tế bào tái tổ hợp của chúng, các chế phẩm bao gồm các protein dung hợp, và các phương pháp tạo protein dung hợp để điều trị hoặc ngăn ngừa các tình trạng, rối loạn, bệnh chuyển hóa.


7
3
GDF15
1
2
2
7
3
1
TGFβ3

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các protein dung hợp GDF15. Cụ thể, sáng chế đề cập đến protein dung hợp bao gồm protein kéo dài thời gian bán thải, cầu nối và protein GDF15, axit nucleic và vectơ biểu hiện mã hóa các protein dung hợp, các tế bào tái tổ hợp của chúng, và các dược phẩm có chứa protein dung hợp. Các phương pháp tạo protein dung hợp và sử dụng protein dung hợp để điều trị rối loạn chuyển hóa cũng được cung cấp.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

GDF15, thành viên của họ TGFβ, là protein được tiết ra lưu hành trong huyết tương dưới dạng đồng đime 25 kDa. Các nồng độ trong huyết tương của GDF15 nằm trong khoảng 150 và 1150 pg/ml ở hầu hết các cá nhân (Tsai et al., *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2012, 3: 239-243). Các nồng độ GDF15 trong huyết tương tăng trong các tình trạng bị tổn thương, bệnh tim mạch và một số loại ung thư. Sự tăng biểu hiện này được coi là cơ chế bảo vệ tế bào. Các nồng độ GDF15 trong huyết tương liên quan đến giảm cân do chán ăn và suy mòn khi bị ung thư, và suy thận và tim. Trong thử nghiệm lâm sàng, các nồng độ GDF15 là yếu tố dự báo độc lập về sự đề kháng insulin ở các đối tượng béo phì, không do đái tháo đường (Kempf et al., *Eur. J. Endo*. 2012, 167: 671-678). Nghiên cứu ở các cặp sinh đôi cho thấy sự chênh lệch về các nồng độ GDF15 ở các cặp sinh đôi tương quan với sự chênh lệch về BMI ở cặp sinh đôi đó, cho thấy rằng GDF15 hoạt động như một yếu tố điều hòa cân bằng nội môi năng lượng lâu dài (Tsai et al., *PLoS One*. 2015,10(7):e0133362).

Trong khi GDF15 đã được nghiên cứu thêm dưới dạng là dấu ấn sinh học cho một số tình trạng bệnh tim mạch và các bệnh khác, vai trò bảo vệ của GDF15 cũng đã được mô tả trong bệnh phì đại cơ tim và tổn thương cục bộ (Collinson, *Curr. Opin. Cardiol*. 2014, 29: 366-371; Kempf et al., *Nat. Med*. 2011, 17: 581-589; Xu et al., *Circ Res*. 2006, 98:342-50). GDF15 đã cho thấy là đóng vai trò quan trọng trong việc bảo vệ tránh tổn thương ống thận và kẽ ở các mẫu chuột bị bệnh tiểu đường týp 1 và týp 2 (Mazagova et al., *Am. J. Physiol. Renal Physiol*. 2013; 305: F1249-F1264). GDF15 được dự kiến là có tác dụng bảo vệ chống lại sự mất tế bào thần kinh cảm giác và vận

động do tuổi tác, và nó cải thiện khả năng phục hồi sau tổn thương tế bào thần kinh ngoại vi (Strelau et al., *J. Neurosci*. 2009, 29: 13640-13648; Mensching et al., *Cell Tissue Res*. 2012, 350: 225-238). Thực tế, chuột biến đổi gen GDF15 đã cho thấy là có tuổi thọ cao hơn các đối chứng chuột đẻ cùng lứa, điều này có thể chỉ báo rằng phân tử này có vai trò như một yếu tố sinh tồn lâu dài (Wang et al., *Aging*. 2014, 6: 690-700).

Nhiều báo cáo đã chứng minh sự cải thiện dung nạp glucoza và độ nhạy insulin ở các mẫu chuột khi điều trị bằng protein GDF15. Hai chủng chuột biến đổi gen độc lập biểu hiện quá mức GDF15 đã giảm cân nặng và khối lượng mỡ, đồng thời cải thiện dung nạp glucoza (Johnen et al., *Nat. Med.* 2007, 13:1333-1340; Macia et al., *PLoS One*. 2012, 7:e34868; Chrysovergis et al., *Int. J. Obesity*. 2014, 38: 1555-1564). Đã có báo cáo về sự tăng mức tiêu tốn năng lượng và chuyển hóa oxy hóa toàn thân ở chuột biến đổi gen GDF15 (Chrysovergis et al., 2014, *Id.*). Điều này kèm theo sự tăng biểu hiện gen sinh nhiệt trong mô mỡ nâu và tăng biểu hiện gen phân giải mỡ trong mô mỡ trắng. Chuột thiếu gen GDF15 tăng cân và tăng khối lượng mỡ (Tsai et al., *PLoS One.* 2013, 8(2):e55174). GDF15 dung hợp Fc được chứng minh làm giảm cân nặng và cải thiện sự dung nạp glucoza cũng như độ nhạy insulin ở mẫu khỉ đuôi dài béo phì khi được cho sử dụng mỗi tuần một lần trong khoảng thời gian sáu tuần (WO 2013/113008).

Tác dụng của GDF15 lên cân nặng được cho là gián tiếp thông qua việc giảm lượng thu nạp thức ăn và tăng tiêu tốn năng lượng. GDF15 có thể cải thiện kiểm soát đường huyết qua các cơ chế phụ thuộc và không phụ thuộc cân nặng.

Kết hợp các nghiên cứu này cho thấy việc tăng các nồng độ GDF15 có thể có lợi khi làm liệu pháp điều trị các bệnh về chuyển hóa. Hiện nay ngành y đang có nhu cầu về các chế phẩm có gốc GDF15 có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa các bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng về chuyển hóa.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đáp ứng nhu cầu này bằng việc đề xuất các protein dung hợp GDF15 thể hiện khả năng hòa tan/độ ổn định được gia tăng và biểu hiện các đặc điểm cho thấy chúng có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa các bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng về chuyển hóa. Các đặc điểm này bao gồm, ví dụ, cân nặng giảm, dung nạp glucoza tăng, và độ nhạy insulin được cải thiện của đối tượng được cho sử dụng protein dung hợp theo phương án của sáng chế.

Trong một phương án chung, sáng chế đề cập đến protein dung hợp bao gồm: (a) protein kéo dài thời gian bán thải, (b) cầu nối, và (c) protein GDF15, trong đó protein dung hợp được sắp xếp từ đầu N đến đầu C theo thứ tự (a)-(b)-(c).

Theo phương án của sáng chế, protein GDF15 là protein GDF15 người hoặc biến thể chức năng của nó. Theo các phương án cụ thể, protein GDF15 bao gồm protein GDF15 trưởng thành hoặc biến thể chức năng của nó. Theo các phương án cụ thể hơn, protein GDF15 bao gồm trình tự axit amin có sự đồng nhất trình tự ít nhất bằng 90% với SEQ ID NO: 6-11. Theo các phương án cụ thể khác, protein GDF15 bao gồm trình tự axit amin có SEQ ID NO:11, như là trình tự axit amin được chọn nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 6-11.

Theo phương án của sáng chế, protein kéo dài thời gian bán thải là albumin huyết thanh người (HSA) hoặc biến thể chức năng của nó. Theo các phương án cụ thể, protein kéo dài thời gian bán thải bao gồm trình tự axit amin có sự đồng nhất ít nhất bằng 90% với SEQ ID NO: 1. Theo các phương án cụ thể khác, protein kéo dài thời gian bán thải bao gồm trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 1-3.

Theo phương án của sáng chế, cầu nối là cầu nối linh hoạt. Theo các phương án cụ thể, cầu nối linh hoạt chứa trình tự (GGGGS)n, trong đó n bằng 2 đến 20, tốt hơn là bằng 4 đến 10. Theo phương án khác của sáng chế, cầu nối của protein dung hợp là cầu nối có cấu trúc. Theo các phương án cụ thể, cầu nối có cấu trúc chứa trình tự (AP)n hoặc (EAAAK)n, trong đó n bằng 2 đến 20, tốt hơn là bằng 4 đến 10.

Theo các phương án của sáng chế, protein dung hợp bao gồm trình tự axit amin có sự đồng nhất trình tự ít nhất bằng 90% với các SEQ ID NO: 5, 25-30, 36-37, 40, 48, 55-60 hoặc 64-75. Theo các phương án cụ thể của sáng chế, protein dung hợp bao gồm trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 5, 25-30, 40, 55-60, và 70. Theo phương án cụ thể hơn của sáng chế, protein dung hợp bao gồm trình tự axit amin có SEQ ID NO: 60.

Theo phương án chung khác, sáng chế đề cập phân tử axit nucleic được phân lập mã hóa protein dung hợp của sáng chế.

Theo phương án chung khác, sáng chế đề cập đến vectơ biểu hiện bao gồm phân tử axit nucleic mã hóa protein dung hợp của sáng chế.

Theo phương án chung khác, sáng chế đề cập đến tế bào chủ tái tổ hợp bao gồm phân tử axit nucleic mã hóa protein dung hợp của sáng chế.

Theo phương án chung khác, sáng chế đề cập đến phương pháp thu thập protein dung hợp của sáng chế. Phương pháp bao gồm: (1) bước nuôi cấy tế bào chủ bao gồm phân tử axit nucleic mã hóa protein dung hợp trong điều kiện protein dung hợp được tạo, và (2) bước thu hồi protein dung hợp được sản sinh từ tế bào chủ.

Theo phương án chung khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm bao gồm protein dung hợp của sáng chế và chất mang dược dụng.

Theo phương án chung khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm bao gồm phân tử axit nucleic mã hóa protein dung hợp của sáng chế và chất mang dược dụng.

Theo phương án chung khác, sáng chế đề cập đến kit bao gồm dược phẩm của sáng chế.

Theo phương án chung khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn chặn tình trạng, rối loạn hoặc bệnh chuyển hóa, phương pháp bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng một lượng điều trị hoặc lượng phòng ngừa hữu hiệu dược phẩm của sáng chế. Theo phương án cụ thể, đối tượng được cho sử dụng dược phẩm dưới da hoặc qua đường tĩnh mạch.

Theo các phương án của sáng chế, phương pháp điều trị rối loạn chuyển hóa được chọn từ nhóm bao gồm bệnh tiểu đường týp 2, mức glucoza tăng cao, mức insulin tăng cao, béo phì, rối loạn mỡ máu, bệnh thận do tiểu đường, tổn thương cục bộ cơ tim, suy tim sung huyết, hoặc viêm khớp dạng thấp, ở đối tượng cần điều trị, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng lượng điều trị hữu hiệu dược phẩm bao gồm protein dung hợp gồm trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID NO: 5, 25-30, 40, 55-60, và 70 và chất mang dược dụng. Theo phương án cụ thể, phương pháp bao gồm bước cho đối tượng sử dụng lượng điều trị hữu hiệu dược phẩm bao gồm protein dung hợp gồm trình tự axit amin có SEQ ID NO: 60 và chất mang dược dụng.

Các phương diện, đặc điểm và ưu điểm khác của sáng chế sẽ được trình bày rõ ràng trong phần bộc lộ sau đây, bao gồm mô tả chi tiết về sáng chế và các phương án ưu tiên và các điểm yêu cầu bảo hộ của sáng chế.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Bản chất kỹ thuật của sáng chế nêu trên, cũng như phần mô tả chi tiết sau đây, sẽ được hiểu rõ hơn khi tham khảo các hình vẽ kèm theo. Cần hiểu rằng sáng chế không bị giới hạn Theo các phương án chính xác được minh họa trong các hình vẽ.

Trong các hình vẽ:

Hình 1A và 1B minh họa cấu trúc tinh thể của GDF15, trong đó sự bắt cặp đisulfua của đơn phân xystein thứ nhất và thứ hai (C1-C2) đã tạo vòng tại đầu N của protein.

Hình 2 minh họa các tác dụng của protein dung hợp khi được sử dụng dưới da theo các phương án của sáng chế, ví dụ, các protein dung hợp FP1 (SEQ ID NO: 60) và 6xHis-FP1 (SEQ ID NO: 26 với nhãn 6xHis được gắn tại đầu N), trong lượng thu nạp thức ăn ở chuột C57BL/6, lượng thu nạp thức ăn cộng dồn vào 24 giờ sau khi sử dụng được minh họa. Các giá trị được trình bày trong các cột là% giảm so với nhóm chất mang (PBS) ±SEM; N=8 con vật cho mỗi nhóm trong tất cả các nhóm, ngoại trừ N=9 trong nhóm FP1 16 nmol/kg. *-p<0,05, so với chất mang; các giá trị p được tính bằng cách sử dụng phân tích ANOVA một yếu tố và kiểm định so sánh nhiều cặp Tukey.

Hình 3 minh họa các tác dụng khi sử dụng dưới da FP1 và 6xHis-FP1 (SEQ ID NO: 26 với nhãn 6xHis được gắn tại đầu N), trong lượng thu nạp thức ăn ở chuột Sprague-Dawley, lượng thu nạp thức ăn cộng dồn vào 48 giờ sau khi sử dụng được minh họa. Các giá trị được trình bày trong các cột là% giảm so với nhóm chất mang (PBS) ±SEM; N=8 con vật cho mỗi nhóm. *-p<0,05, so với chất mang; các giá trị p được tính bằng cách sử dụng phân tích ANOVA một yếu tố và kiểm định so sánh nhiều cặp Tukey.

Hình 4 minh họa sự thay đổi cân nặng của chuột béo phì do chế độ ăn (DIO) trong quá trình điều trị với FP1. Các mũi tên chỉ báo thời gian (ngày) sử dụng dưới da sau liều đầu tiên (ngày 0); N=8 con vật cho mỗi nhóm. *-p<0,05, cho nhóm FP1 1 nmol/kg so với chất mang; #p<0,05, cho nhóm FP1 10 nmol/kg so với chất mang; các giá trị p được tính bằng cách sử dụng phân tích RM ANOVA hai yếu tố và kiểm định so sánh nhiều cặp Tukey.

Hình 5A và 5B minh họa các mức glucoza trong máu ở chuột DIO trong nghiệm pháp dung nạp glucoza đường uống (OGTT) sau 14 ngày cho liều FP1 3 ngày một lần (q3d), các mức được biểu hiện dưới dạng diện tích dưới đường cong. N=8 con vật cho mỗi nhóm. *-p<0,05, cho nhóm FP1 1 nmol/kg so với chất mang; các giá trị p được tính bằng cách sử dụng phân tích ANOVA một yếu tố và kiểm định so sánh nhiều cặp Tukey.

Hình 6 minh họa các mức glucoza trong máu sau khi ăn ở chuột DIO trong quá trình điều trị với FP1. N=8 con vật cho mỗi nhóm. *-p<0,05, so với chất mang; các giá trị p được tính bằng cách sử dụng phân tích RM ANOVA hai yếu tố và kiểm định so sánh nhiều cặp Tukey.

Hình 7 minh họa đánh giá sự đề kháng insulin ở mẫu cân bằng nội môi (HOMA-IR) bị bỏ đói 4 giờ ở chuột DIO sau 14 ngày điều trị với FP1. N=8 con vật cho mỗi nhóm. *-p<0,05, so với chất mang; các giá trị p được tính bằng cách sử dụng phân tích ANOVA một yếu tố và kiểm định so sánh nhiều cặp Tukey.

Hình 8 minh họa sự thay đổi cân nặng ở chuột *ob/ob* trong quá trình điều trị với FP1 3 ngày một lần (qd3). Các mũi tên chỉ báo thời gian (ngày) sử dụng dưới da sau liều đầu tiên (ngày 0); N=9 con vật cho mỗi nhóm. #p<0,05, cho nhóm FP1 10 nmol/kg so với chất mang; *-p<0,05, cho nhóm FP1 1 nmol/kg so với chất mang; các giá trị p được tính bằng cách sử dụng phân tích RM ANOVA hai yếu tố và kiểm định so sánh nhiều cặp Tukey.

Hình 9 minh họa các mức glucoza trong máu ở chuột *ob/ob* trong quá trình điều trị với FP1. Các mũi tên chỉ báo thời gian (ngày) sử dụng dưới da sau liều đầu tiên (ngày 0); N=9 con vật cho mỗi nhóm. #p<0,05, cho nhóm FP1 10 nmol/kg so với chất mang; *-p<0,05, cho nhóm FP1 1 nmol/kg so với chất mang; các giá trị p được tính bằng cách sử dụng phân tích RM ANOVA hai yếu tố và kiểm định so sánh nhiều cặp Tukey.

Hình 10 minh họa giá trị trung bình (± độ lệch chuẩn, SD) của đường cong mức thời gian-nồng độ thuốc trong huyết thanh của FP1 sau khi được sử dụng dưới da (SC) và trong tĩnh mạch (IV) với liều 2 mg/kg ở chuột C57BI/6.

Hình 11 minh họa giá trị trung bình (±SD) của đường cong mức thời gian-nồng độ thuốc trong huyết thanh của FP1 sau khi được sử dụng IV và SC liều 2 mg/kg ở chuột Sprague-Dawley.

Hình 12 minh họa giá trị trung bình (±SD) của đường cong mức thời gian-nồng độ thuốc trong huyết thanh của FP1 sau khi được sử dụng IV và SC liều 1 mg/kg ở khỉ đuôi dài theo xác định của xét nghiệm miễn dịch.

Hình 13 minh họa nồng độ trong huyết thanh (ng/mL) của FP1 dưới dạng đime nguyên vẹn theo thời gian sau khi được sử dụng IV đơn liều ở khỉ đuôi dài, như được xác định bởi phân tích LCMS bắt bằng ái lực miễn dịch.

Hình 14 minh họa nồng độ trong huyết thanh (ng/mL) của FP1 dưới dạng đime nguyên vẹn theo thời gian sau khi được sử dụng SC đơn liều ở khỉ đuôi dài, như được xác định bởi phân tích LCMS bắt bằng ái lực miễn dịch.

Hình 15 minh họa nồng độ của FP1, được trình bày dưới dạng% nồng độ bắt đầu, sau 0, 4, 24 và 48 giờ ủ *ngoài cơ thể sống* trong huyết tương thu được từ hai đối tượng là người (Sub), theo xác định bằng xét nghiệm miễn dịch.

Hình 16 minh họa nồng độ trung bình của FP1, được trình bày dưới dạng% theo thời gian 0, dưới dạng đime nguyên vẹn sau 0, 4, 24 và 48 giờ ủ *ngoài cơ thể sống* trong huyết tương thu được từ hai đối tượng là người (Sub), như được xác định bởi phân tích LCMS bắt bằng ái lực miễn dịch khối lượng nguyên vẹn.

Hình 17 minh họa lượng thu nạp thức ăn cấp ở chuột đực C57BL6N gầy trước và sau khi sử dụng nhiều biến thể làm mất đầu N của GDF15. (các SEQ ID NO: 92, 111, và 112, so với dung hợp thể hoang dại không có sự làm mất (ID TRÌNH TỰ 26 với nhãn 6xHis được gắn tại đầu N). N=8 con vật cho mỗi nhóm; *-p<0,05, so với chất mang; các giá trị p được tính bằng cách sử dụng phân tích RM ANOVA hai yếu tố và kiểm định so sánh nhiều cặp Tukey.

Hình 18 minh họa tác dụng của đơn liều FP2 đối với lượng thu nạp thức ăn ở chuột C57BL/6; cụ thể, lượng thu nạp thức ăn cộng dồn vào thời điểm 24 giờ sau khi sử dụng liều được minh họa. Các giá trị được trình bày trong các cột là% giảm so với nhóm PBS (giá trị trung bình ±SEM); N=8 con vật cho mỗi nhóm cho tất cả các nhóm, ngoại trừ N=6 trong 6xHis-FP1. **-p<0,01, ***-p<0,001, ****-p<0,0001; các giá trị p được tính bằng cách sử dụng phân tích ANOVA hai yếu tố và kiểm định so sánh nhiều cặp Dunnett.

Hình 19 minh họa lượng thu nạp thức ăn cộng dồn được đo ở chuột Sprague-Dawley vào thời điểm 24 giờ sau khi sử dụng đơn liều FP2. Các giá trị được trình bày trong các cột là% giảm so với nhóm PBS (giá trị trung bình ±SEM); N=8 con vật cho mỗi nhóm. **-p<0,01, các giá trị p được tính bằng cách sử dụng phân tích ANOVA hai yếu tố và kiểm định so sánh nhiều cặp Tukey.

Hình 20 minh họa phần trăm thay đổi cân nặng trong quá trình điều trị với FP2 q3d ở chuột DIO. Các mũi tên chỉ báo thời gian tiêm FP2 dưới da; N=6 con vật cho mỗi nhóm; *- p,0,05, khi so với chất mang, sử dụng phân tích ANOVA hai yếu tố và kiểm định so sánh nhiều cặp Tukey;

Hình 21A và 21B minh họa diện tích dưới đường cong (AUC) của các nồng độ glucoza trong máu trong quá trình thử nghiệm OGTT sau 14 ngày cho liều FP2 q3d ở chuột DIO. *- $p<0,05$, sử dụng phân tích ANOVA một yếu tố và kiểm định so sánh nhiều cặp Tukey, sử dụng n=8 con vật cho mỗi nhóm.

Hình 22A minh họa các nồng độ insulin huyết tương trong quá trình OGTT sau 8 ngày cho liều FP2 q3d ở chuột DIO. *- $p<0,05$, chất mang so với FP2 (0,3 nmol/kg); FP2 (10 nmol/kg); và Rosiglitazone. # - $p<0,05$, khi so sánh với Rosiglitazone (10 mg/kg), sử dụng phân tích RM ANOVA hai yếu tố và kiểm định so sánh nhiều cặp Tukey.

Hình 22B minh họa AUC cho các nồng độ insulin huyết tương trong quá trình OGTT sau 8 ngày cho liều FP2 q3d ở chuột DIO. *- $p<0,05$, khi so sánh với chất mang; # - $p<0,05$, khi so sánh với Rosiglitazone.

Hình 23 minh họa các nồng độ glucoza trong máu sau khi ăn sau 8 ngày cho liều FP2 q3d ở chuột DIO. *- $p<0,05$, khi so sánh với chất mang, sử dụng phân tích RM ANOVA hai yếu tố và kiểm định so sánh nhiều cặp Tukey, n=8 con vật cho mỗi nhóm.

Hình 24 minh họa HOMA-IR khi đói sau 14 ngày điều trị với FP2 q3d, tiếp theo là bỏ đói 5 giờ vào ngày 14, ở chuột DIO. *- $p<0,05$, khi so sánh với chất mang, sử dụng phân tích ANOVA một yếu tố và kiểm định so sánh nhiều cặp Tukey, cho n=8 con vật cho mỗi nhóm.

Hình 25 minh họa các nồng độ FP2 trong huyết thanh sau khi được sử dụng dưới da (SC) 2 mg/kg và trong tĩnh mạch (IV) 2 mg/kg ở chuột C57BI/6. Các giá trị thể hiện giá trị trung bình ±SD (n= 5 mẫu cho mỗi thời điểm).

Hình 26 minh họa các nồng độ FP2 trong huyết thanh sau khi được sử dụng dưới da (SC) 2 mg/kg và trong tĩnh mạch (IV) 2 mg/kg ở chuột Sprague Dawley. N=5 mẫu cho mỗi thời điểm.

Hình 27 minh họa các nồng độ FP2 trong huyết tương ở khỉ đuôi dài được phân tích bởi xét nghiệm miễn dịch. Các giá trị thể hiện giá trị trung bình ±SD của n=3, ngoại trừ n=2 cho IV vào ngày 22 (528 giờ). IV – trong tĩnh mạch, SC – dưới da.

Hình 28 minh họa các nồng độ FP2 trong huyết tương dưới dạng đime nguyên vẹn ở khỉ đuôi dài được phân tích bởi LCMS. Các giá trị thể hiện giá trị trung bình

±SEM của n=3, ngoại trừ n=2 cho sử dụng dưới da (SC) ở 168 giờ, n=1 cho SC ở 120 giờ và 432 giờ, và n=1 cho sử dụng IV – trong tĩnh mạch ở 168 giờ và 432 giờ.

Hình 29 minh họa độ ổn định *ngoài cơ thể sống* của FP2 (Phần trăm thu hồi được chuẩn hóa) trong 48 giờ trong huyết tương người được đo bởi xét nghiệm miễn dịch.

Hình 30 minh họa độ ổn định *ngoài cơ thể sống* của FP2 (Phần trăm thu hồi được chuẩn hóa) trong 48 giờ trong huyết tương người được đo bởi LC/MS nguyên vẹn.

Hình 31 minh họa các đường cong đáp ứng nồng độ đối với FP2 và dị đime HSA-GDF15:GDF15 sử dụng các xét nghiệm pAKT trong các tế bào SK-N-AS biểu hiện thụ thể GFRAL người tái tổ hợp (N=3).

Hình 32 minh họa lượng thức ăn thu nạp hằng ngày (g) trước và sau khi sử dụng đơn liều FP1 ở khỉ đuôi dài. *- $p<0,05$ cho 10 mg/kg FP1 khi so sánh với chất mang.

Hình 33 minh họa phần trăm thay đổi cân nặng trước và sau khi sử dụng đơn liều FP1 ở khỉ đuôi dài. *- $p<0,05$ cho 10 mg/kg FP1 khi so sánh với chất mang; # - $p<0,05$ cho 3 mg/kg khi so sánh với chất mang sử dụng phân tích RM ANOVA hai yếu tố và kiểm định so sánh nhiều cặp Tukey, cho n=8 con vật cho mỗi nhóm.

Hình 34 minh họa lượng thức ăn thu nạp hằng ngày (g) trước và sau khi sử dụng đơn liều FP2 ở khỉ đuôi dài. *- $p<0,05$, khi so sánh với chất mang, sử dụng phân tích RM ANOVA hai yếu tố và kiểm định so sánh nhiều cặp Tukey, cho n=8 con vật cho mỗi nhóm.

Hình 35 minh họa phần trăm thay đổi cân nặng trước và sau khi sử dụng đơn liều FP2 ở khỉ đuôi dài. *- $p<0,05$, cho 10 nmol/kg FP2 khi so sánh với chất mang, # - $p<0,05$, cho 3 nmol/kg FP2 khi so sánh với chất mang, & - $p<0,05$, cho 1 nmol/kg FP2 khi so sánh với chất mang, sử dụng phân tích RM ANOVA hai yếu tố và kiểm định so sánh nhiều cặp Tukey, cho n=8 con vật cho mỗi nhóm.

Mô tả chi tiết các phương án thực hiện sáng chế

Nhiều ấn phẩm, bài báo và bằng sáng chế được nêu hoặc được mô tả trong phần tình trạng kỹ thuật của sáng chế và trong toàn bộ bản mô tả; mỗi tham chiếu này được kết hợp đầy đủ vào tài liệu này bằng viện dẫn. Việc trình bày về tài liệu,

hoạt động, vật liệu, thiết bị, thành phần, v.v. đã được đưa vào bản mô tả nhằm mục đích cung cấp ngữ cảnh của sáng chế. Việc trình bày này không có ý rằng rằng vấn đề bất kỳ hoặc tất cả các vấn đề này là một phần của kỹ thuật trước đây liên quan đến các sáng chế bất kỳ được bộc lộ hoặc được yêu cầu bảo hộ.

Trừ khi được quy định khác đi, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học được sử dụng trong bản mô tả này có cùng nghĩa thông thường theo hiểu biết của người có trình độ bình thường trong ngành mà sáng chế này có liên quan. Hoặc, các thuật ngữ nhất định được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa như đã nêu trong bản mô tả. Tất cả bằng sáng chế, đơn xin cấp bằng sáng chế đã công bố và các ấn phẩm được nêu trong bản mô tả này được kết hợp đầy đủ bằng viện dẫn. Cần lưu ý là khi được sử dụng trong bản mô tả này và trong các điểm yêu cầu bảo hộ, dạng số ít "một" bao gồm cả các số nhiều trừ khi ngữ cảnh quy định khác.

Sáng chế đề cập protein dung hợp bao gồm (a) protein kéo dài thời gian bán thải, (b) cầu nối, và (c) protein GDF15, trong đó protein dung hợp được sắp xếp từ đầu N đến đầu C theo thứ tự (a)-(b)-(c).

Sáng chế phát hiện ra rằng protein dung hợp theo phương án của sáng chế, bao gồm protein kéo dài thời gian bán thải, cầu nối, và protein GDF15, đã khiến thời gian bán thải của protein GDF15 tăng, và các protein dung hợp của sáng chế biểu hiện các tác dụng chuyển hóa để cho thấy rằng chúng phù hợp làm liệu pháp điều trị và ngăn ngừa các tình trạng, rối loạn, bệnh chuyển hóa. Các tác dụng này bao gồm, nhưng không giới hạn trong việc giảm cân nặng, tăng dung nạp glucoza, và cải thiện độ nhạy insulin của con vật được cho sử dụng các protein dung hợp.

Như đã sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "protein dung hợp" chỉ protein có hai hoặc nhiều phần liên kết đồng hóa trị, trong đó mỗi phần có nguồn gốc từ các protein khác nhau.

Các protein dung hợp theo các phương án của sáng chế có thể bao gồm protein GDF15 bất kỳ. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "protein GDF15" chỉ protein 15 yếu tố biệt hóa tăng trưởng thể hoang dại xuất hiện tự nhiên bất kỳ hoặc biến thể chức năng của nó. Protein GDF15 có thể từ động vật có vú bất kỳ, như là người hoặc động vật có vú phù hợp khác, như chuột nhắt, thỏ, chuột, lợn, chó, hoặc động vật linh trưởng. Theo các phương án cụ thể, protein GDF15 là protein GDF15 người hoặc biến thể

chức năng của nó. Theo các phương án ưu tiên, protein GDF15 là protein GDF15 trưởng thành hoặc biến thể chức năng của nó.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "protein GDF15 trưởng thành" chỉ một phần pre-pro-protein GDF15 được giải phóng từ protein đầy đủ chiều dài sau khi phân cắt nội bào tại vị trí phân cắt giống furin RXXR. Các protein GDF15 trưởng thành được tiết ra dưới dạng các đồng đime được liên kết bởi các liên kết đisulfua. Trong một phương án của sáng chế, protein GDF15 trưởng thành, viết tắt là GDF15(197-308) (SEQ ID NO: 6), chứa các axit amin 197-308 của protein GDF15 người đầy đủ chiều dài.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "biến thể chức năng" chỉ biến thể của protein mẹ có sự đồng nhất trình tự đáng kể với protein mẹ và giữ lại ít nhất một trong các hoạt tính sinh học của protein mẹ. Biến thể chức năng của protein mẹ có thể được điều chế bằng các phương pháp được biết đến trong ngành theo sáng chế này. Biến thể chức năng có thể bao gồm một hoặc nhiều cải biến đối với trình tự axit amin của protein mẹ. Các cải biến có thể thay đổi các đặc điểm hóa lý của polypeptit, ví dụ, bằng cách cải thiện độ bền nhiệt của polypeptit, thay đổi tính đặc hiệu cơ chất, thay đổi độ pH tối ưu, và tương tự. Các cải biến cũng có thể thay đổi các hoạt tính sinh học của protein mẹ, miễn là chúng không phá hủy hoặc hủy bỏ tất cả hoạt tính sinh học của protein mẹ.

Theo các phương án của sáng chế, biến thể chức năng của protein mẹ bao gồm sự thay thế, tốt hơn là thay thế axit amin bảo thủ, trong protein mẹ mà không gây ảnh hưởng đáng kể đến hoạt tính sinh học của protein mẹ. Các thay thế bảo thủ bao gồm, nhưng không giới hạn trong các thay thế axit amin trong nhóm gồm axit amin có tính bazơ (arginin, lysin và histiđin), axit amin có tính axit (axit glutamic và axit aspartic), axit amin phân cực (glutamin và asparagin), axit amin kỵ nước (leuxin, isoleuxin và valin), axit amin thơm (phenylalanin, tryptophan và tyrosin), và axit amin nhỏ (glyxin, alanin, serin, threonin và methionin). Các axit amin không chuẩn hoặc không tự nhiên (như là 4-hyđroxyprolin, 6-N-metyl lysin, axit 2-aminoisobutyric, isovalin, và alpha-metyl serin) cũng có thể được sử dụng để thay thế các đơn phân axit amin chuẩn trong protein mẹ.

Theo các phương án khác của sáng chế, biến thể chức năng của protein mẹ bao gồm sự làm mất và/hoặc chèn một hoặc nhiều axit amin vào protein mẹ. Ví dụ,

biến thể chức năng của protein GDF15 trưởng thành có thể bao gồm sự làm mất và/hoặc chèn 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 hoặc nhiều axit amin hơn vào protein GDF15 trưởng thành, tốt hơn là, làm mất 1 đến 30 axit amin ở đầu N của protein GDF15 trưởng thành.

Theo các phương án khác của sáng chế, biến thể chức năng của protein mẹ bao gồm sự thay thế, tốt hơn là thay thế axin amin bảo thủ, và làm mất và/hoặc chèn, tốt hơn là làm mất và/hoặc chèn số lượng nhỏ axit amin, vào protein mẹ.

Theo các phương án của sáng chế, protein dung hợp của sáng chế bao gồm protein GDF15 có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với trình tự axit amin của GDF15 trưởng thành, như GDF15(197-308) (SEQ ID NO: 6); hoặc trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với trình tự axit amin của GDF15 trưởng thành được rút ngắn ở đầu N, như là GDF15(200-308) (SEQ ID NO: 7), GDF15(201-308) (SEQ ID NO: 8), GDF15(202-308) (SEQ ID NO: 9), GDF15(203-308) (SEQ ID NO: 10), hoặc GDF15(211-308) (SEQ ID NO: 11). Protein GDF15 có thể có ít nhất một trong các thay thế, chèn và làm mất đối với SEQ ID NO: 6, 7, 8, 9, 10 hoặc 11, miễn là nó duy trì ít nhất một trong các hoạt tính sinh học của protein GDF15, như là các tác dụng đối với lượng thu nạp thức ăn, các mức glucoza trong máu, sự đề kháng insulin, và cân nặng, v.v.

Theo các phương án cụ thể, protein dung hợp của sáng chế bao gồm protein GDF15 có trình tự axit amin có SEQ ID NO: 11, bao gồm nhưng không giới hạn trong trình tự axit amin có SEQ ID NO: 6, 7, 8, 9, 10 hoặc 11.

Protein kéo dài thời gian bán thải phù hợp bất kỳ có thể được sử dụng trong các protein dung hợp theo các phương án của sáng chế. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "protein kéo dài thời gian bán thải" có thể là protein bất kỳ hoặc mảnh của nó được xác định là kéo dài thời gian bán thải của protein mà nó được dung hợp. Ví dụ về các protein kéo dài thời gian bán thải này bao gồm, nhưng không giới hạn trong albumin huyết thanh người (HSA), miền mảnh hằng định (Fc) của globulin miễn dịch (Ig), hoặc transferrin (Tf). Theo các phương án của sáng chế, protein kéo dài thời gian bán thải bao gồm HSA hoặc biến thể chức năng của nó. Theo các phương án cụ thể của sáng chế, protein kéo dài thời gian bán thải bao gồm trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90% với SEQ ID NO: 1. Theo các phương án ưu tiên của sáng chế, protein kéo dài thời gian bán

thải bao gồm HSA hoặc biến thể chức năng của nó, trong đó đơn phân xystein ở vị trí 34 của HSA được thay thế bởi serin hoặc alanin.

Theo các phương án cụ thể, protein dung hợp của sáng chế bao gồm protein kéo dài thời gian bán thải có trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 1-3.

Cầu nối phù hợp bất kỳ có thể được sử dụng trong các protein dung hợp theo các phương án của sáng chế. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "cầu nối" chỉ nhóm liên kết bao gồm cầu nối peptit. Tốt hơn là cầu nối giúp đảm bảo cuộn gấp chính xác, giảm thiểu trở ngại lập thể và không ảnh hưởng đáng kể đến cấu trúc của từng thành phần chức năng trong protein dung hợp. Trong một số phương án, cầu nối peptit bao gồm 2 đến 120 axit amin. Ví dụ, cầu nối peptit bao gồm 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119 hoặc 120 axit amin.

Trong một số phương án của sáng chế, cầu nối tăng sự linh hoạt của các thành phần protein dung hợp. Theo các phương án cụ thể của sáng chế, cầu nối có thể là cầu nối linh hoạt bao gồm trình tự (GGGGS)n, bao gồm nhưng không giới hạn trong GS-(GGGGS)n hoặc AS-(GGGGS)n-GT, trong đó n bằng 2 đến 20, như bằng 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 hoặc 15.

Theo các phương án khác của sáng chế, cầu nối được cấu trúc. Theo các phương án cụ thể của sáng chế, cầu nối có thể là cầu nối có cấu trúc bao gồm trình tự (AP)n hoặc (EAAAK)n, bao gồm nhưng không giới hạn trong AS-(AP)n-GT hoặc AS-(EAAAK)n-GT, trong đó n bằng 2 đến 20, như bằng 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 hoặc 15. Theo các phương án khác của sáng chế, cầu nối bao gồm các trình tự $(GGGGA)_n$, $(PGGGS)_n$, $(AGGGS)_n$ hoặc GGS-$(EGKSSGSGSESKST)_n$-GGS trong đó n bằng 2 đến 20.

Theo các phương án của sáng chế, protein dung hợp bao gồm trình tự axit amin có sự đồng nhất trình tự ít nhất bằng 90% với các SEQ ID NO: 5, 25-30, 36-37, 40, 48, 55-56, 59-60 hoặc 64-75. Theo các phương án cụ thể của sáng chế, protein

dung hợp bao gồm trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 5, 25-30, 36-37, 40, 48, 55-56, 59-60 và 64-75. Trong nhiều phương án cụ thể của sáng chế, protein dung hợp bao gồm trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 5, 25-30, 40, 55-56, 55-56, 59-60, và 70. Trong nhiều phương án cụ thể khác của sáng chế, protein dung hợp bao gồm trình tự axit amin có SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 60 hoặc SỐ ID TRÌNH TỰ: 26. Protein dung hợp cũng có thể bao gồm (các) phần mở rộng nhỏ tại đầu amino- hoặc carboxyl của protein, như là nhãn hỗ trợ tinh chế, nhãn poly-histiđin, yếu tố quyết định kháng nguyên hoặc miền liên kết.

Các protein dung hợp được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được đặc trưng hóa hoặc đánh giá về các hoạt tính sinh học GDF15 bao gồm, nhưng không giới hạn trong các tác dụng đối với lượng thu nạp thức ăn, nghiệm pháp dung nạp glucoza đường uống, các phép đo mức glucoza trong máu, phân tích đề kháng insulin, các thay đổi về cân nặng, phân tích dược động học, phân tích độc động học, xét nghiệm miễn dịch và phân tích khối phổ của mức và độ ổn định của các protein dung hợp đầy đủ chiều dài và phân tích độ ổn định *ex-vivo* của huyết tương người.

Sáng chế cũng đề xuất phân tử axit nucleic phân lập mã hóa protein dung hợp của sáng chế. Theo các phương án của sáng chế, phân tử axit nucleic phân lập mã hóa protein dung hợp bao gồm trình tự axit amin có sự đồng nhất trình tự ít nhất bằng 90% với các SEQ ID NO: 5, 25-30, 36-37, 40, 48, 55-56, 59-60 hoặc 64-75. Theo các phương án cụ thể, phân tử axit nucleic phân lập mã hóa protein dung hợp bao gồm trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 5, 25-31, 36-37, 40, 48, 55-56, 59-60 và 64-75. Trong nhiều phương án cụ thể, phân tử axit nucleic phân lập mã hóa protein dung hợp bao gồm trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 5, 25-30, 40, 55-56, 59-60, và 70. Trong nhiều phương án cụ thể khác, phân tử axit nucleic phân lập bao gồm trình tự nucleotit có SEQ ID NO: 76-91.

Theo các phương án khác của sáng chế, phân tử axit nucleic mã hóa protein dung hợp có thể nằm trong vectơ biểu hiện. Các vectơ biểu hiện bao gồm, nhưng không giới hạn, các vectơ biểu hiện protein tái tổ hợp và các vectơ dẫn truyền axit nucleic vào đối tượng để biểu hiện trong mô của đối tượng, như vectơ virut. Các ví dụ về vectơ virut phù hợp để sử dụng với sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn trong các vectơ adenovirus,

vectơ virut kết hợp adeno, vectơ lentivirus, v.v. Vectơ cũng có thể là vectơ không phải virut. Các ví dụ về vectơ không phải virut bao gồm, nhưng không giới hạn trong các plasmit, các nhiễm sắc thể vi khuẩn nhân tạo, các nhiễm sắc thể nấm men nhân tạo, các thực khuẩn, v.v. Vectơ có thể bao gồm phần tử bất kỳ để thiết lập chức năng thông thường của vectơ biểu hiện, ví dụ, vùng khởi động, phần tử bám ribô thể, vùng kết thúc, vùng tăng cường, dấu ấn chọn lọc, hoặc gốc sao chép.

Theo các phương án khác của sáng chế, phân tử axit nucleic mã hóa protein dung hợp có thể là côđon được tối ưu hóa để biểu hiện tái tổ hợp được cải thiện từ tế bào chủ mong muốn, như là tế bào thận phôi người (HEK) hoặc buồng trứng chuột hamster Trung Quốc (CHO), sử dụng các phương pháp được biết đến trong ngành theo sáng chế này.

Sáng chế cũng đề xuất tế bào chủ bao gồm phân tử axit nucleic mã hóa protein dung hợp của sáng chế. Các tế bào chủ bao gồm, nhưng không giới hạn trong các tế bào chủ biểu hiện protein tái tổ hợp và các tế bào chủ dẫn truyền axit nucleic vào đối tượng để biểu hiện trong mô của đối tượng. Ví dụ về các tế bào chủ phù hợp để sử dụng với sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn trong các tế bào HEK hoặc CHO.

Theo phương án chung khác, sáng chế đề cập đến phương pháp thu thập protein dung hợp của sáng chế. Theo phương án chung, phương pháp bao gồm: (1) bước nuôi cấy tế bào chủ bao gồm phân tử axit nucleic mã hóa protein dung hợp trong điều kiện protein dung hợp được tạo, và (2) bước thu hồi protein dung hợp được sản sinh từ tế bào chủ. Protein dung hợp có thể được tinh chế thêm bằng các phương pháp được biết đến trong ngành.

Trong một số phương án, protein dung hợp được biểu hiện trong các tế bào chủ và được tinh chế từ đó bằng cách sử dụng tổ hợp gồm một hoặc nhiều kỹ thuật tinh chế chuẩn, bao gồm, nhưng không giới hạn trong sắc ký ái lực, sắc ký loại trừ kích cỡ, lọc qua máy siêu lọc, và thẩm tách. Tốt hơn là protein dung hợp được tinh chế để không có bất kỳ proteaza nào.

Sáng chế còn cung cấp dược phẩm bao gồm protein dung hợp của sáng chế và chất mang dược dụng.

Sáng chế còn cung cấp chế phẩm bao gồm phân tử axit nucleic mã hóa protein dung hợp của sáng chế và chất mang dược dụng. Các chế phẩm bao gồm phân tử axit nucleic mã hóa protein dung hợp của sáng chế có thể bao gồm chất mang dẫn truyền

để đưa phân tử axit nucleic vào trong tế bào để biểu hiện protein dung hợp. Các ví dụ về chất mang dẫn truyền axit nucleic bao gồm các hạt mỡ, polyme tương hợp sinh học, bao gồm các polyme tự nhiên và polyme tổng hợp, lipoprotein, polypeptit, polysacarit, lipopolysacarit, vỏ ngoài virut nhân tạo, hạt kim loại, và vi khuẩn, virut, như virut baculo, virut adeno và virut retro, thực khuẩn, cosmid, plasmit, vectơ nấm và các chất mang tái tổ hợp khác thường được sử dụng trong ngành được mô tả về biểu hiện trong nhiều vật chủ nhân thực.

Chất mang dược dụng có thể bao gồm một hoặc nhiều tá dược dược dụng, dung dịch đệm, chất ổn định hoặc các chất khác được những người có trình độ trong ngành biết. Các ví dụ về chất mang dược dụng bao gồm, nhưng không giới hạn trong một hoặc nhiều loại chất mang như nước, nước muối, dung dịch đệm, các chất đẳng trương như đường, rượu đa chức, chất phụ trợ như chất thấm ướt hoặc chất nhũ hóa, chất bảo quản, cũng như các tổ hợp của chúng. Các chất này phải là chất không độc hại và không ảnh hưởng đến hiệu lực của thành phần hoạt tính ở các liều và nồng độ được sử dụng. Bản chất chính xác của chất mang hoặc chất khác có thể phụ thuộc vào đường dùng, ví dụ, trong cơ, dưới da, đường miệng, trong tĩnh mạch, trên da, trong niêm mạc (ví dụ, ruột), trong mũi hoặc trong màng bụng. Ví dụ, các dược phẩm dạng lỏng thường bao gồm chất mang lỏng như nước, dầu mỏ, dầu động vật hoặc thực vật, dầu khoáng hoặc dầu tổng hợp. Dung dịch nước muối sinh lý, dextroza hoặc dung dịch sacarit khác hoặc glycol như etylen glycol, propylen glycol hoặc polyetylen glycol cũng có thể được bao gồm. Các chế phẩm để sử dụng ngoài đường tiêu hóa có thể được bảo quản ở dạng đông khô hoặc dạng dung dịch, và thường được đặt trong dụng cụ chứa có cửa vào vô trùng, như là túi dung dịch truyền tĩnh mạch hoặc lọ có nút đậy được chọc thủng bằng kim tiêm dưới da.

Theo các phương án của sáng chế, dược phẩm có thể bao gồm một hoặc nhiều thành phần bổ sung, như thành phần hoạt tính khác.

Sáng chế cũng đề cập đến kit bao gồm dược phẩm của sáng chế. Các kit có thể bao gồm dụng cụ chứa thứ nhất có protein dung hợp khô của sáng chế và dụng cụ chứa thứ hai có dung dịch chứa nước được trộn với protein dung hợp khô trước khi cho đối tượng sử dụng, hoặc một dụng cụ chứa dược phẩm lỏng của sáng chế. Kit có thể chứa đơn vị sử dụng đơn liều hoặc các đơn vị sử dụng đa liều dược phẩm của sáng chế. Kit cũng có thể bao gồm một hoặc nhiều ống tiêm được nạp đầy sẵn (ví dụ,

ống tiêm chất lỏng và ống tiêm lyo (lyosyringe)). Kit cũng có thể có các hướng dẫn sử dụng. Các hướng dẫn có thể mô tả cách sử dụng và bản chất của các chất được cung cấp trong kit, và có thể được điều chỉnh theo chứng rối loạn chuyển hóa chính xác đang được điều trị.

Sáng chế cũng đề cập việc sử dụng các dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này để điều trị hoặc ngăn ngừa tình trạng, rối loạn hoặc bệnh chuyển hóa, như tiểu đường týp 2, mức glucoza tăng cao, mức insulin tăng cao, béo phì, rối loạn mỡ máu, bệnh thận do tiểu đường, tổn thương cục bộ cơ tim, suy tim sung huyết, hoặc viêm khớp dạng thấp. Theo các phương án của sáng chế, phương pháp điều trị hoặc ngăn chặn tình trạng, rối loạn hoặc bệnh chuyển hóa ở đối tượng cần điều trị bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng một lượng điều trị hoặc lượng phòng ngừa hữu hiệu dược phẩm của sáng chế. Các dược phẩm bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng trong phương pháp của sáng chế, bao gồm các dược phẩm gồm protein dung hợp của sáng chế hoặc dược phẩm gồm axit nucleic mã hóa protein dung hợp.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "đối tượng" nghĩa là bất kỳ động vật nào, cụ thể là động vật có vú, cụ thể nhất là con người sẽ hoặc đã được điều trị bằng phương pháp theo phương án của sáng chế. Thuật ngữ "động vật có vú" được sử dụng trong bản mô tả này bao hàm động vật có vú bất kỳ. Các ví dụ về động vật có vú bao gồm, nhưng không giới hạn ở bò, ngựa, cừu, lợn, mèo, chó, chuột nhắt, chuột, thỏ, chuột lang, động vật linh trưởng không phải con người (NHP) như khỉ hoặc vượn người, con người, v.v., cụ thể hơn là con người.

"Tình trạng, rối loạn, hoặc bệnh chuyển hóa" chỉ bất kỳ sự rối loạn nào liên quan đến chuyển hóa bất thường. Các ví dụ về tình trạng, rối loạn, hoặc bệnh chuyển hóa có thể được điều trị theo phương pháp của sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở bệnh tiểu đường týp 2, mức glucoza tăng cao, mức insulin tăng cao, béo phì, rối loạn mỡ máu, bệnh thận do tiểu đường, tổn thương cục bộ cơ tim, suy tim sung huyết, hoặc viêm khớp dạng thấp.

Thuật ngữ "trị bệnh", "trị", "điều trị" được sử dụng trong bản mô tả này chỉ việc cho đối tượng sử dụng chế phẩm để đạt được kết quả điều trị hoặc kết quả lâm sàng mong muốn ở đối tượng. Trong một phương án, thuật ngữ "trị bệnh", "trị", "điều trị" chỉ việc cho sử dụng dược phẩm của sáng chế để giảm, làm nhẹ bớt hoặc

làm chậm sự tiến triển hoặc phát triển rối loạn chuyển hóa, như bệnh tiểu đường týp 2, mức glucoza tăng cao, mức insulin tăng cao, béo phì, rối loạn mỡ máu, bệnh thận do tiểu đường, tổn thương cục bộ cơ tim, suy tim sung huyết, hoặc viêm khớp dạng thấp.

Thuật ngữ "lượng điều trị hữu hiệu" nghĩa là lượng hoạt chất điều trị cần thiết để tạo ra tác dụng sinh học hoặc lâm sàng mong muốn. Theo các phương án của sáng chế, "lượng điều trị hữu hiệu" là lượng đủ để mang đến kết quả mong muốn hoặc có lợi, bao gồm các kết quả lâm sàng. Lượng điều trị hữu hiệu có thể được cho sử dụng trong một hoặc nhiều lần sử dụng. Theo các thuật ngữ về tình trạng bệnh, lượng hữu hiệu là lượng đủ để cải thiện, làm ổn định, hoặc làm chậm sự phát triển bệnh. Theo các phương án cụ thể của sáng chế, lượng điều trị hữu hiệu là lượng protein dung hợp cần thiết để để điều trị hoặc ngăn ngừa tình trạng, rối loạn hoặc bệnh chuyển hóa, như tiểu đường týp 2, mức glucoza tăng cao, mức insulin tăng cao, béo phì, rối loạn mỡ máu, bệnh thận do tiểu đường, tổn thương cục bộ cơ tim, suy tim sung huyết, hoặc viêm khớp dạng thấp.

Theo các phương án của sáng chế, có thể cho đối tượng sử dụng dược phẩm của sáng chế theo phương pháp bất kỳ được người có trình độ trong ngành biết đến theo sáng chế này, như qua đường dùng trong cơ, dưới da, đường miệng, trong tĩnh mạch, trên da, trong niêm mạc (ví dụ, ruột), trong mũi hoặc trong màng bụng. Theo các phương án cụ thể, cho đối tượng sử dụng dược phẩm của sáng chế bằng cách tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da.

Các thông số như liều lượng, tần suất sử dụng, và khoảng thời gian cho đối tượng sử dụng dược phẩm theo phương án của sáng chế không giới hạn trong phương pháp cụ thể bất kỳ. Các giá trị tối ưu của các thông số này có thể phụ thuộc nhiều yếu tố, như đối tượng được điều trị, bệnh chuyển hóa cụ thể được điều trị, mức độ nghiêm trọng của bệnh, đường dùng, v.v., và người có trình độ bình thường trong ngành sẽ có thể xác định các giá trị tối ưu cho các thông số này để đạt được kết quả điều trị hoặc kết quả lâm sàng mong muốn. Ví dụ, dược phẩm có thể được sử dụng một lần mỗi ngày, hoặc nhiều hơn một lần mỗi ngày, như hai, ba, bốn lần, v.v. Liều thông thường có thể trong khoảng từ khoảng 0,1 μg/kg lên đến khoảng 100 mg/kg protein dung hợp hoặc cao hơn, phụ thuộc vào các yếu tố như đã nêu trên.

CÁC PHƯƠNG ÁN

Phương án 1 là protein dung hợp gồm: (a) protein kéo dài thời gian bán thải, (b) cầu nối, và (c) protein GDF15; trong đó protein dung hợp được sắp xếp từ đầu N đến đầu C theo thứ tự (a)-(b)-(c).

Phương án 2 là protein dung hợp theo phương án 1, trong đó protein GDF15 là protein GDF15 người hoặc biến thể chức năng của nó.

Phương án 3 là protein dung hợp theo phương án 1, trong đó protein GDF15 bao gồm trình tự axit amin có sự đồng nhất ít nhất 90% với trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 6-11.

Phương án 4 là protein dung hợp theo phương án 1, trong đó protein GDF15 bao gồm trình tự axit amin có SEQ ID NO: 11.

Phương án 5 là protein dung hợp theo phương án 4, trong đó protein GDF15 bao gồm trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID NO: 6-11.

Phương án 6 là protein dung hợp theo phương án bất kỳ Theo các phương án từ 1 đến 5, trong đó protein kéo dài thời gian bán thải bao gồm albumin huyết thanh người (HSA) hoặc biến thể chức năng của nó.

Phương án 7 là protein dung hợp theo phương án 6, trong đó protein kéo dài thời gian bán thải bao gồm trình tự axit amin có sự đồng nhất ít nhất 90% với SEQ ID NO: 1.

Phương án 8 là protein dung hợp theo phương án 7, trong đó protein kéo dài thời gian bán thải bao gồm trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID NO: 1-3.

Phương án 9 là protein dung hợp theo phương án bất kỳ Theo các phương án từ 1 đến 8, trong đó cầu nối là cầu nối linh hoạt.

Phương án 10 là protein dung hợp theo phương án 9, trong đó cầu nối bao gồm trình tự (GGGGS)n, trong đó n bằng từ 2 đến 20, như GS-(GGGGS)x8 hoặc AS-(GGGGS)x8-GT.

Phương án 11 là protein dung hợp theo phương án bất kỳ Theo các phương án từ 1 đến 9, trong đó cầu nối là cầu nối có cấu trúc.

Phương án 12 là protein dung hợp theo phương án 11, trong đó cầu nối bao gồm trình tự (AP)n hoặc (EAAAK)n, trong đó n bằng từ 2 đến 20, như AS-(AP)n-GT hoặc AS-(EAAAK)n-GT.

Phương án 13 là protein dung hợp bao gồm trình tự axit amin có sự đồng nhất trình tự ít nhất bằng 90% với các SEQ ID NO: 5, 25-31, 36-37, 40, 48, 55-60 hoặc 64-75.

Phương án 14 là protein dung hợp theo phương án 13, bao gồm trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm SEQ ID NO: 5, 25-31, 36-37, 40, 48, 55-60 và 64-75.

Phương án 15 là protein dung hợp theo phương án 14, bao gồm trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID NO: 5, 25-30, 40, 55-60, và 70.

Phương án 16 là phân tử axit nucleic phân lập mã hóa protein dung hợp theo phương án bất kỳ Theo các phương án từ 1 đến 15.

Phương án 17 là phân tử axit nucleic phân lập bao gồm trình tự nucleotit có các SEQ ID NO: 76-91.

Phương án 18 là vectơ biểu hiện bao gồm phân tử axit nucleic theo phương án 16 hoặc 17.

Phương án 19 là tế bào chủ bao gồm phân tử axit nucleic theo phương án 16 hoặc 17.

Phương án 20 là phương pháp tạo protein dung hợp theo phương án bất kỳ Theo các phương án từ 1 đến 15, bao gồm: (1) bước nuôi cấy tế bào chủ bao gồm phân tử axit nucleic mã hóa protein dung hợp trong điều kiện protein dung hợp được tạo; và (2) bước thu hồi protein dung hợp được sản sinh bởi tế bào chủ.

Phương án 21 là phương pháp theo phương án 20, trong đó bước thu hồi bao gồm bước tinh chế protein dung hợp để loại bỏ proteaza.

Phương án 22 là dược phẩm bao gồm lượng điều trị hữu hiệu protein dung hợp theo phương án bất kỳ Theo các phương án từ 1 đến 15 và chất mang dược dụng.

Phương án 23 là dược phẩm bao gồm lượng điều trị hữu hiệu phân tử axit nucleic mã hóa protein dung hợp theo phương án bất kỳ Theo các phương án từ 1 đến 15 và chất mang dược dụng.

Phương án 24 là kit gồm dược phẩm theo phương án 22 hoặc 23.

Phương án 25 là phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn chuyển hóa, bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng lượng hữu hiện dược phẩm theo phương án bất kỳ Theo các phương án 22 và 23.

Phương án 26 là phương pháp theo phương án 25, trong đó rối loại chuyển hóa từ nhóm bao gồm bệnh tiểu đường týp 2, mức glucoza tăng cao, mức insulin tăng cao, béo phì, rối loạn mỡ máu, bệnh thận do tiểu đường, tổn thương cục bộ cơ tim, suy tim sung huyết, hoặc viêm khớp dạng thấp.

Phương án 27 là phương pháp theo phương án 25 hoặc 26, trong đó cho đối tượng sử dụng dược phẩm dưới da hoặc qua đường tĩnh mạch.

Phương án 28 là phương pháp điều trị rối loạn chuyển hóa được chọn từ nhóm bao gồm bệnh tiểu đường týp 2, mức glucoza tăng cao, mức insulin tăng cao, béo phì, rối loạn mỡ máu, bệnh thận do tiểu đường, tổn thương cục bộ cơ tim, suy tim sung huyết, hoặc viêm khớp dạng thấp, ở đối tượng cần điều trị, phương pháp bao gồm bước cho đối tượng sử dụng dưới da hoặc qua đường tĩnh mạch một lượng điều trị hữu hiệu dược phẩm bao gồm protein dung hợp gồm trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID NO: 5, 25-30, 40, 55-60, và 70 và chất mang dược dụng.

Phương án 29 là phương pháp điều trị rối loạn chuyển hóa được chọn từ nhóm bao gồm bệnh tiểu đường týp 2, mức glucoza tăng cao, mức insulin tăng cao, béo phì, rối loạn mỡ máu, bệnh thận do tiểu đường, tổn thương cục bộ cơ tim, suy tim sung huyết, hoặc viêm khớp dạng thấp, ở đối tượng cần điều trị, phương pháp bao gồm bước cho đối tượng sử dụng lượng điều trị hữu hiệu dược phẩm bao gồm protein dung hợp gồm trình tự axit amin có SEQ ID NO: 60 và chất mang dược dụng.

Phương án 30 là phương pháp theo phương án bất kỳ Theo các phương án từ 25 đến 29, trong đó cho đối tượng sử dụng dược phẩm dưới da hoặc qua đường tĩnh mạch.

Phương án 31 là protein dung hợp theo phương án bất kỳ Theo các phương án từ 1 đến 15 dùng để điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn chuyển hóa được chọn từ nhóm bao gồm bệnh tiểu đường týp 2, mức glucoza tăng cao, mức insulin tăng cao, béo phì, rối loạn mỡ máu, bệnh thận do tiểu đường, tổn thương cục bộ cơ tim, suy tim sung huyết, hoặc viêm khớp dạng thấp.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây của sáng chế minh họa rõ hơn bản chất của sáng chế. Cần hiểu rằng các ví dụ sau không giới hạn sáng chế và phạm vi của sáng chế được xác định bởi các điểm yêu cầu bảo hộ.

Ví dụ 1: Thiết kế các phân tử dung hợp bao gồm GDF15 – Tác dụng của sự cắt cụt GDF15

Giống như các thành viên thuộc họ TGFβ khác, GDF15 được tổng hợp dưới dạng pre-pro-protein tạo đime trong mạng lưới nội chất và trải qua sự phân cắt furin để tạo GDF15 trưởng thành được tiết ra (axit amin 197-308). Đồng đime GDF15

trưởng thành được tiết ra là khoảng 25k Dalton, và mỗi monome có khả năng tạo tối đa 4 liên kết đisulfua nội phân tử với một đisulfua liên phân tử liên kết với các thành phần đồng đime.

Cấu trúc tinh thể của GDF15 được xác định trong sáng chế và được minh họa trong Hình 1A và 1B. Cấu trúc tinh thể cho thấy đầu C của GDF15 trưởng thành được bao phủ trong giao diện đime, trong khi đầu N lộ diện. Đầu lộ diện này cho phép liên kết các protein dung hợp, như protein kéo dài thời gian bán thải, với đầu N của GDF15.

Cấu trúc tinh thể cũng cho thấy mẫu bắt cặp đisulfua mới của các đơn phân xystein GDF15. Trong khi TGFβ1 có sự bắt cặp C1-C3 và C2-C7 (tức là bắt cặp giữa đơn phân xystein thứ nhất và thứ ba cũng như giữa đơn phân xystein thứ hai và thứ bảy), GDF15 có sự bắt cặp C1-C2 và C3-C7 (xem Hình 1A và 1B). Các kết quả bắt cặp đisulfua đơn nhất này trong vòng được tạo bởi sự bắt cặp C1-C2 nằm tại đầu N của protein và cách xa nút xystein chứa các liên kết đisulfua khác. Cấu trúc dự báo rằng đầu N của GDF15 có thể không quan trọng đối với sự tạo đime hoặc cuộn gấp protein tổng thể, và GDF15 và các phân tử dung hợp đầu N của nó có thể chịu được sự làm mất đầu N làm mất C1 và C2, các đơn phân trong vòng C1-C2, hoặc thậm chí các đơn phân đầu C của C2.

Ví dụ 2: Thiết kế các phân tử dung hợp bao gồm GDF15 – Tác dụng của cầu nối

Các cầu nối khác nhau giữa phân tử HSA và phân tử GDF15 được đánh giá. Cả hai cầu nối linh hoạt, chứa trình tự (GGGGS)n, và các cầu nối có cấu trúc, chứa trình tự (AP)n hoặc (EAAAK)n, trong đó n bằng từ 2 đến 20, được đánh giá.

Các protein dung hợp bao gồm các cầu nối khác nhau được so sánh về các đặc tính lý sinh của chúng, tác dụng của chúng đối với hiệu lực thu nạp thức ăn ở chuột gầy, các giá trị dược động học (PK) chuột, và độ ổn định của chúng *ngoài cơ thể sống* trong máu người. Các kết quả về biến thể cầu nối được xét nghiệm được trình bày trong Bảng 1. Phân tử bao gồm SỐ ID TRÌNH TỰ: 31, chứa cầu nối $(EAAAK)_8$, thể hiện sự kết tụ theo HPLC. Bảy biến thể cầu nối còn lại trong Bảng 1 không thể hiện sự kết tụ.

Bảng 1: Tổng hợp phân tích biến thể cầu nối

SỐ ID TRÌNH TỰ*	**Cầu nối của**	**Kết tụ**	**PK chuột tốt (WT)**	**Độ ổn định *ngoài cơ thể sống* trong máu người**
25	$AS(GGGGS)_2GT$	Không	Có	Có
5	$GS(GGGGS)_4$	Không	Có	Có
26	$AS(GGGGS)_8GT$	Không	Có	Có
27	$AS(AP)_5GT$	Không	Có	Có
28	$AS(AP)_{10}GT$	Không	Có	Có
29	$AS(AP)_{20}GT$	Không	Có	Có
30	$AS(EAAAK)_4GT$	Không	Có	Có
31	$AS(EAAAK)_8GT$	CÓ	Không thử nghiệm	Không thử nghiệm

*- nhãn 6xHis được gắn ở đầu N với mục đích tinh chế

Độ ổn định cầu nối cũng được đánh giá đối với các biến thể này bằng các nghiên cứu *in vivo* ở chuột và bằng các nghiên cứu về độ ổn định *ngoài cơ thể sống* trong các mẫu huyết tương và máu toàn phần ở người. Hai dạng phát hiện được sử dụng để phân tích các kết quả từ các nghiên cứu này. Xét nghiệm miễn dịch với các cặp kháng thể bắt kháng GDF15 và phát hiện kháng HSA đã được sử dụng để đánh giá mức độ nguyên vẹn của cầu nối bằng cách đo sự hiện diện của cả hai phân tử ở mỗi bên của cầu nối. Bức tranh rộng hơn về sự nguyên vẹn của toàn bộ phân tử được phân tích bởi sắc ký lỏng-khối phổ (LC-MS) sử dụng các trình tự peptit đại diện khác nhau từ HSA và GDF15. Xét nghiệm miễn dịch đã chứng minh mức PK ổn định cho tất cả biến thể cầu nối và không mất đi nồng độ mẫu huyết tương thêm chuẩn cho bất kỳ biến thể cầu nối nào quan sát được trong 48 giờ. Các kết quả LC-MS nhất quán với xét nghiệm miễn dịch cho thấy các peptit đại diện từ các phần khác nhau của phân tử HSA và GDF15 là nguyên vẹn. Mức PK của các biến thể cầu nối được phân tích bởi LC-MS sử dụng các peptit đại diện cho thấy xu hướng giống nhau đối với các biến thể cầu nối khác nhau, trong đó tất cả đều có các mức có thể phát hiện vào ngày 7. Tất cả biến thể trong Bảng 1 ngoại trừ ID TRÌNH TỰ 31 có các đặc tính lý sinh và giá trị PK mong muốn.

Các biến thể cầu nối được đánh giá về hoạt tính của chúng *in vivo* bằng cách thực hiện nghiên cứu về lượng thu nạp thức ăn ở chuột gầy. Bảng 2 cho thấy sự ảnh hưởng của

biến thể cầu nối đối với hiệu lực của protein dung hợp trong việc làm giảm lượng thu nạp thức ăn. Có sự ảnh hưởng rõ ràng của cầu nối đối với hiệu lực. Đối với các cầu nối (GGGGS)n linh hoạt, sự tăng chiều dài cầu nối từ 2 đến 4 đến 8 đã làm tăng mạnh hiệu lực protein dung hợp. Đối với các cầu nối (AP)n bền vững hơn, xu hướng ít rõ ràng hơn, cho thấy mức độ tự do của phân tử GDF15 trong protein dung hợp đóng vai trò quan trọng đối với hiệu lực của nó.

Bảng 2: Tác dụng của cầu nối đối với hiệu lực *in vivo* của các protein dung hợp HSA-GDF15 ở chuột gầy

SỐ ID TRÌNH TỰ*	**Cầu nối**	**% giảm lượng thu nạp thức ăn (trung bình)**
25	$AS(GGGGS)_2GT$	28,8
5	$GS(GGGGS)_4$	40,5
26	$AS(GGGGS)_8GT$	60,7
27	$AS(AP)_5GT$	48,2
28	$AS(AP)_{10}GT$	66,2
29	$AS(AP)_{20}GT$	55,1
30	$AS(EAAAK)_4GT$	51,9

*- nhãn 6xHis được gắn ở đầu N với mục đích tinh chế

Ví dụ 3: Thiết kế các phân tử dung hợp bao gồm GDF15 – Tác dụng của các đột biến HSA

Các protein tái tổ hợp với albumin huyết thanh người của protein kéo dài thời gian bán thải được dung hợp với đầu N của GDF15 qua cầu nối được thiết kế. Thiết kế này giúp cho giao diện dị đime GDF15 không bị xáo trộn và cho phép tạo các liên kết đisulfua giữa các mạch tự nhiên, tạo dung hợp đồng đime GDF15 với HSA được kéo dài từ mỗi nhánh GDF15. Với phương pháp tiếp cận này, chỉ cần một gen để tạo đồng đime HSA-GDF15.

Protein albumin huyết thanh người tự nhiên chứa 35 đơn phân xystein (Cys, C) tạo 17 liên kết đisulfua, với đơn phân Cys-34 là xystein tự do duy nhất trong phân tử. Cys-34 tự do này đã cho thấy là nó hoạt động như chất chống muội có gốc tự do, bằng cách bẫy nhiều dạng oxy phản ứng (ROS) và dạng nitơ phản ứng (RNS). Vì vậy Cys tự do này được tạo đột biến để giảm thiểu nguy cơ không đồng nhất do sự oxy hóa.

Xystein tự do ở vị trí 34 của HSA được tạo đột biến thành serin hoặc alanin, và các phân tử dung hợp GDF15 có đột biến HSA(C34S) hoặc HSA(C34A) được phân tích. Cả hai phân tử được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp tinh chế ba bước: (i)

sắc ký trao đổi ion, (ii) sắc ký tương tác kỵ nước, và (iii) sắc ký loại kích cỡ. Khi chúng được tạo lần đầu tiên, phân tích HPLC cho thấy rằng cả hai phân tử đều tinh khiết và không kết tụ (Bảng 3).

Tuy nhiên, hai tuần sau khi tạo, protein dung hợp chứa đột biến HSA(C34A) (bao gồm SEQ ID NO: 48) cho thấy sự kết tụ theo HPLC, trong khi protein dung hợp chứa đột biến HSA(C34S) (SEQ ID NO: 40) vẫn không kết tụ sau bốn tuần.

Bảng 3: Ảnh hưởng của việc tạo đột biến HSA C34 đối với sự kết tụ của protein dung hợp.

SEQ ID NO:	Đột biến HSA	% kết tụ khi được tinh chế	% kết tụ 2 tuần sau khi tinh chế
40	C34S	0	0
48	C34A	0	33,29

Ví dụ 4: Xu hướng phân cắt proteaza trên GDF15

Các nhà sáng chế quan sát được rằng đơn phân arginin tại vị trí axit amin 198 của GDF15 (R198) dễ gặp phải sự phân hủy proteaza trong các phân tử dung hợp HSA-GDF15. Sự phân hủy này dẫn đến quần thể không đồng nhất và không mong muốn đối với các chế phẩm điều trị. Sự phân cắt có thể được ngăn chặn bởi hỗn hợp chất ức chế proteaza. Các phương pháp tinh chế được nghiên cứu để loại bỏ proteaza. Bảng 4 liệt kê hai kiểu cột ái lực HSA được thử nghiệm về việc tinh chế các protein dung hợp HSA-GDF15, được đo bằng HPLC. Tại thời điểm tinh chế, các protein dung hợp HSA-GDF15 được tinh chế bằng cả hai phương pháp đều nguyên vẹn và tinh khiết 100%. Ở các nồng độ thấp (2-5 mg/ml), các protein được tinh chế bằng cả hai phương pháp vẫn nguyên vẹn trong suốt khoảng thời gian 4 tuần thử nghiệm. Tuy nhiên, ở các nồng độ cao (40-50 mg/ml), chỉ nhựa HSA nền kháng thể (CaptureSelect) tạo protein không proteaza là còn nguyên vẹn trong suốt khoảng thời gian thử nghiệm 4 tuần. Nhựa nền phối tử HSA (Albupure) đã tạo protein nguyên vẹn ban đầu nhưng đã cho thấy sự phân hủy theo thời gian khi được bảo quản ở các nồng độ cao. Việc bổ sung hỗn hợp chất ức chế proteaza (PI) và EDTA đã hoàn toàn kìm hãm sự phân hủy lô protein dung hợp HSA-GDF15 nồng độ cao được tinh chế bằng cách sử dụng nhựa Albupure. Vì vậy, phương pháp tinh chế đóng vai trò quan trọng trong việc tạo chế phẩm điều trị ổn định. Không quan sát thấy sự phân hủy tương ứng *in vivo* hoặc *ngoài cơ thể sống*, cho thấy một khi chế phẩm điều trị được tạo không có proteaza, sự phân hủy các protein dung hợp không phải là vấn đề *in*

vivo. Vì vậy, các phương pháp tinh chế có thể loại bỏ hiệu quả các proteaza tiềm ẩn trong khi sản xuất, như là các phương pháp sử dụng nhựa CaptureSelect, là chìa khóa để sản xuất thành công thuốc điều trị GDF15 đồng nhất, nguyên vẹn và ổn định.

Bảng 4: Sự phân cắt proteaza của các protein dung hợp HSA-GDF15 có thể được loại bỏ bằng các phương pháp tinh chế mẫu

Điều kiện			**% quần thể HSA-GDF15 (ID TRÌNH TỰ 60) bị phân hủy**				
Nồng độ	**Nhựa**	**+PI /EDTA**	TUẦN 0	TUẦN 1	TUẦN 2	TUẦN 3	TUẦN 4
Thấp	Chọn bắt	Không	0	0	0	0	0
Thấp	Albupure	Không	0	0	0	0	0
Cao	Chọn bắt	Không	0	0	0	0	0
Cao	Albupure	Không	0	3,04	9,47	11,57	13,89
Cao	Chọn bắt	Có	0	0	0	0	0
Cao	Albupure	Có	0	0	0	0	0

Ví dụ 5: Các biến thể làm mất đầu N của GDF15

Cấu trúc tinh thể GDF15 được minh họa trong Hình 1A và 1B dự đoán rằng đầu N của GDF15 liên quan trong các biến thể làm mất không quan trọng đối với sự tạo đime và cuộn gấp protein tổng thể. Nó cũng dự đoán sự làm mất đầu N này không ảnh hưởng đến bất kỳ sự tương tác tiềm năng nào. Các protein dung hợp HSA-GDF15 bao gồm nhiều sự làm mất đầu N của GDF15 được thử nghiệm về hoạt tính *in vivo*.

Các biến thể làm mất đầu N của GDF15 được thiết kế như vậy loại bỏ vị trí phân cắt proteaza tại GDF15 (R198). Ngay sau đơn phân R198, có vị trí khử amin tiềm năng tại các đơn phân N199- G200, và sự khử amin cơ chất cũng không được ưu tiên trong các chế phẩm điều trị. Sự làm mất đầu N của GDF15 có thể đồng thời loại bỏ cả vị trí phân cắt protein và vị trí khử amin. Các biến thể làm mất của GDF15 thu được được đưa vào protein dung hợp với HSA bao gồm GDF15 (201-308; SEQ ID NO: 8), GDF15 (202-308; SEQ ID NO: 9), và GDF15 (211-308; SEQ ID NO: 11). Các nghiên cứu *in vivo* ở chuột cho thấy các biến thể làm mất đầu N của GDF15 vẫn còn hoạt động trong việc giảm lượng thu nạp thức ăn (Hình 17). Các kết quả thí nghiệm xác nhận rằng các biến thể làm mất đầu N của GDF15 này biểu hiện phù hợp, tạo các đime phù hợp, và hoạt động *in vivo*.

Ví dụ 6: Các đột biến bất hoạt của GDF15

Bảng 5 liệt kê 12 đột biến của GDF15 được tạo để loại bỏ hoạt tính GDF15 *in vivo* và nhận dạng yếu tố quyết định kháng nguyên chức năng của GDF15. Các đột biến bao gồm 5 đột biến đơn, 2 đột biến đôi, và 5 đột biến ba. Các protein dung hợp HSA-GDF15 bao gồm các đột biến này được đặc trưng hóa cho các hoạt tính và đặc tính lý sinh (Bảng 5). Trong số 12 đột biến, một đột biến không biểu hiện và bốn đột biến tạo kết tụ theo thời gian, cho thấy các đột biến làm gián đoạn cuộn gấp protein và các đặc tính lý sinh. Trong số 7 đột biến còn lại, 4 đột biến chứa đột biến đơn của GDF15, và các đột biến này được thử nghiệm ở chuột về việc giảm lượng thu nạp thức ăn so với thể hoang dại. Ba đột biến đơn (I89R, I89W và W32A) mất hoạt tính *in vivo*, trong khi đột biến còn lại (Q60W) hoạt động như thể hoang dại. Các kết quả này cho thấy đột biến I89R, I89W hoặc W32A làm gián đoạn sự tương tác giữa thụ thể/đồng thụ thể với GDF15, cho thấy các yếu tố quyết định kháng nguyên chức năng của GDF15 ở xung quanh đơn phân I89 và W32. Việc đánh số đột biến dựa trên GDF15 trưởng thành hiện diện trong protein dung hợp, ví dụ, "1" chỉ axit amin thứ nhất của GDF15 trưởng thành (SEQ ID NO: 6) và "89" chỉ axit amin thứ 89 của protein GDF15 trưởng thành.

Bảng 5: Tổng hợp các hoạt tính và đặc tính lý sinh của các protein dung hợp bao gồm các đột biến GDF15

SEQ ID NO:	Các đột biến trong GDF15	Các đặc tính lý sinh	Các hoạt tính
5	Thể hoang dại	Biểu hiện tốt, ổn định	Hoạt tính thể hoang dại
64	I89R	Biểu hiện tốt, ổn định	Mất hoàn toàn hoạt tính
65	I89W	Biểu hiện tốt, ổn định	Mất hoàn toàn hoạt tính
66	L34A, S35A, R37A	Biểu hiện tốt, ổn định	
67	V87A, I89A, L98A	Biểu hiện tốt, không ổn định	
68	L34A, S35A, I89A	Biểu hiện tốt, ổn định	
69	V87A, I89A	Biểu hiện tốt, ổn định	
70	Q60W	Biểu hiện tốt, ổn định	Hoạt động như thể hoang dại
71	W32A	Biểu hiện tốt, ổn định	Mất hoàn toàn hoạt tính
72	W29A	Biểu hiện tốt, không ổn định	
73	Q60A, S64A, R67A	Biểu hiện tốt, không ổn định	
74	W29A,Q60A,I61A	Không biểu hiện	
75	W29A, W32A	Biểu hiện tốt, không ổn định	

*- nhãn 6xHis được gắn ở đầu N với mục đích tinh chế

Ví dụ 7: Phương pháp biểu hiện và tinh chế

Biểu hiện

Để biểu hiện 20 ml và lớn hơn, biểu hiện được thực hiện bằng cách sử dụng các tế bào HEK Expi293™ tăng trưởng trong môi trường biểu hiện Expi293™. Các tế bào tăng trưởng ở 37°C trong khi lắc với tốc độ 125RPM (vòng/phút) với CO2 8%. Các tế bào được chuyển nhiễm ở 2,5 x 106 tế bào cho mỗi ml bằng cách sử dụng kit biểu hiện Expi293™. Đối với mỗi lít tế bào được chuyển nhiễm, 1 mg ADN tổng số được pha loãng trong 25 ml Opti-MEM, và 2,6 ml thuốc thử Expi293™ được pha loãng trong 25 ml Opti-MEM và được ủ trong 5 phút ở nhiệt độ phòng. ADN pha loãng và thuốc thử Expi293 pha loãng được kết hợp với nhau và được ủ trong 20 phút ở nhiệt độ phòng. Phức hợp ADN sau đó được bổ sung vào các tế bào. Các tế bào được đặt trong máy ủ lắc qua đêm. Ngày sau khi chuyển nạp, 5 ml chất tăng cường 1 từ kit được pha loãng vào 50 ml chất tăng cường 2 từ kit, và tổng thể tích của hai chất tăng cường được bổ sung vào tế bào. Các tế bào chuyển nhiễm được đặt trở lại vào máy ủ trong 4 ngày đến khi chúng được thu hoạch. Các tế bào được cô đặc bằng cách ly tâm với 6.000 g trong 30 phút và sau đó được lọc bằng bộ lọc 0,2 um trước bước tinh chế.

Biểu hiện cũng được thực hiện ở các tế bào CHO. Plasmit được tinh chế và đặc trưng hóa. Trước khi chuyển nhiễm, 1 phân ước 200 µg ADN plasmit chứa vùng mã hóa HSA-GDF15 được tuyến tính hóa bằng cách thủy phân bằng enzym giới hạn với Acl I. Việc thủy phân bằng enđonucleaza giới hạn này đảm bảo sự loại bỏ gen kháng ampicillin. Hai phân ước ADN 15 µg tuyến tính được chuyển nhiễm vào hai tế bào CHO 1 x 107 (tập hợp chuyển nhiễm được chỉ định A và B) sử dụng thiết bị BTX ECM 830 Electro Cell Manipulator (Harvard Apparatus, Holliston, MA). Các tế bào được điện di 3 lần ở 250 volt với độ dài xung 15 mili giây và các khoảng xung 5 giây trong ống cuvet với khoảng cách truyền sáng 4 mm. Các tế bào chuyển nhiễm được chuyển đến MACH-1 + L-glutamin trong bình lắc và được ủ trong 1 ngày. Tập hợp chuyển nhiễm A và tập hợp chuyển nhiễm B được ly tâm, được tái huyền phù trong MACH-1 + MSX, và được chuyển đến các bình lắc để ủ trong 6 ngày. Các tế bào tạo dung hợp protein HSA chuyển nhiễm từ tập hợp chuyển nhiễm A và tập hợp chuyển nhiễm B được kết hợp với nhau và được đặt trong metylxenluloza vào ngày 8 sau khi điện di.

Tinh chế

Tinh chế hai bước sử dụng nhựa CaptureSelect và sắc ký loại kích cỡ được sử dụng. Các lớp tế bào nổi từ các tế bào Expi293™ được chuyển nhiễm tạm thời được tải lên cột HSA CaptureSelect (Ma trận ái lực albumin người CaptureSelect) được cân bằng trước (PBS, pH 7,2) với năng suất xấp xỉ 10 mg protein cho mỗi ml nhựa. Sau khi tải, các protein không liên kết được loại bỏ bằng cách rửa cột với 10 thể tích cột (CV) PBS có pH7,2. HSA-GDF15 liên kết với cột được rửa giải với 10 CV $MgCl_2$ 2 M trong Tris 20 mM, pH 7,0. Các phần cất đỉnh được tập hợp, được lọc (0,2 µ), và được thẩm tách khỏi PBS có pH 7,2 ở 4°C. Sau khi thẩm tách, protein được lọc (0,2 µ) lại và được cô đặc đến khi đạt thể tích phù hợp trước khi tải lên cột 26/60 superdex 200 (GE Healthcare). Các phần cất protein được rửa giải từ cột sắc ký loại kích cỡ (SEC) với độ tinh khiết cao (được xác định bởi SDS-PAGE) được tập hợp. Nồng độ protein được xác định theo sự hấp thụ ở 280 nm trên trên quang phổ kế BioTek Synergy HTTM. Chất lượng của protein tinh chế được đánh giá bởi SDS-PAGE và HPLC loại kích cỡ phân tích (SE-HPLC, hệ thống Dionex HPLC). Các mức nội độc tố được đo bằng xét nghiệm LAL (Pyrotell®-T, Associates of Cape Cod).

Tinhchế hai bước sử dụng nhựa Albupure và SEC cũng được sử dụng. Các protein dung hợp HSA-GDF15 được tinh chế ở nhiệt độ phòng bằng cách sử dụng nhựa AlbuPure (ProMetic BioSciences Ltd), sử dụng phối tử triazin tổng hợp cố định để liên kết chọn lọc với HSA. Các lớp nổi biểu hiện được áp dụng cho nhựa AlbuPure. Sau đó nhựa được rửa, trước tiên với 4 CV PBS có pH 7,2, tiếp theo là 4 CV Tris 50 mM có pH 8,0, dung dịch đệm NaCl 150 mM. HSA-GDF15 liên kết với cột được rửa giải với 4 CV dung dịch đệm PBS có pH 7,2 chứa Na Octanoat 100 mM. Các phần cất chứa protein được cô đặc đến khi đạt thể tích 10 mL sử dụng thiết bị cô quay với giá trị tới hạn khối lượng phân tử 30.000 kDa (Amicon) và sau đó được áp dụng cho cột 26/60 Superdex S200pg (GE) được cân bằng trong dung dịch đệm PBS có pH 7,2. Các phần cất SEC chứa đồng đime HSA-GDF15 được nhận dạng qua SDS-PAGE và được tập hợp để phân tích. Độ tinh khiết protein được đánh giá bằng SDSPAGE và SE-HPLC.

Các Ví dụ 8-14, và 19 bao gồm sự đặc trưng hóa protein dung hợp ví dụ của sáng chế, có trình tự axit amin có SEQ ID NO: 60. Protein dung hợp này là protein tái tổ hợp hoàn toàn, tồn tại dưới dạng đồng đime của dung hợp HSA với GDF15 người trưởng thành qua cầu nối 42 axit amin chứa các đơn phân glyxin và serin, GS-$(GGGGS)_8$. Khối lượng phân tử dự đoán của protein dung hợp này là

162.696 Dalton, và xystein đơn tự do tự nhiên ở vị trí 34 của HSA được tạo đột biến thành serin. Protein dung hợp HSA-GDF15 cụ thể này sẽ được gọi đơn giản là "FP1" trong các ví dụ sau đây. Biến thể được gắn nhãn 6xHis của FP1 (6xHis-FP1, SEQ ID NO: 26), chứa cầu nối AS-(GGGGS)x8-GT, được sử dụng để so sánh trong một số ví dụ sau.

Ví dụ 8: Tác dụng của FP1 đối với lượng thu nạp thức ăn của chuột C57B1/6

Mục đích của thí nghiệm này là chứng minh tác dụng đáp ứng liều của FP1 đối với sự ức chế thu nạp thức ăn ở chuột C57Bl/6.

Chuột đực C57Bl/6 được cho thích nghi với môi trường tối thiểu trong 72 giờ trong các chuồng BioDAQ. Sau đó chuột được tạo thành 6 nhóm, mỗi nhóm 8 con, dựa trên lượng thu nạp thức ăn trong 24 giờ trước. Trong khoảng 4:00 và 5:00 chiều, các con vật được cân và cho liều với chất mang hoặc chế phẩm bao gồm FP1 bằng cách tiêm dưới da. Sự thay đổi về khối lượng thức ăn cho mỗi chuồng được ghi lại liên tục bằng hệ thống BioDAQ trong khoảng thời gian 48 giờ sau khi tiêm. 6xHis-FP1 được sử dụng để so sánh trong nghiên cứu này.

Các kết quả (Hình 2 và Bảng 6) được biểu diễn dưới dạng giá trị trung bình của lượng thu nạp thức ăn cộng dồn trong khoảng thời gian đã cho. Các kết quả cho thấy việc cho chuột C57BL/6 sử dụng FP1 dưới da đã ức chế đáng kể sự thu nạp thức ăn so với các con chuột được điều trị bằng chất mang ở tất cả các liều và thời điểm thử nghiệm. 6xHis-FP1 đã giảm lượng thu nạp thức ăn ở liều 8 nmol/kg.

Bảng 6: Tác dụng của FP1 đối với lượng thu nạp thức ăn ở chuột C57BL/6 khi sử dụng dưới da; lượng thu nạp thức ăn cộng dồn vào thời điểm 12, 24 và 48 giờ sau khi sử dụng liều được trình bày

Lượng thức ăn cộng dồn (g)			
Điều trị	12 giờ	24 giờ	48 giờ
PBS	3,7 ± 0,2	4,3 ± 0,1	8,4 ± 0,3
FP1, 1 nmol/kg	2,9 ± 0,1*	3,4 ± 0,2**	7,0 ± 0,3**
FP1, 4 nmol/kg	2,3 ± 0,2****	3,1 ± 0,1****	6,6 ± 0,3***
FP1, 8 nmol/kg	2,1 ± 0,2****	3,2 ± 0,1***	6,4 ± 0,2****
FP1, 16 nmol/kg	1,7 ± 0,2****	2,7 ± 0,2****	6,2 ± 0,3****
6xHis-FP1, 8 nmol/kg	1,8 ± 0,2****	2,6 ± 0,2****	6,0 ± 0,2****

Dữ liệu được biểu diễn dưới dạng giá trị trung bình ± SEM.

*p≤0,05, so với PBS; **p≤0,01, so với PBS; ***p≤0,001, so với PBS; ****p≤0,0001, so với PBS

Phân tích ANOVA một yếu tố-Kiểm định so sánh nhiều cặp Tukey; *n*=8/nhóm

Ví dụ 9: Tác dụng của FP1 đối với lượng thu nạp thức ăn ở chuột Sprague Dawley

Mục đích của thí nghiệm này là chứng minh tác dụng đáp ứng liều của FP1 đối với sự ức chế thu nạp thức ăn ở chuột Sprague Dawley.

Chuột đực Sprague Dawley được cho thích nghi với môi trường tối thiểu trong 72 giờ trong các chuồng BioDAQ. Sau đó chuột được tạo thành 6 nhóm, mỗi nhóm 8 con, dựa trên lượng thu nạp thức ăn trong 24 giờ trước. Trong khoảng 4:00 và 5:00 giờ chiều, các con vật được cân và cho liều với chất mang hoặc chế phẩm bao gồm protein dung hợp bằng cách tiêm dưới da. Sự thay đổi về khối lượng thức ăn cho mỗi chuồng được ghi lại liên tục bằng hệ thống BioDAQ trong khoảng thời gian 48 giờ sau khi tiêm. 6xHis-FP1 được sử dụng để so sánh trong nghiên cứu này.

Các kết quả được trình bày trong Hình 3 và Bảng 7. Việc sử dụng FP1 dưới da đã ức chế sự thu nạp thức ăn ở các liều 2,5 nmol/kg và 10 nmol/kg so với các con vật được điều trị bằng chất mang. Sự ức chế chỉ đạt ý nghĩa thống kê với liều cao nhất được thử nghiệm (10 nmol/kg) tại thời điểm 24 và 48 giờ sau khi sử dụng. FP1 làm giảm lượng thu nạp thức ăn ở liều 8 nmol/kg, và có tác dụng đáng kể ở thời điểm 24 và 48 giờ.

Bảng 7: Các tác dụng của việc sử dụng FP1 dưới da đối với lượng thu nạp thức ăn ở chuột Sprague-Dawley; lượng thu nạp thức ăn cộng dồn vào thời điểm 12, 24 và 48 giờ sau khi sử dụng liều được trình bày

Lượng thức ăn cộng dồn (g)			
Điều trị	12 giờ	24 giờ	48 giờ
PBS	20,6 ± 1,3	25,3 ± 1,3	49,1 ± 2,1
FP1, 0,1 nmol/kg	23,3 ± 1,4	26,9 ± 0,8	52,8 ± 1,3
FP1, 0,5 nmol/kg	22,6 ± 1,7	25,1 ± 1,0	48,3 ± 1,8
FP1, 2,5 nmol/kg	20,0 ± 1,4	22,0 ± 1,0	44,6 ± 1,4
FP1, 10 nmol/kg	18,7 ± 0,9	19,9 ± 1,0*	39,9 ± 2,3*
6xHis-FP1, 8 nmol/kg	17,0 ± 1,5	18,8 ± 1,4**	38,4 ± 2,5**

Dữ liệu được biểu diễn dưới dạng giá trị trung bình ± SEM.

*p≤0,05, so với PBS; **p≤0,01, so với PBS

Phân tích ANOVA một yếu tố-Kiểm định so sánh nhiều cặp Tukey; *n*=8/nhóm

Ví dụ 10: Các tác dụng của FP1 đối với cân bằng nội môi glucoza và cân nặng ở chuột béo phì do chế độ ăn (DIO)

Mục đích của thí nghiệm này là để đánh giá các tác dụng của FP1 đối với sự thu nạp thức ăn, cân nặng, và cân bằng nội môi glucoza qua hai tuần điều trị ở chuột DIO C57Bl/6.

Chuột DIO đực được cân, và FP1 được cho liều dưới da với liều 2 mL/kg ba ngày một lần (q3d) vào ngày 0, 3, 6, 9, và 12. Nhóm điều trị bằng chất mang và rosiglitazone được cho liều với PBS theo chế độ tương tự. Rosiglitazone đối chứng được cung cấp trong chế độ ăn với nồng độ 0,015% tùy thích. Cân nặng chuột và khối lượng thức ăn được ghi lại hàng ngày. Gluocoza được đo bằng thiết bị đo đường huyết (One Touch®Ultra®, Lifescan, Milpitas, CA). Khối lượng nạc và mỡ được định lượng ở chuột tỉnh táo bằng NMR miền thời gian (TD-NMR) sử dụng Bruker Mini-Spec LF110. Đối với nghiệm pháp dung nạp glucoza qua đường uống (OGTT), chuột bị bỏ đói trong 4 giờ. Glucoza trong máu được đo qua mẫu cắt ở đuôi vào 0, 30, 60, 90, và 120 phút sau khi sử dụng 2 g/kg glucoza với 10 mL/kg bằng ống thông dạ dày qua đường miệng. Insulin được đo tại thời điểm 0, 30, và 90 phút sau khi sử dụng glucoza.

Kết thúc nghiên cứu, chuột được trợ tử bằng cách hít CO2, và mẫu máu cuối được thu thập. Huyết thanh được đặt vào đĩa 96 lỗ trên đá băng ướt, sau đó được lưu trữ ở -80°C. Gan được lấy ra, và hàm lượng chất béo so với tổng khối lượng các phần gan được đánh giá bằng cách sử dụng TD-NMR với Bruker MiniSpec mq60 theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Sự đánh giá mức đề kháng insulin ở mẫu cân bằng nội môi (HOMA-IR) khi đói được tính dựa trên sản phẩm glucoza (theo mg/dL) và insulin (theo mU/L) khi đói được chia cho hệ số 405.

Việc điều trị chuột DIO bằng FP1 q3d với liều 1 nmol/kg và 10 nmol/kg đã làm giảm cân nặng (Bảng 8) và lượng thu nạp thức ăn (Bảng 9). Sự sụt giảm này chỉ đạt ý nghĩa thống kê ở các thời điểm nhất định, theo mô tả bên dưới.

Fp1 đã làm giảm cân nặng với các liều 1 (từ ngày 2 đến 14) và 10 nmol/kg (từ ngày 1 đến 14) ở chuột DIO (Bảng 8 và Hình 4). Sự giảm lượng thu nạp thức ăn đáng kể quan sát được vào ngày 1 và 2 của nghiên cứu với liều 1 nmol/kg và vào ngày 1, 8 và 9 với liều 10 nmol/kg (Bảng 9).

Bảng 8: Sự thay đổi cân nặng (% bắt đầu) trong khi điều trị bằng FP1 ở chuột DIO

Điều trị	**Chất mang**	**FP1 (nmol/kg)**			**Rosiglitazone**
Ngày	n/a	0,1	1	10	10 mpk/ngày
-2	0,1 ± 0,2	-0,1 ± 0,4	0,6 ± 0,4	0,2 ± 0,3	0,1 ± 0,2
-1	-0,8 ± 0,3	-0,2 ± 0,3	0,4 ± 0,3	-0,3 ± 0,4	-0,9 ± 0,2
0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0
1	0,1 ± 0,2	-0,1 ± 0,4	-1,5 ± 0,5	-2,8 ± 0,4*	1,9 ± 0,2
2	0,0 ± 0,3	-0,8 ± 0,5	-3,2 ± 0,4*	-3,1 ± 0,5*	2,2 ± 0,5
3	-0,2 ± 0,4	-0,4 ± 0,4	-3,2 ± 0,6*	-4,0 ± 0,7*	2,6 ± 0,5
4	-0,4 ± 0,5	-0,7 ± 0,5	-3,8 ± 0,6*	-4,4 ± 0,8*	3,0 ± 0,5*
5	-0,5 ± 0,4	-1,0 ± 0,3	-4,0 ± 0,5*	-4,6 ± 0,9*	3,8 ± 0,6*
6	-0,4 ± 0,6	-0,5 ± 0,5	-3,8 ± 0,4*	-5,6 ± 0,9*	4,0 ± 0,7*
7	-0,3 ± 0,5	-0,5 ± 0,5	-4,3 ± 0,6*	-6,1 ± 0,9*	5,5 ± 0,8*
8	-0,6 ± 0,5	-0,5 ± 0,5	-4,2 ± 0,6*	-6,7 ± 1,1*	6,1 ± 0,9*
9	-0,4 ± 0,5	-0,2 ± 0,5	-4,5 ± 0,6*	-7,2 ± 1,2*	7,0 ± 1,0*
10	-0,3 ± 0,5	0,3 ± 0,5	-4,4 ± 0,8*	-7,8 ± 1,2*	7,8 ± 1,1*
11	-0,5 ± 0,5	0,5 ± 0,4	-4,4 ± 0,8*	-7,9 ± 1,4*	8,2 ± 1,2*
12	-0,8 ± 0,6	0,8 ± 0,5	-4,3 ± 1,0*	-7,9 ± 1,5*	8,5 ± 1,2*
13	-0,8 ± 0,6	0,5 ± 0,5	-3,9 ± 0,9*	-8,7 ± 1,6*	8,6 ± 1,3*
14	-1,7 ± 0,6	-0,4 ± 0,5	-4,6 ± 1,0*	-9,0 ± 1,7*	7,6 ± 1,3*
Dữ liệu được biểu diễn dưới dạng giá trị trung bình ± SEM. n = 8 cho mỗi nhóm.					
* = p<0,05, so với nhóm được điều trị bằng chất mang.					

Bảng 9: Lượng thu nạp thức ăn hàng ngày (gm) trong khi điều trị bằng FP1 ở chuột DIO

Điều trị	**Chất mang**	**FP1 (nmol/kg)**			**Rosiglitazone**
Ngày	n/a	0,1	1	10	10 mpk/ngày
-2	2,9 ± 0,1	3,0 ± 0,2	2,9 ± 0,1	2,8 ± 0,1	2,8 ± 0,1
0	3,0 ± 0,1	3,0 ± 0,1	2,8 ± 0,1	2,8 ± 0,1	3,0 ± 0,1
1	2,9 ± 0,1	3,1 ± 0,1	2,1 ± 0,2*	1,5 ± 0,1*	3,6 ± 0,1*
2	3,0 ± 0,1	3,0 ± 0,1	2,3 ± 0,1*	2,6 ± 0,2	3,9 ± 0,2*
3	2,8 ± 0,1	3,0 ± 0,1	2,6 ± 0,1	2,4 ± 0,2	3,5 ± 0,1*
4	2,3 ± 0,1	2,6 ± 0,1	2,2 ± 0,1	2,3 ± 0,1	3,3 ± 0,1*
5	2,8 ± 0,1	3,0 ± 0,1	2,8 ± 0,1	2,6 ± 0,1	3,7 ± 0,2*
6	2,8 ± 0,1	3,1 ± 0,1	2,9 ± 0,1	2,4 ± 0,2	3,7 ± 0,2*
7	2,7 ± 0,1	2,9 ± 0,1	2,6 ± 0,1	2,4 ± 0,1	3,8 ± 0,2*
8	2,7 ± 0,1	2,9 ± 0,1	2,6 ± 0,1	2,1 ± 0,1*	3,5 ± 0,2*
9	3,0 ± 0,1	3,3 ± 0,1	2,8 ± 0,1	2,5 ± 0,2*	4,3 ± 0,2*
10	2,6 ± 0,1	3,0 ± 0,1	2,6 ± 0,1	2,2 ± 0,1	3,6 ± 0,1*
11	2,9 ± 0,1	3,1 ± 0,1	2,7 ± 0,2	2,6 ± 0,2	3,4 ± 0,1*
12	2,7 ± 0,1	3,1 ± 0,1	3,0 ± 0,1	3,0 ± 0,2	3,6 ± 0,2*

13	2,6 ± 0,1	2,8 ± 0,1	2,8 ± 0,1	2,2 ± 0,2	3,2 ± 0,1*
Dữ liệu được biểu diễn dưới dạng giá trị trung bình ± SEM. n = 8 cho mỗi nhóm.					
* = p<0,05, so với nhóm được điều trị bằng chất mang.					

Trong OGTT được thực hiện vào ngày 14 của nghiên cứu, FP1 đã làm giảm đáng kể các mức glucoza so với các con vật được điều trị bằng chất mang ở tất cả thời điểm sau thời gian 0 ở tất cả ba liều được thử nghiệm (Bảng 10). Kết quả này được định lượng tiếp tục dưới dạng tổng diện tích dưới đường cong (AUC) và delta AUC, mà cũng cho kết quả thấp hơn đáng kể so với chất mang trong tất cả ba liều được thử nghiệm (Bảng 10 và Hình 5A và 5B).

Bảng 10: Các mức glucoza trong máu (mg/dL) trong quá trình OGTT sau 14 ngày cho liều FP1 q3d ở chuột DIO

Điều trị	**Liều lượng (nmol/kg)**	**Thời gian sau thử nghiệm glucoza (phút)**					**Tổng AUC (mg/dL/ 120 phút)**	**Delta AUC (mg/dL/ 120 phút)**
		0	**30**	**60**	**90**	**120**		
Chất mang	NA	209,6 ± 16,5	399,4 ± 46,4	338,5 ± 46,3	297,5 ± 38,0	269,3 ± 36,6	38244,4 ± 4308,2	13089,4 ± 3573,0
FP1	0,1	196,6 ± 7,6	319,0 ± 21,5*	241,6 ± 14,4*	196,0 ± 12,8*	184,0 ± 6,3*	28408,1 ± 1236,1*	4885,5 ± 955,1*
	1	164,0 ± 7,2	251,4 ± 13,0*	227,6 ± 12,6*	191,9 ± 9,4*	180,6 ± 13,1*	25295,6 ± 1026,7*	5615,6 ± 647,6*
	10	146,6 ± 5,9	195,6 ± 14,5*	197,1 ± 6,9*	172,1 ± 6,3*	174,9 ± 13,8*	21768,8 ± 603,0*	4211,4 ± 425,8*
Rosi-glitazone	10 mpk/ngày	130,8 ± 6,0	199,1 ± 12,9*	204,4 ± 8,5*	184,1 ± 10,9*	169,1 ± 5,7*	22115,6 ± 671,9*	6425,6 ± 599,6
Dữ liệu được biểu diễn dưới dạng giá trị trung bình ± SEM. n = 8 cho mỗi nhóm.								
* = p<0,05, so với nhóm được điều trị bằng chất mang.								

Các mức glucoza trong máu sau ăn được đo vào lúc bắt đầu (ngày 0), vào ngày 7 và vào ngày 13 của nghiên cứu (Bảng 11 và Hình 6). FP1 làm giảm glucoza trong máu một cách đáng kể theo thống kê ở các liều 1 nmol/kg và 10 nmol/kg vào ngày 13 của nghiên cứu.

Bảng 11: Glucoza trong máu sau ăn trong quá trình điều trị chuột DIO bằng FP1 q3d

		Thời gian sau khi bắt đầu điều trị (ngày)

Điều trị	Liều lượng (nmol/kg)	0	7	13
Chất mang	NA	177,6 ± 10,9	173,6 ± 10,6	225,3 ± 23,0
FP1	0,1	174,1 ± 8,5	171,8 ± 16,3	196,4 ± 8,1
	1	167,5 ± 7,8	135,1 ± 11,2	165,3 ± 10,3*
	10	165,3 ± 13,7	145,3 ± 4,9	153,8 ± 7,5*
Rosiglitazone	10 mpk/ngày	189,6 ± 17,3	122,6 ± 8,1*	154,8 ± 6,5*
Dữ liệu được biểu diễn dưới dạng giá trị trung bình ± SEM. n = 8 cho mỗi nhóm.				
* = p<0,05, so với nhóm được điều trị bằng chất mang.				

Các mức insulin trong huyết tương trong quá trình OGTT cao hơn đáng kể trong nhóm sử dụng FP1 so với nhóm chất mang tương ứng với liều 0,1 nmol/kg trong 30 phút, và thấp hơn với liều 1 và 10 nmol/kg ở cùng thời điểm (Bảng 12). Sự thay đổi insulin trong quá trình OGTT, như được đo theo tổng AUC, cao hơn nhóm chất mang đối với liều 0,1 nmol/kg FP1 (Bảng 12), và thấp hơn với liều 1 và 10 nmol/kg. Trong cả hai trường hợp, chỉ đạt được ý nghĩa thống kê với liều thấp nhất Tại thời điểm phút 90, chuột được điều trị với 1 và 10 nmol/kg FP1 có các mức insulin thấp hơn; tuy nhiên, tác dụng này không đạt ý nghĩa thống kê. HOMA-IR, được sử dụng làm thước đo độ nhạy insulin, được đo vào ngày 14 của nghiên cứu. Vào thời điểm này, FP1 làm giảm HOMA-IR, hoặc cải thiện độ nhạy insulin, với liều 10 nmol/kg (Bảng 13 và Hình 7).

Bảng 12: Các mức insulin huyết tương (pg/mL) trong quá trình OGTT sau 14 ngày cho liều FP1 q3d ở chuột DIO

Điều trị	Liều lượng (nmol/kg)	Thời gian sau thử nghiệm glucoza (phút) 0	30	90	Tổng AUC (pg/mL/90 phút)
Chất mang	NA	6096,0 ± 774,3	14660,0 ± 3031,2	5034,4 ± 405,1	902151,9 ± 143123,2
FP1	0,1	7861,0 ± 779,5	33825,8 ± 7902,0*	6494,4 ± 797,0	1834808,8 ± 381276,1*
	1	4808,1 ± 795,8	13061,8 ± 2226,3	3443,5 ± 342,5	763218,1 ± 119766,8
	10	3478,3 ± 634,6	7147,0 ± 823,8	2958,0 ± 414,0	462528,8 ± 44653,1
Rosiglitazone	10 mpk/ngày	2965,6 ± 524,2	2203,1 ± 193,5*	1180,0 ± 57,1	179025,0 ± 9970,7

Dữ liệu được biểu diễn dưới dạng giá trị trung bình ± SEM. n = 8 cho mỗi

		Thời gian sau thử nghiệm glucoza (phút)	

nhóm.

* = p<0,05, so với nhóm được điều trị bằng chất mang.

Bảng 13: HOMA-IR ở chuột DIO khi đói sau 14 ngày điều trị bằng FP1 q3d

Điều trị	Liều lượng (nmol/kg)	HOMA-IR
Chất mang	NA	93,5 ± 15,3
FP1	0,1	112,4 ± 14,6
	1	56,7 ± 9,7
	10	37,7 ± 8,2*
Rosiglitazone	10 mpk/ngày	27,3 ± 4,7*

Dữ liệu được biểu diễn dưới dạng giá trị trung bình ± SEM.
n=8 cho mỗi nhóm.
* = p<0,05, so với nhóm được điều trị bằng chất mang.

Mức giảm cân nặng đạt được vào ngày 13 không dẫn đến các thay đổi đáng kể trong khối lượng mỡ tuyệt đối hoặc phần trăm khối lượng mỡ ở liều bất kỳ (Bảng 14). Với liều 10 nmol/kg, có sự sụt giảm đáng kể trong khối lượng nạc tuyệt đối. Không quan sát được sự sụt giảm này khi được biểu hiện dưới dạng phần trăm khối lượng nạc. Khối lượng gan được cân trong quy trình mổ tử thi cuối vào ngày 15 của nghiên cứu (Bảng 15). FP1 làm giảm khối lượng gan tuyệt đối và khối lượng gan theo phần trăm khối lượng cơ thể ở liều 10 nmol/kg. Quan sát thấy sự sụt giảmở liều 1 nmol/kg, nhưng không đạt ý nghĩa thống kê đối với một trong hai thông số. Mỡ gan được đo trên sinh thiết theo NMR (Bảng 16). Protein dung hợp FP1 làm giảm hàm lượng mỡ gan, được biểu diễn dưới dạng phần trăm khối lượng sinh thiết gan, tại các liều 1 và 10 nmol/kg. Xảy ra sụt giảm đáng kể ở liều cao hơn.

Bảng 14: Thành phần cơ thể sau 13 ngày điều trị bằng FP1 q3d ở chuột DIO

Điều trị	Liều lượng (nmol/kg)	Khối lượng mỡ (g)	Khối lượng nạc (g)	Khối lượng mỡ (% cơ thể)	Khối lượng nạc (% cơ thể)
Chất mang	NA	11,6 ± 0,5	29,6 ± 0,4	23,4 ± 0,8	59,6 ± 0,9
FP1	0,1	12,2 ± 0,4	29,7 ± 0,4	24,1 ± 0,6	58,5 ± 0,6
	1	12,1 ± 0,3	28,0 ± 0,4	25,1 ± 0,3	58,3 ± 0,6
	10	10,6 ± 0,3	27,7 ± 0,4*	23,1 ± 0,3	60,6 ± 0,6
Rosiglitazone	10 mpk/ngày	14,9 ± 0,6*	30,0 ± 0,5	27,2 ± 0,4*	55,0 ± 0,6*

Dữ liệu được biểu diễn dưới dạng giá trị trung bình ± SEM. n = 8 cho mỗi nhóm.
* = p<0,05, so với nhóm được điều trị bằng chất mang.

Bảng 15: Khối lượng gan sau 15 ngày điều trị bằng FP1 q3d ở chuột DIO

Điều trị	Liều lượng (nmol/kg)	Khối lượng gan (g)	Khối lượng gan (% cơ thể)
Chất mang	NA	2,6 ± 0,1	5,4 ± 0,2
FP1	0,1	2,9 ± 0,2	5,8 ± 0,2
	1	2,2 ± 0,1	4,6 ± 0,2
	10	1,9 ± 0,1*	4,2 ± 0,1*
Rosiglitazone	10 mpk/ngày	2,5 ± 0,2	4,6 ± 0,2

Dữ liệu được thể hiện dưới dạng giá trị trung bình ± SEM. n = 8 cho mỗi nhóm.
* = p<0,05, so với nhóm được điều trị bằng chất mang.

Bảng 16: Hàm lượng mỡ gan được đo sau 15 ngày điều trị bằng FP1 q3d ở chuột DIO

Điều trị	Liều lượng (nmol/kg)	Mỡ (%)
Chất mang	NA	27,3 ± 2,1
FP1	0,1	26,0 ± 1,4
	1	22,5 ± 1,4
	10	17,8 ± 1,6*
Rosiglitazone	10 mpk/ngày	25,9 ± 0,8

Dữ liệu được thể hiện dưới dạng giá trị trung bình ± SEM. n = 8 cho mỗi nhóm.
* = p<0,05, so với nhóm được điều trị bằng chất mang.

Ví dụ 11: Các tác dụng của FP1 đối với các mức glucoza trong máu và cân nặng ở chuột *ob/ob*

Mục đích của thí nghiệm này là để đánh giá các tác dụng của FP1 đối với cân nặng và các mức glucoza trong máu qua 8 ngày điều trị ở chuột *ob/ob* bị béo phì, tăng đường huyết, thiếu leptin.

Chuột *ob/ob* đực được cân và FP1 được sử dụng dưới da với 2 mL/kg ba ngày một lần (q3d) vào ngày 0, 3 và 6. Cân nặng chuột và khối lượng thức ăn được ghi lại hàng ngày. Glucoza được đo hàng ngày bằng thiết bị đo đường huyết. Kết thúc nghiên cứu, chuột được trợ tử, và mẫu máu cuối được thu thập.

FP1, với liều 1 nmol/kg, đã làm giảm đáng kể cân nặng (được biểu diễn dưới dạng phần trăm cân nặng ban đầu) ở chuột *ob/ob* bắt đầu vào ngày 2 đến ngày 8, so với chuột được điều trị bằng chất mang. FP1, với liều 10 nmol/kg, đã làm giảm cân nặng (được biểu diễn dưới dạng phần trăm cân nặng ban đầu) ở chuột *ob/ob* bắt đầu vào ngày 1 đến ngày 8, so với chuột được điều trị bằng chất mang (Bảng 17 và Hình 8).

Bảng 17: Sự thay đổi cân nặng (% bắt đầu) trong khi điều trị bằng FP1 q3d ở chuột *ob/ob*

Điều trị	Chất mang	FP1	
Ngày	n/a	1 nmol/kg	10 nmol/kg
-6	-2,5 ± 0,3	-2,8 ± 0,4	-3,6 ± 0,5
-5	-2,4 ± 0,3	-3,0 ± 0,5	-3,5 ± 0,5
-4	-1,9 ± 0,2	-2,5 ± 0,4	-2,8 ± 0,3
-1	-0,3 ± 0,3	0,1 ± 0,2	-0,3 ± 0,2
0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0
1	0,5 ± 0,2	-1,6 ± 0,2	-2,3 ± 0,5*
2	1,1 ± 0,2	-1,8 ± 0,4*	-2,0 ± 0,9*
3	1,3 ± 0,3	-2,5 ± 0,4*	-3,1 ± 1,1*
4	1,8 ± 0,3	-3,3 ± 0,5*	-4,2 ± 1,3*
5	1,8 ± 0,4	-3,5 ± 0,5*	-4,7 ± 1,5*
6	2,0 ± 0,5	-4,0 ± 0,7*	-5,7 ± 1,6*
7	2,8 ± 0,6	-4,8 ± 0,8*	-6,3 ± 1,7*
8	3,5 ± 0,8	-4,5 ± 1,0*	-6,1 ± 1,9*
Dữ liệu được thể hiện dưới dạng giá trị trung bình ± SEM. n = 8 cho mỗi nhóm.			
* = p<0,05, so với nhóm được điều trị bằng chất mang.			

FP1, với liều 10 nmol/kg, đã làm giảm các giá trị glucoza trong máu sau ăn ở chuột *ob/ob* trong nghiên cứu vào ngày 1 và 2 và từ ngày 4 đến ngày 8 so với chuột được điều trị bằng chất mang. Quan sát được sự giảm glucoza trong máu ở liều 1 nmol/kg; tuy nhiên, tác dụng này không đạt ý nghĩa thống kê (Bảng 18 và Hình 9).

Bảng 18: Glucoza trong máu sau ăn trong quá trình điều trị chuột *ob/ob* bằng FP1 q3d

Điều trị	Chất mang	FP1	
Ngày	n/a	1 nmol/kg	10 nmol/kg
-6	463,6 ± 31,2	395,7 ± 52,0	463,6 ± 41,0
-5	554,9 ± 57,5	609,6 ± 53,6	552,9 ± 53,0
-4	502,9 ± 41,6	517,9 ± 71,6	490,3 ± 54,4
-1	552,1 ± 45,1	567,2 ± 51,2	586,0 ± 42,6
0	468,8 ± 57,3	479,7 ± 61,8	437,0 ± 42,7
1	537,0 ± 42,8	439,0 ± 80,4	336,2 ± 51,0*
2	511,7 ± 43,5	440,0 ± 74,3	293,7 ± 37,6*
3	447,8 ± 54,2	369,6 ± 75,9	279,4 ± 38,8
4	516,3 ± 47,0	384,6 ± 84,0	261,2 ± 43,7*
5	531,0 ± 47,1	410,9 ± 92,2	286,9 ± 55,8*
6	596,1 ± 45,1	451,1 ± 82,6	301,9 ± 49,3*
7	566,7 ± 44,3	425,3 ± 86,9	246,7 ± 43,5*
8	509,9 ± 37,6	337,8 ± 75,1	223,4 ± 34,1*
Dữ liệu được thể hiện dưới dạng giá trị trung bình ± SEM. n = 8 cho mỗi nhóm.			

Ví dụ 12: Dược động học nhiều loài

Dược động học chuột

Chuột C57Bl/6 cái được cho sử dụng FP1 với liều 2 mg/kg IV và SC trong PBS, pH 7. Các mẫu máu được thu thập, huyết thanh được xử lý và các nồng độ thuốc được đo trong khoảng thời gian lên đến 7 ngày sau khi dùng thuốc bằng cả hai đường dùng. Nồng độ FP1 được xác định bằng phương pháp xét nghiệm miễn dịch. Mức thời gian-nồng độ thuốc trong huyết thanh được tổng hợp trong Bảng 19 và 20 và được minh họa trong Hình 10.

Bảng 19: Nồng độ trong huyết thanh (nM) của FP1 theo thời gian sau khi sử dụng SC đơn liều ở chuột C57Bl/6 cái

	FP1 - Liều SC						
Thời điểm	**Kết quả con vật 56 (nM)**	**Kết quả con vật 57 (nM)**	**Kết quả con vật 58 (nM)**	**Kết quả con vật 60 (nM)**	**Kết quả con vật 63 (nM)**	**Kết quả trung bình (nM)**	**Độ lệch chuẩn**
4 giờ	32,299	50,735	42,766	32,407	23,018	36,245	10,698
24 giờ	88,822	106,418	88,648	103,841	80,346	93,615	11,093
72 giờ	33,563	38,473	32,473	33,625	32,769	34,181	2,451
96 giờ	20,639	24,988	21,247	19,356	20,771	21,400	2,124
Ngày 7	5,399	6,919	7,234	5,994	5,637	6,237	0,803

Bảng 20: Nồng độ trong huyết thanh (nM) của FP1 theo thời gian sau khi sử dụng IV đơn liều ở chuột C57Bl/6 cái

	FP1 - Liều IV						
Thời điểm	**Kết quả con vật 52 (nM)**	**Kết quả con vật 53 (nM)**	**Kết quả con vật 65 (nM)**	**Kết quả con vật 66 (nM)**	**Kết quả con vật 70 (nM)**	**Kết quả trung bình (nM)**	**Độ lệch chuẩn**
1 giờ	240,419	233,318	232,484	276,913	272,727	251,172	21,857
24 giờ	86,823	95,774	80,201	93,153	88,853	88,961	6,027
72 giờ	33,634	37,447	33,108	41,680	34,034	35,981	3,612
96 giờ	22,666	20,588	19,458	33,718	20,361	23,358	5,909
Ngày 7	7,401	5,606	4,896	8,556	4,205	6,133	1,803

Phân tích dược động học cho biết thời gian bán thải cuối là 1,67 và 1,57 ngày đối với FP1 ở chuột C57Bl/6 sau khi lần lượt sử dụng SC và IV (Bảng 21). FP1 cho thấy sinh khả dụng trung bình là ~71% sau khi sử dụng SC.

Bảng 21: Thông số dược động học trung bình (± SD) của FP1 sau khi sử dụng IV và SC 2 mg/kg ở chuột C57Bl/6 cái

Đường		**$t_{1/2}$ (ngày**	**CL hoặc CL/F**	**Vss (ml/kg**	**$C_{tối đa}$ (ng/ml**	**$T_{tối đa}$ ***	**$AUC_{0\text{-cuối}}$ (ngày*ng/ml**	**$AUC_{0\text{-vô hạn}}$ (ngày*ng/ml**

dùng		)	(ml/ngày/kg)	)	)	(ngày)	)	)
SC	**Giá trị trung bình**	**1,67**	**49,48**		**14994**	**1**	**38315**	**40734**
	(SD)	(0,14)	(4,791)		(1776)		(3851)	(4072)
IV	**Giá trị trung bình**	**1,57**	**35,00**	**69,03**	**40231**	**0,04**	**55263**	**57531**
	(SD)	(0,19)	(3,13)	(5,8)	(3500)		(4853)	(5416)

Ghi chú: *Ttối đa (trung bình)

Dược động học chuột

Chuột Sprague Dawley cái được cho sử dụng FP1 với liều 2 mg/kg IV và SC trong PBS, pH 7. Các mẫu máu được thu thập, huyết thanh được xử lý và các nồng độ thuốc được đo trong khoảng thời gian lên đến 7 ngày sau khi dùng thuốc bằng cả hai đường dùng. Nồng độ FP1 được xác định bằng phương pháp xét nghiệm miễn dịch. Mức thời gian-nồng độ thuốc trong huyết thanh được tổng hợp trong Bảng 22 và 23 và được minh họa trong Hình 11.

Bảng 22: Nồng độ trong huyết thanh (nM) của FP1 theo thời gian sau khi sử dụng SC đơn liều ở chuột Sprague Dawley cái.

	FP1 - Nhóm 3 (Liều SC)						
Thời điểm	**Kết quả con vật 53 (nM)**	**Kết quả con vật 55 (nM)**	**Kết quả con vật 67 (nM)**	**Kết quả con vật 68 (nM)**	**Kết quả con vật 69 (nM)**	**Kết quả trung bình (nM)**	**Độ lệch chuẩn**
4 giờ	4,766	3,500	3,932	3,546	3,250	3,799	0,593
24 giờ	45,118	53,192	39,196	39,823	40,804	43,627	5,826
72 giờ	18,900	24,102	23,124	23,718	18,933	21,755	2,615
96 giờ	12,193	14,333	14,185	14,669	11,256	13,327	1,511
Ngày 7	2,805	2,821	2,447	3,438	2,358	2,774	0,426

Bảng 23: Nồng độ trong huyết thanh (nM) của FP1 theo thời gian sau khi sử dụng IV đơn liều ở chuột Sprague Dawley cái

	FP1 - Nhóm 4 (Liều IV)						
Thời điểm	**Kết quả con vật 51 (nM)**	**Kết quả con vật 52 (nM)**	**Kết quả con vật 57 (nM)**	**Kết quả con vật 64 (nM)**	**Kết quả con vật 66 (nM)**	**Kết quả trung bình (nM)**	**Độ lệch chuẩn**

1 giờ	43,620*	382,676	403,255	443,080	510,105	356,547	181,560
24 giờ	102,665*	142,661	139,066	124,528	126,425	127,069	15,728
72 giờ	46,720	60,105	67,090	59,257	70,423	60,719	9,127
96 giờ	29,409	39,897	41,225	42,258	48,074	40,173	6,779
Ngày 7	6,976	11,251	8,913	9,540	13,006	9,937	2,298

* Phân tích lặp lại xác nhận kết quả

Phân tích dược động học cho biết thời gian bán thải cuối là 1,34 và 1,51 ngày đối với FP1 ở chuột Sprague Dawley sau khi lần lượt sử dụng SC và IV (Bảng 24). FP1 cho thấy sinh khả dụng trung bình là ~23% sau khi sử dụng SC.

Bảng 24: Thông số dược động học trung bình (± SD) của FP1 sau khi sử dụng IV và SC 2 mg/kg ở chuột Sprague Dawley

Đường dùng		**$t_{1/2}$ (ngày)**	**CL hoặc CL/F (ml/ngày/kg)**	**Vss (ml/kg)**	**$C_{tối\ đa}$ (ng/ml)**	**$T_{tối\ đa}$* (ngày)**	**$AUC_{0\text{-cuối}}$ (ngày*ng/ml)**	**$AUC_{0\text{-vô hạn}}$ (ngày*ng/ml)**
SC	**Giá trị trung bình**	**1,34**	**100,09**		**6987**	**1**	**19250**	**20112**
	(SD)	(0,04)	(3,97)		(417)		(794)	(820)
IV	**Giá trị trung bình**	**1,51**	**24,75**	**53,41**	**59000**	**0,04**	**83028**	**86525**
	(SD)	(0,12)	(8,53)	(17,15)	(25031)		(20126)	(20881)

Ghi chú: *Ttối đa (trung bình)

Dược động học khỉ

Khỉ đuôi dài đực non (*Macaca fascicularis*) được cho sử dụng FP1 với liều 1 mg/kg IV và SC trong PBS, pH 7. Các mẫu máu được thu thập, huyết thanh được xử lý và các nồng độ thuốc được đo trong khoảng thời gian lên đến 21 ngày sau khi dùng thuốc bằng cả hai đường dùng, sử dụng phân tích sinh học xét nghiệm miễn dịch học. Mức thời gian-nồng độ thuốc trong huyết thanh được tổng hợp trong Bảng 25 và 26 và được minh họa trong Hình 12.

Bảng 25: Nồng độ trong huyết thanh (nM) của FP1 theo thời gian sau khi sử dụng SC đơn liều ở khỉ đuôi dài như được xác định bởi xét nghiệm miễn dịch

	FP1 (Liều SC)				
Thời điểm	**Con vật 110 (nM)**	**Con vật 111 (nM)**	**Con vật 112 (nM)**	**Kết quả trung bình (nM)**	**Độ lệch chuẩn**

Cho liều trước	< LLOQ	< LLOQ	< LLOQ	< LLOQ	N/A
6 giờ	49,304	43,784	72,110	55,066	15,017
24 giờ	93,368	71,958	96,863	87,396	13,483
48 giờ	107,689	97,509	115,144	106,781	8,853
72 giờ	113,601	104,190	104,449	107,414	5,360
120 giờ	101,490	95,049	91,717	96,085	4,968
168 giờ	82,167	75,435	81,569	79,724	3,726
240 giờ	71,033	56,732	59,266	62,344	7,631
336 giờ	44,380	42,758	42,571	43,236	0,995
432 giờ	30,911	29,445	32,839	31,065	1,702
528 giờ	21,277	20,404	26,427	22,703	3,255

Bảng 26: Nồng độ trong huyết thanh (nM) của FP1 theo thời gian sau khi sử dụng IV đơn liều ở khỉ đuôi dài như được xác định bởi xét nghiệm miễn dịch

	FP1 (Liều IV)				
Thời điểm	**Con vật 104 (nM)**	**Con vật 105 (nM)**	**Con vật 106 (nM)**	**Kết quả trung bình (nM)**	**Độ lệch chuẩn**
Cho liều trước	< LLOQ	< LLOQ	< LLOQ	< LLOQ	N/A
1 giờ	212,661	235,168	189,000	212,276	23,087
6 giờ	190,315	185,331	183,575	186,407	3,497
24 giờ	141,743	155,943	146,487	148,058	7,229
48 giờ	111,765	126,105	120,744	119,538	7,246
72 giờ	105,076	106,955	106,441	106,157	0,971
120 giờ	92,591	103,882	103,757	100,077	6,483
168 giờ	71,368	93,055	87,706	84,043	11,298
240 giờ	71,554	65,093	65,685	67,444	3,572
336 giờ	46,184	38,961	41,696	42,280	3,647
432 giờ	34,589	31,266	19,492	28,449	7,933
528 giờ	26,885	24,154	22,422	24,487	2,250

Phân tích dược động học cho biết thời gian bán thải cuối trong khoảng 8,5 và 9,2 ngày đối với FP1 ở khỉ đuôi dài sau khi lần lượt sử dụng SC và IV, với sinh khả dụng trung bình là ~88% sau khi sử dụng SC (Bảng 27).

Bảng 27: Thông số dược động học trung bình (± SD) của FP1 sau khi sử dụng IV và SC 1 mg/kg ở ở khỉ đuôi dài.

Đường dùng		**$t_{1/2}$ (ngày)**	**CL hoặc CL/F (ml/ngày/kg)**	**Vss (ml/kg)**	**$C_{tối\ đa}$ (ng/ml)**	**$T_{tối\ đa}$ * (ngày)**	**$AUC_{0\text{-cuối}}$ (ngày*ng/ml)**	**$AUC_{0\text{-vô hạn}}$ (ngày*ng/ml)**
SC	**Giá trị**	**8,5**	**3,9**		**17776**	**3**	**211030**	**256202**

	trung bình							
	(SD)	(1,5)	(0,3)		(950)		(11332)	(20192)
IV	**Giá trị trung bình**	**9,2**	**3,4**	**45,6**	**34001**	**0,04**	**239758**	**292206**
	(SD)	(0,5)	(0,1)	(1,6)	(3698)		(6095)	(11516)

Ghi chú: *Ttối đa (trung bình)

Phân tích LCMS bắt bằng ái lực miễn dịch được sử dụng để định lượng nồng độ đime nguyên vẹn có trong huyết thanh của khỉ đuôi dài sau khi sử dụng IV và SC (Bảng 28 và 29 và Hình 13 và 14). Các nồng độ được xác định bằng phương pháp này giống như các nồng độ được xác định bằng xét nghiệm miễn dịch (IA), cho thấy rằng có thể phát hiện FP1 lưu hành dưới dạng đime nguyên vẹn, không có khả năng chuyển hóa ở khỉ đuôi dài.

Bảng 28: Nồng độ trong huyết thanh (ng/mL) của FP1 dưới dạng đime nguyên vẹn theo thời gian sau khi được sử dụng IV đơn liều ở khỉ đuôi dài như được xác định bởi phân tích LCMS bắt bằng ái lực miễn dịch

Ngày	Dữ liệu MS đime nguyên vẹn (Các mẫu được tập hợp)	Dữ liệu IA (Trung bình)
0,00	0	0
0,04	33347	34537
0,25	29686	30328
1,00	28787	24089
2,00	17249	19449
3,00	16827	17272
5,00	16159	16282
7,00	11124	13674
10,00	8746	10973
14,00	5328	6879
18,00	3857	4629
22,00	2252	3984

Bảng 29: Nồng độ trong huyết thanh (ng/mL) của FP1 dưới dạng đime nguyên vẹn theo thời gian sau khi được sử dụng SC đơn liều ở khỉ đuôi dài như được xác định bởi phân tích LCMS bắt bằng ái lực miễn dịch.

Ngày	Dữ liệu MS đime nguyên vẹn (Các mẫu được tập hợp)	Dữ liệu IA (Trung bình)
0,00	0	0
0,25	9625	8959

Ngày	Dữ liệu MS đime nguyên vẹn (Các mẫu được tập hợp)	Dữ liệu IA (Trung bình)
1,00	15799	14219
2,00	17671	17373
3,00	19130	17476
5,00	12284	15633
7,00	10808	12971
10,00	8910	10143
14,00	5814	7034
18,00	4074	5054
22,00	2967	3694

Nồng độ của chất phân tích trong huyết thanh của khỉ đuôi dài sau khi sử dụng IV và SC cũng được đo bởi phân tích LC-MS/MS thủy phân ái lực miễn dịch bắt trypsin (Bảng 30 và 31). Các peptit trypsin được chọn là ALV (ALVLIAFAQYLQQSPFEDHVK), ASL (ASLEDLGWADWVLSPR), và TDT (TDTGVSLQTYDDLLAK), nằm trong FP1 lần lượt gần đầu N của vùng HSA, đầu N của GDF15, và đầu C của GDF15. Các peptit được theo dõi như các peptit đại diện của FP1. Các nồng độ của tất cả peptit đại diện đều giống nhau và các nồng độ được đo bởi xét nghiệm miễn dịch, chứng minh rằng trình tự GDF15 trong FP1 vẫn nguyên vẹn và liên kết với trình tự HSA đầy đủ *in vivo*.

Bảng 30: Nồng độ trong huyết thanh (ng/mL) của các peptit đại diện tương ứng với nhiều vùng FP1 theo thời gian sau khi chúng được sử dụng IV đơn liều ở khỉ đuôi dài như được xác định bởi phân tích LC-MS/MS -thủy phân ái lực miễn dịch bắt trypsin

Thời điểm		**FP1 trung bình (ng/mL)**			**Độ lệch chuẩn**			**Dữ liệu IA (ng/mL)**
Ngày	**giờ**	**ALV**	**TDT**	**ASL**	**ALV**	**TDT**	**ASL**	
0,00	0	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	N/A	N/A	N/A	0,0
0,04	1	32400,0	39766,7	33333,3	2623,0	3162,8	2722,7	34536,9
0,25	6	29100,0	27166,7	30600,0	3439,5	1006,6	2095,2	30328,1
1,00	24	24366,7	23300,0	23800,0	4215,8	3996,2	4100,0	24088,7
2,00	48	19433,3	17733,3	18700,0	1457,2	1193,0	854,4	19448,6
3,00	72	18100,0	17200,0	17166,7	360,6	871,8	1001,7	17271,6
5,00	120	15966,7	14033,3	14233,3	1001,7	642,9	1011,6	16282,3
7,00	168	13733,3	11800,0	12100,0	1115,0	600,0	300,0	13673,6
10,00	240	9303,3	8570,0	8570,0	2290,1	1682,2	1685,9	10973,0
14,00	336	5860,0	5890,0	6056,7	415,8	312,2	388,0	6878,9
18,00	432	4143,3	4400,0	4226,7	374,3	52,9	571,2	4628,6

Thời điểm		FP1 trung bình (ng/mL)			Độ lệch chuẩn			Dữ liệu IA (ng/mL)
22,00	528	2830,0	3256,7	2753,3	355,4	420,0	319,0	3984,0

Bảng 31: Nồng độ trong huyết thanh (ng/mL) của các peptit đại diện tương ứng với nhiều vùng FP1 theo thời gian sau khi chúng được sử dụng IV đơn liều ở khỉ đuôi dài như được xác định bởi phân tích LC-MS/MS -thủy phân ái lực miễn dịch bắt trypsin

Thời điểm		FP1 trung bình (ng/mL)			Độ lệch chuẩn			Dữ liệu IA (ng/mL)
Ngày	giờ	ALV	TDT	ASL	ALV	TDT	ASL	
0,00	0	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	N/A	N/A	N/A	0,0
0,25	6	9323,3	7430,0	8123,3	1900,3	2471,6	1954,1	8959,1
1,00	24	15233,3	13390,0	14533,3	2926,3	3222,0	2683,9	14219,2
2,00	48	15366,7	14000,0	14166,7	2579,4	1646,2	2311,6	17373,0
3,00	72	17300,0	16033,3	15333,3	1571,6	1001,7	986,6	17476,0
5,00	120	15333,3	13366,7	13666,7	1222,0	1692,1	1501,1	15632,9
7,00	168	13333,3	11633,3	11700,0	709,5	472,6	781,0	12970,9
10,00	240	8496,7	7376,7	8343,3	1475,5	189,0	1039,1	10143,2
14,00	336	6046,7	6116,7	6253,3	90,2	118,5	110,6	7034,5
18,00	432	4593,3	5250,0	4636,7	802,6	1157,5	621,7	5054,2
22,00	528	3056,7	3490,0	3116,7	424,5	687,7	220,5	3693,7

Xét nghiệm độ ổn định huyết tương người

Mục đích của nghiên cứu này là phân tích độ ổn định của FP1 ng*oài cơ thể sống* trong huyết tương người. Huyết tương người mới, không được làm đông được tạo từ máu được chống đông bằng heparin từ hai đối tượng (một nam và một nữ) bằng cách ly tâm. FP1 được ủ trong chất nền này ở 37°C và được°C trộn nhẹ, trong 0, 4, 24 và 48 giờ. Nồng độ FP1 được xác định bằng phương pháp xét nghiệm miễn dịch. Chênh lệch phần trăm trung bình từ nồng độ bắt đầu (0 giờ) trong khoảng từ -4,1 đến -12,9 và không tăng theo thời gian, cho thấy rằng FP1 ổn định trong huyết tương người trong khoảng thời gian lên đến 48 giờ *ngoài cơ thể sống* (Bảng 32 và Hình 15).

Bảng 32: Nồng độ FP1 (µg/mL) sau 0, 4, 24, và 48 giờ ủ *ngoài cơ thể sống* trong huyết tương thu được từ hai đối tượng là người (Sub), theo xác định của xét nghiệm miễn dịch

Mẫu *ngoài cơ*	Nồng độ	%	Nồng độ	% chênh	Nồng độ	%

thể sống	đối tượng nam 1 (ug/mL)	chênh lệch T0	đối tượng nữ 2 (ug/mL)	lệch T0	trung bình (ug/mL)	chênh lệch T0
Huyết tương - T0giờ_ FP1	11,503	N/A	12,649	N/A	12,076	N/A
Huyết tương - T4giờ_ FP1	10,524	-8,5	10,521	-16,8	10,523	-12,9
Huyết tương - T24giờ_ FP1	9,934	-13,6	12,402	-2,0	11,168	-7,5
Huyết tương - T48giờ_ FP1	10,582	-8,0	12,575	-0,6	11,578	-4,1

LCMS bắt bằng ái lực miễn dịch được sử dụng để định lượng nồng độ của đime nguyên vẹn xuất hiện sau khi ủ trong huyết tương người. Các nồng độ được xác định bằng phương pháp này đều ổn định theo thời gian (0, 4, 24, và 48 giờ), chứng minh rằng FP1 vẫn là đime nguyên vẹn trong huyết tương người *ngoài cơ thể sống* trong khoảng thời gian lên đến 48 giờ (Bảng 33 và Hình 16).

Bảng 33: Nồng độ FP1 trung bình (µg/mL) và% chênh lệch so với các nồng độ bắt đầu dưới dạng đime nguyên vẹn sau 0, 4, 24, và 48 giờ ủ *ngoài cơ thể sống* trong huyết tương thu được từ hai người như được xác định bởi phân tích LCMS bắt bằng ái lực miễn dịch

	Nồng độ đime (ug/mL)	% chênh lệch
0 giờ	15,8	100,0
4 giờ	15,8	100,1
24 giờ	15,9	100,9
48 giờ	15,2	96,0

Ví dụ 13: Chiến lược IR

Các xét nghiệm đáp ứng miễn dịch (IR) sẽ được phát triển để phát hiện kháng thể kháng thuốc (ADA) trong các con vật và các mẫu lâm sàng. Xét nghiệm IR sẽ nhận dạng các mẫu dương tính với ADA để so sánh tình trạng ADA với các kết quả dược động học/độc động học (PK/TK), giúp đánh giá phơi nhiễm FP1 và dược động học. Xét nghiệm IR lâm sàng sẽ được sử dụng để sàng lọc các mẫu huyết thanh, xác nhận tính đặc hiệu của các mẫu dương tính với ADA, và xác định nồng độ ADA cho các mẫu dương tính được xác nhận. Tiếp theo sẽ phát triển xét nghiệm kháng thể trung hòa (NAb) để sử dụng trong các mẫu dương tính từ các đối tượng dương tính với ADA trong giai đoạn 1 của chương trình. Ngoài ra, tiếp theo là bước xác định

phản ứng chéo ADA với GDF15 nội sinh để sử dụng trong giai đoạn 2 của chương trình. Đánh giá nguy cơ sinh miễn dịch được tiến hành trước khi nghiên cứu ở người lần đầu tiên (FIH), và các xét nghiệm đặc trưng hóa đáp ứng miễn dịch bổ sung có thể được thực hiện nếu chúng được đảm bảo.

Ví dụ 14: Kế hoạch độc chất học

Do thụ thể đích nội sinh dành cho GDF15 chưa được nhận dạng, nên có sự thiếu liên kết *in vitro* và dữ liệu chức năng cho FP1. Tuy nhiên, các nghiên cứu về hiệu lực và dược lý học của đơn liều và đa liều ở chuột nhắt, chuột và khỉ đuôi dài đã chứng minh hoạt tính của FP1 ở các loài này, cho thấy tác dụng của nó đối với việc giảm lượng thu nạp thức ăn, giảm cân nặng và điều hòa sự dung nạp glucoza qua đường uống. Chuột và khỉ lần lượt sẽ là loài gặm nhấm và không gặm nhấm thử nghiệm độc chất học, dựa trên các kết quả về hiệu lực, với sự hiểu biết rằng hiệu lực nội sinh của FP1 trên thụ thể ở các loài này (so với thụ thể của người) chưa được đặc trưng hóa hoàn toàn.

Các Ví dụ 15-19 bao gồm sự đặc trưng hóa protein dung hợp ví dụ khác của sáng chế, được mô tả trong Ví dụ 5, có trình tự axit amin có SEQ ID NO: 92 (được mã hóa bởi các trình tự nucleotit có các SEQ ID NO: 92 (tối ưu hóa côđon 1) và 110 (tối ưu hóa côđon 2)). Protein dung hợp này là protein tái tổ hợp hoàn toàn tồn tại dưới dạng đồng đime của dung hợp HSA (C34S) với biến thể làm mất của GDF15 người trưởng thành (201-308; SEQ ID NO: 8) qua cầu nối bao gồm 42 axit amin bao gồm các đơn phân glyxin và serin, GS-$(GGGGS)_8$. Xystein đơn tự do tự nhiên ở vị trí 34 của HSA được tạo đột biến thành serin. Protein dung hợp HSA-GDF15 cụ thể này sẽ được gọi đơn giản là "FP2" trong các ví dụ sau đây.

Ví dụ 15: Tác dụng của FP2 đối với lượng thu nạp thức ăn của chuột C57Bl/6

FP2 được đánh giá về khả năng giảm lượng thu nạp thức ăn ở chuột C57Bl/6 đực sau khi sử dụng đơn liều. Chuột C57Bl/6 đực (10-12 tuần tuổi) từ Taconic Biosciences (Hudson, NY) được sử dụng trong nghiên cứu. Chuột được nuôi một mình trong phòng được điều khiển nhiệt độ với chu kỳ 12 giờ sáng/tối (6 giờ sáng/6 giờ tối) và được cho tiếp cận với nước và thức ăn *tùy thích*. Chuột đực C57Bl/6 được cho thích nghi với môi trường tối thiểu trong 72 giờ trong các chuồng BioDAQ; sau đó chuột được tạo thành 6 nhóm, mỗi nhóm 8 con, dựa trên lượng thu nạp thức ăn trong 24 giờ trước. Trong khoảng 4:00 và 5:00 chiều, các con vật được cân và cho liều với chất mang hoặc các hợp chất bằng

cách tiêm dưới da. Sự thay đổi về khối lượng thức ăn cho mỗi chuồng được ghi lại liên tục bằng hệ thống BioDAQ trong khoảng thời gian 48 giờ sau khi sử dụng hợp chất. 6xHis-FP1 được sử dụng làm thuốc so sánh trong nghiên cứu này.

FP2 có các tác dụng đáng kể đối với việc giảm lượng thu nạp thức ăn trong 12, 24 và 48 giờ sau khi sử dụng ở tất cả mức liều lượng thử nghiệm (Bảng 34). Có sự sụt giảm theo phần trăm thay đổi ở lượng thu nạp thức ăn so với PBS ở tất cả thời điểm và tất cả mức liều lượng (Bảng 35) ở chuột.

Bảng 34: Tác dụng của đơn liều FP2 đối với lượng thu nạp thức ăn trong 48 giờ ở chuột C57Bl/6

Lượng thức ăn cộng dồn (g)			
Điều trị	12 giờ	24 giờ	48 giờ
PBS	3,7±0,2	4,4±0,2	8,8±0,4
FP2, 1 nmol/kg	2,8±0,4*	3,0±0,4**	6,9±0,7*
FP2, 4 nmol/kg	2,4±0,2***	3,1±0,2**	7,0±0,3*
FP2, 8 nmol/kg	1,9±0,2****	2,4±0,1****	6,2±0,2***
FP2, 16 nmol/kg	1,8±0,1****	2,7±0,1***	6,3±0,4**
6xHis-FP1, 8 nmol/kg	2,3±0,3***	2,8±0,4**	6,6±0,7**

Dữ liệu được thể hiện dưới dạng giá trị trung bình ± SEM.

*p≤0,05, so với PBS

**p≤0,01, so với PBS

***p≤0,001, so với PBS

****p≤0,0001, so với PBS tương ứng

Các phân tích thống kê được sử dụng: Phân tích ANOVA và kiểm định so sánh nhiều cặp Dunnett.

n=8/nhóm, ngoại trừ 6xHis-FP1 8 nmol/kg (n=6).

Bảng 35: Tác dụng của đơn liều FP2 đối với phần trăm giảm lượng thu nạp thức ăn (so với chất mang) trong 48 giờ ở chuột C57Bl/6

Phần trăm ức chế so với PBS			
Điều trị	12 giờ	24 giờ	48 giờ
PBS	0,0±7,9	0,0±7,7	0,0±5,9
FP2, 1 nmol/kg	22,4±12,5*	31,8±10,5**	21,8±8,1*
FP2, 4 nmol/kg	36,6±7,2***	30,4±5,8**	20,2±4,7*
FP2, 8 nmol/kg	47,0±6,2****	45,7±3,8****	29,7±3,9***
FP2, 16 nmol/kg	49,2±4,1****	38,1±4,1***	27,8±5,1**
6xHis-FP1, 8 nmol/kg	36,9±9,9***	36,5±8,8**	24,6±8,2**

Tác dụng gây chán ăn của FP2 được biểu hiện ở sự giảm lượng thu nạp thức ăn tương đối so với các đối chứng PBS tương ứng.

Dữ liệu được thể hiện dưới dạng giá trị trung bình ± SEM.

*p≤0,05, so với PBS

**p≤0,01, so với PBS

***p≤0,001, so với PBS

****p≤0,0001, so với PBS tương ứng

Các phân tích thống kê được sử dụng: Phân tích ANOVA và kiểm định so sánh nhiều cặp Dunnett.

n=8/nhóm, ngoại trừ 6xHis-FP1 8 nmol/kg (n=6).

Ví dụ 16: Các tác dụng của FP2 đối với lượng thu nạp thức ăn ở chuột Sprague Dawley

FP2 được đánh giá về khả năng giảm lượng thu nạp thức ăn ở chuột C57Bl/6 đực sau khi sử dụng đơn liều. Các con vật được cung cấp từ Charles River Labs (Wilmington, MA) với cân nặng 200-225 g và được sử dụng trong một tuần sau khi cung cấp. Mỗi con được cho vào một chuồng trên lớp lót khô alpha và trang bị thêm ống nhựa trong phòng được điều khiển nhiệt độ với chu kỳ 12 giờ sáng/tối. Chúng được cho tiếp xúc với nước *tùy thích* và được cho ăn theo chế độ dành cho loài gặm nhấm trong phòng thí nghiệm; PicoLab® Rodent Diet 20, 5K75* được chứng nhận chiếu xạ (được cung cấp từ Purina Mills, St. Louis, MO. qua ASAP Quakertown, PA). Cân nặng của mỗi con chuột được ghi lại trước khi cho liều.

Các con vật được cho thích nghi với môi trường tối thiểu trong 72 giờ trong các chuồng BioDAQ; sau đó chuột được tạo thành 6 nhóm, mỗi nhóm 8 con, dựa trên lượng thu nạp thức ăn trong 24 giờ trước. Trong khoảng 4:00 và 5:00 chiều, các con vật được cân và cho liều với chất mang hoặc các hợp chất bằng cách tiêm dưới da. Sự thay đổi về khối lượng thức ăn cho mỗi chuồng được ghi lại liên tục bằng hệ thống BioDAQ trong khoảng thời gian 48 giờ sau khi sử dụng hợp chất. 6XHis-FP1 được sử dụng làm thuốc so sánh trong nghiên cứu này.

Sự giảm lượng thu nạp thức ăn phụ thuộc liều được thử nghiệm sau khi sử dụng đơn liều FP2. Không có sự chênh lệch đáng kể về lượng thu nạp thức ăn quan sát được ở liều 0,3 nmol/kg. Quan sát được các tác dụng đáng kể trong việc giảm

lượng thu nạp thức ăn trong 12 giờ mà không phải 24 hoặc 48 giờ ở liều 1 nmol/kg. Quan sát được sự giảm đáng kể lượng thu nạp thức ăn ở tất cả thời điểm đối với các mức liều lượng 3 và 10 nmol/kg (Bảng 36, Hình 19). Có sự sụt giảm theo phần trăm thay đổi ở lượng thu nạp thức ăn so với PBS ở tất cả thời điểm và tất cả mức liều lượng (Bảng 37).

Bảng 36: Tác dụng của đơn liều FP2 đối với lượng thu nạp thức ăn trong 48 giờ ở chuột Sprague Dawley.

Lượng thức ăn cộng dồn (g)			
Điều trị	12 giờ	24 giờ	48 giờ
PBS	21,7±0,6	25,0±0,8	53,1±1,6
FP2, 0,3 nmol/Kg	19,5±0,9	22,9±0,7	48,4±1,5
FP2, 1 nmol/Kg	17,5±0,9*	19,8±0,8	47,0±2,6
FP2, 3 nmol/Kg	16,1±1,2**	17,0±1,0**	39,2±3,2**
FP2, 10 nmol/Kg	15,8±0,9***	16,5±0,9**	36,5±3,2**
6XHis-FP1 8 nmol/Kg	15,0±1,4***	15,7±1,2**	37,2±4,5**

Dữ liệu được thể hiện dưới dạng giá trị trung bình ± SEM.

*p≤0,05, so với PBS

**p≤0,01, so với PBS

***p≤0,001, so với PBS tương ứng

Các phân tích thống kê được sử dụng: Phân tích ANOVA và kiểm định so sánh nhiều cặp Dunnett.

n=8/nhóm

Bảng 37: Tác dụng của đơn liều FP2 đối với phần trăm giảm lượng thu nạp thức ăn (so với chất mang) trong 48 giờ ở chuột Sprague Dawley.

Phần trăm ức chế so với PBS			
Điều trị	12 giờ	24 giờ	48 giờ
PBS	0,0±4,0	0,0±4,6	0,0±4,3
FP2 0,3 nmol/kg	10,0±4,7	8,5±4,1	8,8±3,9
FP2, 1 nmol/kg	19,3±4,7*	20,8±4,1	11,5±5,5
FP2 3 nmol/kg	25,9±6,1**	32,0±4,7**	26,2±6,5**
FP2 10 nmol/kg	27,4±4,8***	33,8±4,1**	31,2±6,4**
6XHis-FP1 8 nmol/kg	30,8±6,6***	37,0±5,4**	29,9±8,8**

Tác dụng gây chán ăn của FP2 được biểu hiện ở sự giảm lượng thu nạp thức ăn tương đối so với các đối chứng PBS tương ứng.

Dữ liệu được thể hiện dưới dạng giá trị trung bình ± SEM.

*p≤0,05, so với PBS

**p≤0,01, so với PBS

***p≤0,001, so với PBS, so với PBS tương ứng

Các phân tích thống kê được sử dụng: Phân tích ANOVA và kiểm định so sánh nhiều cặp Dunnett.

n=8/nhóm

Ví dụ 17: Các tác dụng của FP2 đối với lượng thu nạp thức ăn, cân nặng và cân bằng nội môi glucoza ở chuột C57Bl/6 béo phì do chế độ ăn (DIO)

FP2 được đánh giá về khả năng làm giảm lượng thu nạp thức ăn và cân nặng và cải thiện cân bằng nội môi glucoza khi cho liều lặp lại ở chuột DIO C57Bl/6 đực trong khoảng thời gian 8 ngày. Chuột DIO C57Bl/6 đực (21 tuần tuổi, được cho ăn lượng chất béo cao trong 15 tuần) được Taconic Biosciences (Hudson, NY) cung cấp được sử dụng trong nghiên cứu. Chuột được nuôi một mình trong phòng được điều khiển nhiệt độ với chu kỳ 12 giờ sáng/tối (6 giờ sáng/6 giờ tối) và được cho tiếp xúc với nước *tùy thích* và được cho ăn với Research Diet D12492 (Research Diets, New Brunswick, NJ). Chuột được cho thích nghi với môi trường >1 tuần trong phòng nuôi chuột trước khi thí nghiệm. Các điểm cuối của nghiên cứu là các phép đo về lượng thu nạp thức ăn, cân nặng, thành phần cơ thể và các điểm cuối đường huyết (OGTT, glucoza trong máu). Một ngày trước khi cho liều, các con vật được cân và lập nhóm theo cân nặng (BW). Chuột được cho liều bằng cách tiêm dưới da. Các con vật được cho liều với FP2 tiếp nhận hợp chất này vào ngày 0, ngày 3, và ngày 6, ngày 9 và ngày 12. Nhóm chất mang và nhóm rosiglitazone cũng đã nhận PBS vô trùng dưới da vào các ngày này. Rosiglitazone được cung cấp trong chế độ ăn với 0,015% khối lượng/khối lượng *tùy thích*. BW và lượng thu nạp thức ăn được ghi lại mỗi ngày, trong khoảng thời gian 15 ngày. Glucoza trong máu được đo vào ngày 0, 7 và 13. Thử nghiệm dung nạp glucoza qua đường uống (OGTT) được thực hiện vày ngày 14. Các mức insulin được đo vào các thời điểm được chọn trong quá trình OGTT. Chuột được trợ tử bằng CO_2 và các mẫu máu cuối được thu thập để phát hiện phơi nhiễm thông qua bước chọc thủng tim vào ngày 15. Nhánh PK riêng biệt được thực hiện với 3 con chuột cho mỗi nhóm liều lượng với tổng số 15 con chuột.

Phân tích phơi nhiễm-đáp ứng (E-R) đối với FP2 ở chuột DIO

Hầu hết các con vật ở nhánh (hiệu lực) dược lực học (PD) có các nồng độ thuốc không được phát hiện vào ngày nghiên cứu cuối khi thu được các mẫu dược

động học (PK), có khả năng do tính sinh miễn dịch. Vì vậy, các mức PK trung bình từ các nhánh PK, thay vì từng PK riêng từ các nhánh PD, được sử dụng để tiến hành phơi nhiễm-đáp ứng (lần lượt từ ngày 3, 6 và 9) đối với% thay đổi cân nặng so với thời điểm khởi điểm trong các nhánh PD ở mức liều lượng tương ứng. Phương pháp này giả định rằng các nhánh PK có biểu hiện tương tự với các nhánh PD về mặt phơi nhiễm thuốc.

Mô hình $E_{tối\ đa}$ (GraphPad Prism 6, log(chất chủ vận) so với đáp ứng) được sử dụng để sự phơi nhiễm với dữ liệu đáp ứng tương quan với nhau (các nồng độ thuốc được biến đổi sang đơn vị logarit). Hill Slope được thiết lập là 1. Lưu ý rằng các giá trị EC_{10} đến EC_{50} phù hợp với mô hình nằm trong khoảng gấp hai lần trong ngày 3, 6 và 9, mặc dù các ước tính $E_{tối\ đa}$ khác nhau (lần lượt $E_{tối\ đa}$ = -4,26%, -8,18% và -9,85%). Một số con vật vào ngày 9 cũng cho thấy sự mất phơi nhiễm thuốc, do sự hình thành ADA tiềm năng và do đó, các ước tính thông số E-R dựa trên dữ liệu ngày 9 phải được diễn giải một cách thận trọng.

Các tác dụng trong 2 tuần phơi nhiễm FP2 đối với lượng thu nạp thức ăn, cân nặng, cân bằng nội môi glucoza, và hàm lượng mỡ gan được đánh giá ở chuột C57Bl/6 đực béo phì do chế độ ăn. Sự phơi nhiễm trough trong khoảng 1,7 và 3,3 nM FP2 đối với nhóm điều trị 0,3 nmol/kg, trong khoảng 7,1 và 14 nM đối với nhóm điều trị 1,0 nmol/kg, trong khoảng 20,8 và 41,6 nM đối với nhóm điều trị 3,0 nmol/kg, và trong khoảng 28,5 và 112,9 nM FP2 đối với nhóm điều trị 10 nmol/kg được duy trì đến ngày 9 ở nhánh PK của nghiên cứu (n = 2 hoặc 3, Bảng 49). Sau ngày 9, quan sát được sự giảm các mức lưu hành ở hầu hết các con vật mặc dù vẫn tiếp tục cho liều q3d (Bảng 49). Phù hợp với sự thanh thải tăng tốc này, hầu hết các con vật trong nhánh PD của nghiên cứu có các mức lưu hành FP2 không được phát hiện vào ngày 15 (Bảng 50).

Việc điều trị chuột DIO với FP2 q3d đã làm giảm lượng thu nạp thức ăn (Bảng 38), cân nặng (Bảng 39, 40 và Hình 20) và glucoza trong máu sau ăn so với điều trị bằng chất mang (Bảng 43 và Hình 23). Quan sát được sự sụt giảm đáng kể về lượng thu nạp thức ăn vào ngày 2, ngày 5, và ngày 8 đối với 0,3 nmol/kg, từ ngày 1 đến ngày 7 đối với 1,0 nmol/kg, vào ngày 1, ngày 2, ngày 4 đến ngày 6, và ngày 8 đối với 3,0 nmol/kg, và vào ngày 1, ngày 3 đến ngày 6, ngày 8 và ngày 9 đối với 10,0 nmol/kg. Phần trăm thay đổi cân nặng là đáng kể từ ngày 5 đến ngày 13 đối với

0,3 nmol/kg, từ ngày 3 đến ngày 13 đối với 1,0 nmol/kg và 10,0 nmol/kg, và từ ngày 4 đến ngày 13 đối với 3,0 nmol/kg. Thay đổi đáng kể về gram cân nặng từ ngày 8 đối với 0,3 nmol/kg, từ ngày 6 đối với 1,0 nmol/kg, từ ngày 7 đối với 3,0 nmol/kg và từ ngày 5 đối với 10,0 nmol/kg. Giảm đáng kể các mức glucoza trong máu sau ăn vào ngày 7 đối với các con vật trong mức liều lượng 3,0 nmol/kg và vào ngày 13 đối với các con vật trong các mức liều lượng 3,0 và 10,0 nmol/kg.

Chuột DIO được điều trị với FP2 q3d đã cải thiện sự dung nạp glucoza vào ngày 14 so với điều trị bằng chất mang trong thử nghiệm glucoza qua đường uống (Bảng 41; Hình 21A và 21B). Glucoza giảm đáng kể trong 30 phút đối với nhóm 0,3 nmol/kg, trong 60 phút và 120 phút đối với nhóm 1,0 nmol/kg, trong 120 phút đối với nhóm 3,0 nmol/kg, và trong 30, 90, và 120 phút trong nhóm 10,0 nmol/kg. Tổng diện tích dưới đường cong là đáng kể cho tất cả nhóm liều lượng. Các mức insulin trong thử nghiệm glucoza giảm đáng kể đối với nhóm 0,3 và 10,0 nmol/kg trong 30 phút (Bảng 42; Hình 22A và 22B). Ngoài ra, so với các con vật được điều trị bằng chất mang, có sự sụt giảm đáng kể HOMA-IR ở chuột DIO khi đói được tính sau 14 ngày điều trị bằng FP2 q3d với 10,0 nmol/kg chỉ báo độ nhạy insulin được cải thiện (Bảng 44 và Hình 24).

Thành phần cơ thể được đo bởi MRI vào ngày -1 trước khi bắt đầu nghiên cứu và vào ngày 13 (Bảng 47 và Bảng 48). Chuột DIO được điều trị bằng FP2 với 1,0 nmol/kg và 10,0 nmol/kg đã giảm khối lượng mỡ đáng kể vào ngày 13; trong khi không có sự thay đổi về khối lượng nạc cho nhóm điều trị bất kỳ. Vào ngày 13, nhóm điều trị 10,0 nmol/kg đã tăng đáng kể phần trăm khối lượng nạc và giảm đáng kể phần trăm khối lượng mỡ so với nhóm được điều trị bằng chất mang. Các thay đổi đáng kể từ ngày -1 đến ngày 13 về khối lượng nạc trong các nhóm điều trị 0,3 nmol/kg, 1,0 nmol/kg, và 10,0 nmol/kg và về phần trăm khối lượng nạc trong các nhóm điều trị 1,0, 3,0 và 10,0 nmol/kg. Các thay đổi đáng kể từ ngày -1 đến ngày 13 về khối lượng mỡ và phần trăm khối lượng nạc trong tất cả nhóm điều trị so với chất mang.

Không có sự chênh lệch đáng kể trong các mức huyết thanh GDF15 chuột nội sinh giữa con vật được điều trị bằng chất mang và chuột được điều trị bằng FP2 q3d trong 15 ngày (Bảng 46).

Kết luận: các kết quả cho thấy sự phơi nhiễm thuốc cao hơn thường kết hợp với% thay đổi cân nặng lớn hơn so với thời điểm khởi điểm ở mức quần thể trong các nhóm liều lượng được nghiên cứu 3, 6 và 9.

Sự phơi nhiễm với FP2 trong hai tuần dẫn đến lượng thu nạp thức ăn giảm, cân nặng giảm, glucoza trong máu giảm, sự dung nạp glucoza và độ nhạy insulin được cải thiện ở chuột DIO. Sự giảm lượng thu nạp thức ăn đáng kể trong nhiều ngày đạt được với liều 1,0, 3,0, và 10,0 nmol/kg q3d. Cân nặng giảm đáng kể bắt đầu từ ba đến năm ngày sau khi bắt đầu nghiên cứu. Glucoza trong máu sau ăn vào ngày 13 đã giảm đáng kể sau khi sử dụng FP2 q3d với 3,0 và 10,0 nmol/kg. Độ nhạy insulin được thể hiện theo mức HOMA-IR giảm đáng kể khi đói đạt được 14 ngày sau khi sử dụng 10,0 nmol/kg FP2 q3d. Vào ngày 13, quan sát được sự tăng đáng kể phần trăm khối lượng nạc và giảm đáng kể phần trăm khối lượng mỡ ở chuột DIO được điều trị với 10,0 nmol/kg FP2 q3d.

Bảng 38: Tác dụng của FP2 đối với lượng thu nạp thức ăn hàng ngày (g) trong 13 ngày điều trị.

Điều trị	**Chất mang**	**FP2 (nmol/kg)**				**Rosiglitazone**
Ngày	**N/A**	**0,3**	**1,0**	**3,0**	**10,0**	**10 mpk/ngày**
0	2,0±0,1	1,9±0,1	2,2±0,2	1,9±0,2	1,9±0,2	2,2±0,1
1	2,4±0,2	2,1±0,1	1,6±0,1*	1,5±0,1*	1,3±0,1*	2,7±0,1
2	2,5±0,1	1,8±0,1*	1,7±0,2*	1,9±0,1*	2,0±0,1	3,0±0,2
3	2,5±0,1	2,1±0,1	1,7±0,1*	1,9±0,1	1,8±0,1*	2,8±0,2
4	2,6±0,1	2,0±0,1	1,8±0,1*	1,9±0,1*	1,9±0,1*	2,9±0,2
5	2,8±0,1	2,1±0,2*	2,2±0,1*	2,2±0,0*	1,9±0,1*	2,7±0,2
6	2,8±0,1	2,3±0,2	2,1±0,1*	2,2±0,1*	2,0±0,1*	2,8±0,2
7	2,6±0,2	2,3±0,1	2,0±0,1*	2,0±0,2	2,1±0,1	2,9±0,2
8	2,7±0,2	2,1±0,1*	2,2±0,1	2,0±0,1*	2,0±0,1*	3,1±0,2
9	2,8±0,1	2,3±0,1	2,3±0,2	2,3±0,2^	2,1±0,2*	3,2±0,1
10	2,6±0,1	2,5±0,1	2,4±0,2	2,3±0,2^	2,1±0,2	3,0±0,2
11	2,9±0,1	2,5±0,1	2,8±0,2	2,6±0,4	2,6±0,1	3,3±0,1
12	2,8±0,1	2,7±0,2	2,8±0,1	2,8±0,2	2,9±0,1	3,1±0,2
13	2,7±0,1	2,5±0,2	2,6±0,1	2,6±0,1	2,2±0,1	3,1±0,2

Các giá trị thể hiện giá trị trung bình ±SEM cho dữ liệu từ 8 con vật theo thời gian cho mỗi nhóm, ngoại trừ n=7 khi được ghi chú bởi ^

*- $p<0,05$, so với chất mang

Các phân tích thống kê được sử dụng: Phân tích ANOVA RM hai yếu tố, kiểm định so sánh nhiều cặp Tukey

Bảng 39: Tác dụng của FP2 đối với phần trăm thay đổi cân nặng trong 13 ngày điều trị

Điều trị	Chất mang	FP2 (nmol/kg)				Rosiglitazone
Ngày	N/A	0,3	1,0	3,0	10,0	10 mpk/ngày
-1	-0,1±0,4	0,5±0,2	-0,1±0,1	-0,4±0,2	0,0±0,6	0,1±0,2
0	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0
1	-0,4±0,5	-1,0±0,3	-2,2±0,4	-1,8±0,6	-2,4±0,5	1,3±0,4
2	-0,4±0,3	-2,2±0,4	-3,4±0,6	-3,0±0,6	-3,1±0,4	1,3±0,5
3	-0,3±0,4	-2,3±0,4	-4,2±0,6*	-3,5±0,6	-4,3±0,5*	1,9±0,5
4	-0,3±0,5	-2,9±0,5	-5,3±0,6*	-4,9±0,7*	-5,8±0,7*	1,8±0,7
5	-0,2±0,4	-4,2±0,7*	-6,2±0,6*	-5,6±0,7*	-6,8±0,7*	1,7±0,8
6	-0,4±0,6	-5,1±0,7*	-7,4±0,8*	-6,9±0,7*	-8,5±0,9*	1,1±0,9
7	0,2±0,8	-5,1±0,7*	-7,7±0,9*	-7,4±0,7*	-8,7±0,9*	2,0±1,0
8	0,2±1,0	-6,1±0,8*	-7,9±0,9*	-8,0±0,8*	-9,7±0,8*	2,4±1,1
9	0,5±1,1	-6,0±0,9*	-8,4±0,9*	-8,8±0,9*	-10,1±1,0*	3,1±1,0
10	1,1±1,2	-5,7±0,8*	-8,1±0,9*	-8,9±0,9*	-10,7±1,2*	3,5±1,2
11	1,2±1,3	-6,1±0,9*	-8,2±0,8*	-8,6±1,3*	-11,1±1,4*	3,7±1,2
12	1,4±1,3	-6,3±1,2*	-7,7±0,8*	-8,2±1,4*	-10,9±1,4*	4,1±1,3
13	1,7±0,9	-5,8±1,4*	-7,1±1,0*	-7,2±1,4*	-10,9±1,4*	4,7±1,3

Các giá trị thể hiện giá trị trung bình ±SEM cho dữ liệu từ 8 con vật theo thời gian cho mỗi nhóm

*p<0,05, so với chất mang

Các phân tích thống kê được sử dụng: Phân tích ANOVA RM hai yếu tố, kiểm định so sánh nhiều cặp Tukey

Bảng 40: Tác dụng của FP2 đối với sự thay đổi cân nặng (g) trong 13 ngày điều trị

Điều trị	Chất mang	FP2 (nmol/kg)				Rosiglitazone
Ngày	N/A	0,3	1,0	3,0	10,0	10 mpk/ngày
-1	44,6±0,6	44,5±0,6	44,5±0,6	44,5±0,6	44,5±0,6	44,5±0,6
0	44,6±0,6	44,3±0,6	44,6±0,6	44,7±0,6	44,6±0,7	44,4±0,6
1	44,5±0,7	43,8±0,6	43,6±0,6	43,9±0,7	43,5±0,7	45,0±0,7
2	44,5±0,7	43,3±0,7	43,1±0,6	43,3±0,7	43,2±0,7	45,0±0,7
3	44,5±0,7	43,2±0,7	42,7±0,6	43,1±0,7	42,6±0,6	45,3±0,7
4	44,5±0,7	43,0±0,7	42,2±0,6	42,5±0,7	42,0±0,7	45,2±0,7
5	44,5±0,7	42,4±0,7	41,8±0,5	42,2±0,7	41,5±0,6*	45,2±0,7
6	44,5±0,7	42,0±0,7	41,3±0,6*	41,6±0,7	40,7±0,5*	44,9±0,8
7	44,7±0,7	42,0±0,7	41,1±0,6*	41,4±0,7*	40,6±0,5*	45,3±0,8
8	44,7±0,7	41,6±0,7*	41,1±0,7*	41,1±0,7*	40,2±0,6*	45,5±0,8
9	44,8±0,7	41,6±0,8*	40,8±0,7*	40,8±0,8*	40,0±0,8*	45,8±0,7
10	45,1±0,7	41,8±0,8*	41,0±0,8*	40,8±0,8*	39,8±0,8*	46,0±0,8

11	45,2±0,8	41,6±0,8*	40,9±0,7*	40,8±0,9*	39,6±0,9*	46,1±0,8
12	45,3±0,7	41,5±0,9*	41,2±0,7*	41,0±0,9*	39,7±0,9*	46,3±0,9
13	45,4±0,7	41,7±0,9*	41,4±0,8*	41,5±0,9*	39,7±0,9*	46,5±0,9

Các giá trị thể hiện giá trị trung bình ±SEM cho dữ liệu từ 8 con vật theo thời gian cho mỗi nhóm

*- p<0,05, so với chất mang

Phân tích thống kê: Phân tích ANOVA RM hai yếu tố, kiểm định so sánh nhiều cặp Tukey

Bảng 41: Tác dụng của FP2 đối với các mức glucoza trong máu (mg/dL) trong quá trình OGTT sau 14 ngày điều trị

Điều trị	**Liều lượng (nmol/ kg)**	**Thời gian sau thử nghiệm glucoza (phút)**					**Tổng AUC (mg/dL/ 120 phút)**	**Δ AUC (mg/dL/ 120 phút)**
		0	**30**	**60**	**90**	**120**		
Chất mang	NA	161±10	225±17	228±14	208±18	213±19	25429±1228	6094±1430
FP2	0,3	144±4	163±14*	209±11	180±12	171±7	21270±399*	3985±521
	1,0	151±9	179±18	188±7	179±13	163±8*	21096±754*	2972±907
	3,0	149±8	180±18	179±11*	164±6	163±9*	20338±876*	2426±1058
	10,0	134±6	163±7*	190±13	152±7*	163±8*	19599±614*	3539±1198
Rosiglitazone	10 mpk/ ngày	132±9	152±10*	162±13*	138±9*	159±9*	17904±632*	2139±1179

Các giá trị thể hiện giá trị trung bình ±SEM cho dữ liệu từ 8 con vật theo thời gian cho mỗi nhóm

*- p<0,05, so với chất mang

Phân tích thống kê: Phân tích ANOVA RM hai yếu tố, kiểm định so sánh nhiều cặp Tukey cho các giá trị glucoza;

Phân tích ANOVA một yếu tố, kiểm định so sánh nhiều cặp Tukey cho AUC

Bảng 42: Tác dụng của FP2 đối với các mức insulin (ng/dL) trong quá trình OGTT sau 14 ngày điều trị

Điều trị	Liều lượng (nmol/kg)	Thời gian sau thử nghiệm glucoza (phút)			Tổng AUC (ng/mL/90 phút)
		0	30	90	
Chất mang	NA	4,2±0,7	12,2±2,3	3,6±0,5	716,1±122,0
FP2	0,3	2,9±0,6	5,8±1,8*	2,4±0,4	377,1±97,3
	1,0	2,9±0,4	8,2±2,6	2,6±0,4	491,8±118,2
	3,0	3,0±0,3	8,4±1,5	2,5±0,3	498,6±77,0
	10,0	2,4±0,4	4,3±0,5*	2,1±0,4	295,5±32,0*
Rosiglitazone	10 mpk/ngày	0,9±0,1	1,8±0,2*	0,8±0,1	118,5±9,6*

Các giá trị thể hiện giá trị trung bình ±SEM cho dữ liệu từ 8 con vật theo thời gian cho mỗi nhóm

*- p<0,05, so với chất mang

Phân tích thống kê: Phân tích ANOVA RM hai yếu tố, kiểm định so sánh nhiều cặp Tukey cho các giá trị insulin;

Phân tích ANOVA một yếu tố, kiểm định so sánh nhiều cặp Tukey cho AUC

Bảng 43: Tác dụng của FP2 đối với các mức glucoza trong máu sau ăn (mg/dL)

Điều trị	**Liều lượng (nmol/kg)**	**Thời gian sau khi bắt đầu điều trị (ngày)**		
		0	**7**	**13**
Chất mang	NA	162±5	159±6	180±9
FP2	0,3	143±5	150±9	168±9
	1,0	153±12	135±7	159±7
	3,0	148±3	127±6*	151±8*
	10,0	146±6	136±4	148±3*
Rosiglitazone	10 mpk/ngày	137±7	117±4*	134±6*

Các giá trị thể hiện giá trị trung bình ±SEM cho dữ liệu từ 8 con vật theo thời gian cho mỗi nhóm

*- p<0,05, so với chất mang

Phân tích thống kê: Phân tích ANOVA RM hai yếu tố, kiểm định so sánh nhiều cặp Tukey

Bảng 44: HOMA-IR ở chuột DIO khi đói sau 14 ngày điều trị bằng FP2 q3d

Điều trị	Liều lượng (nmol/kg)	HOMA-IR
Chất mang	NA	48,7±9,2
FP2	0,1	30,1±6,6
	1,0	30,5±3,8
	3,0	31,3±3,2
	10,0	22,7±3,1*
Rosiglitazone	10 mpk/ngày	8,7±1,0*

Các giá trị thể hiện giá trị trung bình ±SEM cho dữ liệu từ 8 con vật theo thời gian cho mỗi nhóm

*- $p<0,05$, so với chất mang

Phân tích thống kê: Phân tích ANOVA một yếu tố, kiểm định so sánh nhiều cặp Tukey

Bảng 45: Khối lượng gan sau 15 ngày điều trị bằng FP2 q3d ở chuột DIO

Điều trị	Liều lượng (nmol/kg)	Khối lượng gan, (g)	Khối lượng gan (% cơ thể)
Chất mang	NA	1,9±0,1	4,3±0,3
FP2	0,1	1,7±0,1	4,0±0,1
	1,0	1,7±0,0	4,2±0,1
	3,0	1,8±0,1	4,2±0,1
	10,0	1,7±0,1	4,2±0,1
Rosiglitazone	10 mpk/ngày	1,9±0,1	4,1±0,2

Các giá trị thể hiện giá trị trung bình ±SEM cho dữ liệu từ 8 con vật theo thời gian cho mỗi nhóm

*- $p<0,05$, so với chất mang

Phân tích thống kê: Phân tích ANOVA một yếu tố, kiểm định so sánh nhiều cặp Tukey

Bảng 46: Các mức GDF15 (pg/mL) trong huyết thanh chuột sau 15 ngày điều trị bằng FP2 q3d ở chuột DIO

Điều trị	Liều lượng (nmol/kg)	mGDF15
Chất mang	NA	258,3±21,4
FP2	0,1	214,1±10,3
	1,0	191,6±12,7
	3,0	254,5±28,6
	10,0	202,0±10,0
Rosiglitazone	10 mpk/ngày	509,6±26,2*

Các giá trị thể hiện giá trị trung bình ±SEM cho dữ liệu từ 8 con vật theo thời gian cho mỗi nhóm

*- p<0,05, so với chất mang

Phân tích thống kê: Phân tích ANOVA một yếu tố, kiểm định so sánh nhiều cặp Tukey

Bảng 47: Tác dụng của JNJ-64739090 q3d ở chuột DIO đối với thành phần cơ thể (g) được đo bằng MRI

Điều trị	Liều lượng (nmol/ kg)	Mỡ (g) Ngày -1	Mỡ (g) Ngày 13	Δ Mỡ (g)	Nạc (g) Ngày -1	Nạc (g) Ngày 13	Δ Nạc (g)
Chất mang	NA	17,4±0,6	18,2±0,6	0,9±0,3	25,4±0,3	25,1±0,3	-0,4±0,2
FP2	0,3	17,0±0,6	15,2±0,8	-1,9±0,6*	25,8±0,7	24,5±0,5	-1,2±0,2*
	1,0	17,0±0,6	14,9±0,6*	-2,1±0,4*	25,8±0,5	24,6±0,4	-1,2±0,2*
	3,0	17,4±0,7	15,1±1,1	-2,3±0,5*	25,3±0,4	24,2±0,4	-1,1±0,1
	10,0	16,7±0,6	13,2±0,8*	-3,6±0,5*	26,1±0,6	24,5±0,6	-1,7±0,2*
Rosi-glitazone	10 mpk/ ngày	17,2±0,6	19,1±0,5	1,9±0,6	25,5±0,7	25,1±0,6	-0,4±0,2

Các giá trị thể hiện giá trị trung bình ±SEM cho dữ liệu từ 8 con vật theo thời gian cho mỗi nhóm

*p<0,05, so với chất mang

Phân tích thống kê: Phân tích ANOVA một yếu tố, kiểm định so sánh nhiều cặp Tukey

Bảng 48: Tác dụng của FP2 q3d ở chuột DIO đối với thành phần cơ thể (%) được đo bằng MRI

Điều trị	Liều lượng (nmol/kg)	Mỡ (%) Ngày -1	Mỡ (%) Ngày 13	Δ Mỡ (%)	Nạc (%) Ngày -1	Nạc (%) Ngày 13	Δ Nạc (%)
Chất	NA	38,1±1,0	40,1±1,0	2,1±0,3	55,9±0,9	55,3±0,9	-0,6±0,3

mang							
FP2	0,3	37,6±1,2	36,3±1,3	-1,3±0,9*	56,8±1,3	59,0±1,4	2,2±0,8
	1,0	37,2±1,1	35,8±0,9	-1,4±0,5*	56,7±1,1	59,5±1,0	2,8±0,6*
	3,0	38,3±1,4	36,1±2,0	-2,3±0,7*	55,9±1,2	58,7±2,0	2,8±0,8*
	10,0	36,9±1,1	33,1±1,5*	-3,8±0,8*	57,5±1,0	61,7±1,4*	4,2±0,7*
Rosi-glitazone	10 mpk/ ngày	38,0±1,2	41,1±0,9	3,1±0,9	56,2±1,2	53,9±0,8	-2,3±0,8

Các giá trị thể hiện giá trị trung bình ±SEM cho dữ liệu từ 8 con vật theo thời gian cho mỗi nhóm

*p<0,05, so với chất mang

Phân tích thống kê: Phân tích ANOVA một yếu tố, kiểm định so sánh nhiều cặp Tukey

Bảng 49: Sự phơi nhiễm trong huyết thanh của FP2 (nM) của nhánh PK trong quá trình điều trị qd3 ở chuột DIO

		Thời gian sau liều đầu tiên (Thời gian sau liều cuối cùng)						
Nhóm điều trị	**ID đối tượng**	**Ngày 3**	**Ngày 6**	**Ngày 9**	**Ngày 12**	**Ngày 14 (48 giờ)**	**Ngày 15 (72 giờ)**	**Ngày 17 (120 giờ)**
0,1 nmol/ kg	9	1,930	2,993	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ
	10	1,853	3,369	2,817	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ
	11	1,715	2,637	2,568	2,709	3,441	1,313	< LOQ
1,0 nmol/ kg	9	8,198	9,660	9,645	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ
	10	7,073	10,595	8,966	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ
	11	6,689	13,967	10,802	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ
3,0 nmol/ kg	9	20,802	26,329	27,863	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ
	10	23,563	32,020	41,576	1,168	< LOQ	< LOQ	< LOQ
	11	21,704	30,101	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ
10,0 nmol/ kg	9	28,495	33,050	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ
	10	70,779	112,898	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ
	11	70,404	111,767	55,117	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ

Dữ liệu được thể hiện dưới dạng nồng độ cho từng con vật.

< LOQ = giới hạn định lượng dưới; LOQ bằng 0,494 nM

** Các giá trị vào ngày 3, 6, 9 và 12 ngay trước liều tiếp theo

Bảng 50: Sự phơi nhiễm trong huyết thanh cuối (nM) của FP2 sau 15 ngày điều trị qd3 ở chuột DIO

	Nhóm điều trị (nmol/kg)			
ID động	**0,1**	**1,0**	**3,0**	**10,0**

vật				
1	2,567	< LOQ	< LOQ	< LOQ
2	< LOQ	< LOQ	< LOQ	44,149
3	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ
4	1,144	0,678	< LOQ	< LOQ
5	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ
6	3,440	< LOQ	< LOQ	< LOQ
7	2,727	< LOQ	< LOQ	< LOQ
8	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ

Dữ liệu được thể hiện dưới dạng nồng độ cho từng con vật.

< LOQ = giới hạn định lượng dưới; LOQ bằng 0,494 nM

Ví dụ 18: Đáp ứng miễn dịch và dược động học nhiều loài của FP2

Dược động học chuột

Các đặc tính dược động học của FP2 được đánh giá khi cho chuột C57Bl/6 cái sử dụng dưới da. Chuột C57Bl/6 cái được cho sử dụng FP2 dưới da (n = 5 mẫu cho mỗi thời điểm) và qua đường tĩnh mạch (n = 5 mẫu cho mỗi thời điểm) (Sage Laboratories, St Louis, MO) ở mức liều lượng 2,0 mg/kg trong PBS, (pH 7,3-7,5). Thu thập mẫu ở thời điểm cuối qua máu cuối. Các mẫu máu được thu thập, huyết thanh được xử lý và các nồng độ thuốc được đo trong khoảng thời gian lên đến 168 giờ. Các mức FP2 được đo bằng phương pháp xét nghiệm miễn dịch. Các mức nồng độ thuốc trong huyết tương được tổng hợp trong Bảng 51 và 52 và được minh họa trong Hình 25.

Phân tích dược động học của FP2 ở chuột C57Bl/6 đã cho thấy thời gian bán thải cuối là ~1,51 và ~1,76 ngày sau khi lần lượt cho liều IV và SC, với sinh khả dụng trung bình là ~61% sau khi sử dụng SC.

Bảng 51: Nồng độ trong huyết thanh (ng/mL) của FP2 sau khi sử dụng đơn liều dưới da (SC) ở chuột C57Bl/6

	FP2 - Liều SC						
Thời điểm	**Kết quả con vật 31 (ng/mL)**	**Kết quả con vật 32 (ng/mL)**	**Kết quả con vật 33 (ng/mL)**	**Kết quả con vật 35 (ng/mL)**	**Kết quả con vật 36 (ng/mL)**	**Kết quả trung bình (ng/mL)**	**Độ lệch chuẩn (ng/mL)**
4 giờ	11310,11	6323,44	23489,21	4357,74	4835,54	10063,21	7995,0
24 giờ	12378,58	10896,80	17769,03	15928,14	15404,08	14475,33	2785,0
72 giờ	5127,95	5569,27	6727,37	7909,66	7550,32	6576,91	1210,5
96 giờ	3059,83	3350,25	4042,04	4095,15	4431,94	3795,84	569,0
168 giờ	784,61	1202,66	1364,68	1557,60	1678,02	1317,51	348,9

Bảng 52: Nồng độ trong huyết thanh (ng/mL) của FP2 sau khi sử dụng đơn liều qua đường tĩnh mạch (IV) ở chuột C57Bl/6.

	FP2 - Liều IV						
Thời điểm	**Kết quả con vật 37 (ng/mL)**	**Kết quả con vật 40 (ng/mL)**	**Kết quả con vật 41 (ng/mL)**	**Kết quả con vật 45 (ng/mL)**	**Kết quả con vật 48 (ng/mL)**	**Kết quả trung bình (ng/mL)**	**Độ lệch chuẩn (ng/mL)**
1 giờ	49573,59	42382,59	40001,18	43085,75	46443,59	44297,34	3742,9
24 giờ	22173,85	19120,39	19393,78	19798,29	17459,96	19589,25	1696,7
72 giờ	8334,33	7989,10	8573,44	9086,37	8186,68	8433,98	422,5
96 giờ	4478,83	4699,80	4749,93	5331,39	4579,08	4767,81	332,3
168 giờ	1044,24	1419,64	1393,44	1835,63	979,49	1334,49	343,6

Bảng 53: Các thông số dược động học của FP2 sau khi sử dụng 2 mg/kg IV và 2 mg/kg SC ở chuột C57Bl/6.

Đường dùng		**$t_{1/2}$ (ngày)**	**CL hoặc CL/F (ml/ngày/kg)**	**Vz hoặc Vz/F (ml/kg)**	**$C_{tối\ đa}$ (ng/ml)**	**$T_{tối\ đa}$ * (ngày)**	**$AUC_{0\text{-cuối}}$ (ngày* ng/ml)**	**$AUC_{0\text{-vô hạn}}$ (ngày* ng/ml)**
SC	Giá trị trung bình	1,76	43	108	15619	1	44972	48379
	SD	0,16	8	20	4870		8563	9147
IV	Giá trị trung bình	1,51	25	55	44297	0,042	76269	79253
	SD	0,18	1	6	3743		3788	4051

Dược động học chuột

Chuột Sprague-Dawley cái được cho sử dụng FP2 dưới da (n = 5 mẫu cho mỗi thời điểm) và qua đường tĩnh mạch (n = 5 mẫu cho mỗi thời điểm) (Sage Laboratories, St Louis, MO) ở mức liều lượng 2,0 mg/kg trong PBS, (pH 7,3-7,5). Thu thập mẫu ở thời điểm cuối qua máu cuối. Các mẫu máu được thu thập, huyết thanh được xử lý và các nồng độ thuốc được đo lên đến 168 giờ. Các mức FP2 được đo bằng phương pháp xét nghiệm miễn dịch. Các mức nồng độ thuốc trong huyết tương được tổng hợp trong Bảng 54 và 55, và được minh họa trong Hình 26. Các thông số dược động học được tính từ các dữ liệu này được tổng hợp trong Bảng 56.

Phân tích dược động học của FP2 ở chuột Sprague Dawley đã cho thấy thời gian bán thải cuối là ~1,46 và ~1,37 ngày sau khi lần lượt cho liều IV và SC, với sinh khả dụng trung bình là ~28% sau khi sử dụng SC.

Bảng 54: Nồng độ trong huyết thanh (ng/mL) của FP2 sau khi sử dụng đơn liều dưới da (SC) ở chuột Sprague-Dawley.

	FP2 - Liều SC						
Thời điểm	**Kết quả con vật 01 (ng/ml)**	**Kết quả con vật 02 (ng/ml)**	**Kết quả con vật 03 (ng/ml)**	**Kết quả con vật 04 (ng/ml)**	**Kết quả con vật 05 (ng/ml)**	**Kết quả trung bình (ng/ml)**	**Độ lệch chuẩn (ng/ml)**
4 giờ	730,95	257,94	469,95	496,34	400,65	471,16	172,2
24 giờ	9236,27	6658,79	7728,92	7449,56	6502,60	7515,23	1092,1
72 giờ	4559,04	4464,72	5619,82	4287,25	3844,15	4555,00	655,6
96 giờ	2791,97	2452,35	3387,55	2316,06	2176,00	2624,79	483,8
168 giờ	622,32	606,36	< 80,00	514,19	476,49	554,84	70,7

Bảng 55: Nồng độ trong huyết thanh (ng/mL) của FP2 sau khi sử dụng đơn liều qua đường tĩnh mạch (IV) ở chuột Sprague-Dawley.

	FP2 - Liều IV						
Thời điểm	**Kết quả con vật 06 (ng/ml)**	**Kết quả con vật 07 (ng/ml)**	**Kết quả con vật 08 (ng/ml)**	**Kết quả con vật 09 (ng/ml)**	**Kết quả con vật 10 (ng/ml)**	**Kết quả trung bình (ng/ml)**	**Độ lệch chuẩn (ng/ml)**
1 giờ	60785,80	47392,80	43046,54	46014,25	44547,65	48357,41	7134,5
24 giờ	25470,36	24729,88	21157,29	20497,32	21459,71	22662,91	2267,1
72 giờ	8208,46	9262,13	8866,76	8635,93	8843,83	8763,42	384,1
96 giờ	4433,18	4833,22	4995,63	4630,60	4604,13	4699,35	218,1
168 giờ	1083,14	1469,35	1614,61	1394,17	1053,89	1323,03	245,7

Bảng 56: Thông số dược động học của FP2 sau khi sử dụng 2 mg/kg IV và 2 mg/kg SC ở chuột Sprague-Dawley.

Đường dùng		**$t_{1/2}$ (ngày)**	**CL hoặc CL/F (ml/ngày/kg)**	**Vz hoặc Vz/F (ml/kg)**	**$C_{tối\ đa}$ (ng/ml)**	**$T_{tối\ đa}$ * (ngày)**	**$AUC_{0\text{-cuối}}$ (ngày* ng/ml)**	**$AUC_{0\text{-vô hạn}}$ (ngày* ng/ml)**
SC	Giá trị trung bình	1,37	84	165	7515	1	22614	24036
	SD	0,04	10	17	1092		2509	2893
IV	Giá trị trung bình	1,46	23	49	48357	0,042	83271	86089
	SD	0,12	2	6	7135		6081	5820

Dược động học khỉ

Ba con khỉ đuôi dài đực mỗi con được cho sử dụng FP2 dưới da với 1 mg/kg và qua đường tĩnh mạch với 1 mg/kg trong PBS, (pH 7,0-7,6). Các mẫu máu được

thu thập, huyết tương được xử lý và các nồng độ thuốc được đo trong khoảng thời gian lên đến 21 ngày.

Dược động học (PK) của FP2 được đặc trưng hóa sau khi sử dụng đơn liều IV (1,0 mg/kg) và SC (1,0 mg/kg) ở khỉ đuôi dài. Mức thời gian-nồng độ thuốc huyết tương sau khi sử dụng SC được tổng hợp trong Bảng 57 và 58 lần lượt dành cho xét nghiệm miễn dịch và các phân tích LCMS và sau khi sử dụng IV trong Bảng 59 và 60 lần lượt dành cho xét nghiệm miễn dịch và các phân tích LCMS. Dữ liệu xét nghiệm miễn dịch được vẽ đồ thị trong Hình 27, và dữ liệu LCMS được trình bày trong Hình 28.

Sử dụng các kết quả từ phân tích xét nghiệm miễn dịch, thời gian bán thải cuối dựa trên NCA trung bình (t1/2) đối với FP2 lần lượt là ~7,05 và ~8,51 ngày sau khi cho liều IV và SC. Các thông số PK trung bình sau khi sử dụng IV và SC được tổng hợp trong Bảng 61. Sử dụng các kết quả từ phân tích sinh học xét nghiệm miễn dịch, thời gian bán thải cuối trung bình được mô hình không ngăn ước tính (t1/2) đối với FP2 lần lượt là 7,05 và 8,51 ngày sau khi cho liều IV và SC. Sinh khả dụng trung bình (F%) của FP2 được ước tính là ~98,5% dựa trên $AUC_{0\text{-cuối}}$ và được ước tính là ~109,2% dựa trên $AUC_{0\text{-vô hạn}}$ ở khỉ đuôi dài sau khi sử dụng SC.

Bảng 57: Nồng độ trong huyết tương (ng/mL) của FP2 được đo bằng xét nghiệm miễn dịch sau khi sử dụng đơn liều SC ở khỉ đuôi dài.

Thời gian (giờ)	Xét nghiệm miễn dịch				
	Con vật 704	Con vật 705	Con vật 706	SC trung bình	Độ lệch chuẩn
0	< 80,0	< 80,0	< 80,0	< 80,0	N/A
6	7365,3	6128,5	6056,9	6516,9	735,6
24	19716,8	10903,8	10554,7	13725,1	5191,9
48	18191,7	14353,7	14464,7	15670,0	2184,5
72	17813,9	14207,5	12684,0	14901,8	2634,5
120	13823,9	11445,8	10590,8	11953,5	1675,3
168	12359,6	10103,8	9467,8	10643,8	1519,7
240	9457,9	7642,6	8109,1	8403,2	942,7
336	6796,8	5679,8	5235,7	5904,1	804,3
432	5581,3	3830,6	3746,5	4386,1	1035,9
528	4126,2	2613,4	2879,3	3206,3	807,7

N/A = không áp dụng

Bảng 58: Nồng độ trong huyết tương (ng/mL) của FP2 được đo bằng LCMS sau khi sử dụng đơn liều SC ở khỉ đuôi dài.

Thời gian (giờ)	LC/MS				
	Con vật 704	Con vật 705	Con vật 706	SC trung bình	SEM
0	< 1000	< 1000	< 1000	< 1000	N/A
6	6110,0	5910	6200,0	6073,3	85,7
24	số	10420,0	11300,0	10860,0	359,3
48	16560,0	13510,0	14960,0	15010,0	880,8
72	13690,0	13450,0	13380,0	13506,7	93,9
120	11040,0	số	số	11040,0	N/A
168	số	8680,0	9400,0	9040,0	293,9
240	6940,0	7070,0	7140,0	7050,0	58,6
336	4400,0	4580,0	4430,0	4470,0	55,7
432	-	2910,0	-	2910,0	N/A
528	< 1000	< 1000	< 1000	< 1000	N/A

- = thực hiện ban đầu thất bại, không đủ mẫu để phân tích lặp lại

= ống bị gắn nhãn sai, mẫu bị loại khỏi phân tích

N/A = không áp dụng

Bảng 59: Nồng độ trong huyết tương (ng/mL) của FP2 được đo bằng xét nghiệm miễn dịch sau khi sử dụng đơn liều IV ở khỉ đuôi dài.

Thời gian (giờ)	Xét nghiệm miễn dịch				
	Con vật 701	Con vật 702	Con vật 703	IV trung bình	Độ lệch chuẩn
0	< 80,0	< 80,0	< 80,0	< 80,0	N/A
1	29938,3	31139,0	23545,3	28207,6	4082,0
6	24711,9	21173,0	20434,4	22106,4	2286,5
24	19648,4	21420,9	8662,7	16577,3	6911,3
48	17790,1	17107,0	12983,1	15960,0	2600,7
72	17889,4	13871,1	13692,4	15151,0	2373,3
120	15298,6	11982,5	11361,5	12880,9	2116,7
168	11752,0	10982,8	9933,8	10889,5	912,7
240	8921,1	7465,0	6733,4	7706,5	1113,6
336	6572,8	5750,5	4687,6	5670,3	945,1
432	1099,6	3425,0	3458,0	2660,9	1352,2
528	< 80,0	2069,0	2416,2	2242,6	N/A

N/A = không áp dụng

Bảng 60: Nồng độ trong huyết tương (ng/mL) của FP2 được đo bằng LCMS sau khi sử dụng đơn liều IV ở khỉ đuôi dài.

Thời gian (giờ)	LC/MS				
	Con vật 701	Con vật 702	Con vật 703	IV trung bình	SEM

0	< 1000	< 1000	< 1000	< 1000	N/A
1	25340,0	28820	26220,0	26793,3	1044,7
6	24610,0	26340,0	23810,0	24920,0	746,6
24	18410,0	18680,0	9810,0	15633,3	2912,7
48	16290,0	17370,0	13840,0	15833,3	1044,3
72	15430,0	14920,0	14280,0	14876,7	332,7
120	11180,0	11480,0	11440,0	11366,7	94,0
168	9170,0	số	số	9170,0	N/A
240	6800,0	7380,0	7600,0	7260,0	238,6
336	2870,0	3860,0	3480,0	3403,3	288,3
432	-	-	3030,0	3030,0	N/A
528	1150,0	1680,0	1400,0	1410,0	153,1

- = thực hiện ban đầu thất bại, không đủ mẫu để phân tích lặp lại

N/A = không áp dụng

= ống bị gắn nhãn sai, mẫu bị loại khỏi phân tích

Bảng 61: Thông số dược động học trung bình (± SD) của FP2 sau khi sử dụng 1 mg/kg IV và SC ở ở khỉ đuôi dài.

Đường dùng		$t_{1/2}$ (ngày)	CL hoặc CL/F (ml/ngày/kg)	Vz hoặc Vz/F (ml/kg)	$C_{tối\ đa}$ (ng/ml)	$T_{tối\ đa}$ * (ngày)	$AUC_{0\text{-cuối}}$ (ngày*ng/ml)	$AUC_{0\text{-vô hạn}}$ (ngày*ng/ml)
SC	Giá trị trung bình	8,51	4,6	56	16178	1,67	180792	221032
	SD	1,28	0,8	7	3065		29990	44931
IV	Giá trị trung bình	7,05	4,9	51	28208	0,042	183468	202380
	SD	1,45	0,2	12	4082		18268	9617

Các thông số PK là các giá trị trung bình dựa trên NCA của dữ liệu PK xét nghiệm miễn dịch.

*Ttối đa (trung bình)

Xét nghiệm độ ổn định huyết tương người

Độ ổn định của FP2 *ngoài cơ thể sống* được kiểm tra trong huyết tương được chống đông bằng heparin mới ở 37°C trong khoảng thời gian lên đến 48 giờ. Huyết tương người mới, không được làm đông được tạo từ máu được chống đông bằng heparin từ hai đối tượng (một nam và một nữ) bằng cách ly tâm. FP2 được ủ trong chất nền này ở 37°C và được trộn nhẹ hoặc 0, 4, 24 và 48 giờ. Nồng độ FP2 được xác định bằng phương pháp xét nghiệm miễn dịch. Bắt bằng ái lực miễn dịch độc lập, tiếp theo

là phương pháp LCMS được sử dụng để định lượng nồng độ của đime nguyên vẹn hiện diện trong chất nền này theo các điều kiện xét nghiệm.

Trong phương pháp xét nghiệm miễn dịch, phần trăm thu hồi từ nồng độ bắt đầu nằm trong khoảng từ 104,8 đến 94,1 và không giảm theo thời gian, cho thấy rằng FP2 ổn định trong huyết tương người trong tối đa 48 giờ ngoài cơ thể sống (Hình 29 và Bảng 62). Phương pháp LCMS cho thấy các nồng độ ổn định theo thời gian cho thấy rằng JNJ-64739090 vẫn là đime nguyên vẹn trong huyết tương người trong tối đa 48 giờ *ngoài cơ thể sống* (Hình 30 và Bảng 63).

Bảng 62: Độ ổn định ngoài cơ thể sống của FP2 (Phần trăm thu hồi được chuẩn hóa) trong 48 giờ trong huyết tương người (ng/ml) được đo bởi xét nghiệm miễn dịch.

Hợp chất	**Giới tính**	**Thời gian (giờ)**	**Nồng độ (ng/mL)**	**% thu hồi được chuẩn hóa**
FP2	nữ	0	9104	100,0
		4	9056	99,5
		24	9332	102,5
		48	9374	103,0
	nam	0	9473	100,0
		4	9929	104,8
		24	9081	95,9
		48	8912	94,1

Bảng 63: Độ ổn định ngoài cơ thể sống của FP2 (Phần trăm thu hồi được chuẩn hóa) trong 48 giờ trong huyết tương người (ng/ml) được đo bởi LC/MS nguyên vẹn.

Hợp chất	Giới tính	Thời gian (giờ)	Nồng độ (ng/mL)	% thu hồi được chuẩn hóa
FP2	nữ	0	11090	100,0
		4	10830	97,7
		24	10500	94,7
		48	10030	90,4
	nam	0	10760	100,0
		4	9640	89,6
		24	10190	94,7
		48	8500	79,0

Ví dụ 19: Hiệu lực của FP1 và FP2 ở khỉ đuôi dài

Các tác dụng của FP1 và FP2 đối với lượng thu nạp thức ăn và cân nặng sau khi sử dụng đơn liều ở khỉ đuôi dài non được đánh giá.

Đoàn hệ khỉ đuôi dài non được cho sử dụng FP1 dưới da với 3 mức liều lượng; 1, 3 và 10 nmol/kg. Đồng thời có cả nhóm được điều trị bằng chất mang. Các con vật được điều trị theo dạng mù. Nghiên cứu kéo dài tổng cộng 6 tuần: 2 tuần đo lượng thu nạp thức ăn ở thời điểm khởi điểm và thu thập dữ liệu; 4 tuần thu thập dữ liệu sau khi sử dụng hợp chất đơn liều. Các phơi nhiễm thuốc trong huyết tương được đo vào các ngày 1, 7, 14, 21, và 28 sau khi cho liều.

Việc điều trị khỉ đuôi dài bằng đơn liều FP1 đã làm giảm lượng thu nạp thức ăn và cân nặng so với điều trị bằng chất mang (Hình 32-33). Quan sát được có sự sụt giảm đáng kể về lượng thu nạp thức ăn hàng ngày vào các ngày 4, 5, 6, và 8 cho đến ngày 12 đối với mức liều lượng 10 nmol/kg (Hình 32). Giá trị trung bình hàng tuần về lượng thu nạp thức ăn hàng ngày đã giảm đáng kể trong tuần 2 sau khi sử dụng mức liều lượng 10 nmol/kg. Mức liều lượng 3 nmol/kg có phần trăm giảm đáng kể so với lượng thu nạp thức ăn hàng tuần trung bình trước khi cho liều vào tuần 2 sau khi sử dụng và mức liều lượng 10 nmol/kg có phần trăm giảm đáng kể so với lượng thu nạp thức ăn hàng tuần trung bình trước khi cho liều trong tuần 1 và 2 sau khi sử dụng. Nhận thấy có sự giảm đáng kể phần trăm thay đổi cân nặng vào ngày 28 so với ngày 0 đối với mức liều lượng 3 nmol/kg, và vào ngày 14, 21, và 28 đối với mức liều lượng 10 nmol/kg (Hình 33).

Đoàn hệ khỉ đuôi dài non được cho sử dụng FP2 dưới da với 3 mức liều lượng; 1, 3 và 10 nmol/kg. Đồng thời có cả nhóm được điều trị bằng chất mang. Các con vật được điều trị theo dạng mù. Nghiên cứu kéo dài tổng cộng 11 tuần: 5 tuần đo lượng thu nạp thức ăn ở thời điểm khởi điểm và thu thập dữ liệu, 1 tuần điều trị và 5 tuần thu thập dữ liệu giai đoạn lọc sạch. Các phơi nhiễm thuốc trong huyết tương được đo vào các ngày 1, 7, 14, 21, 28, 35, và 42 sau khi cho liều.

Việc điều trị khỉ đuôi dài bằng đơn liều FP2 đã làm giảm lượng thu nạp thức ăn và cân nặng so với điều trị bằng chất mang (Hình 34-35). Quan sát được có sự giảm đáng kể lượng thu nạp thức ăn hàng ngày vào ngày 3, 5 cho đến ngày 8, 10 và 12 đối với mức liều lượng 3 nmol/kg và từ ngày 3 đến ngày 38 và ngày 40 đối với mức liều lượng 10 nmol/kg (Hình 34). Giá trị trung bình hàng tuần về lượng thu nạp thức ăn hàng ngày đã giảm đáng kể trong tuần 1 sau khi sử dụng mức liều lượng 3 nmol/kg và giảm đáng kể từ tuần 1 đến tuần 6 đối với mức liều lượng 10 nmol/kg. Mức liều lượng 3 nmol/kg có phần trăm giảm đáng kể so với tuần trước khi cho liều

về lượng thu nạp thức ăn hàng ngày trung bình mỗi tuần vào tuần 2 sau khi sử dụng và mức liều lượng 10 nmol/kg có phần trăm giảm đáng kể so với tuần trước khi cho liều về lượng thu nạp thức ăn hàng ngày trung bình mỗi tuần từ tuần 1 đến tuần 6 sau khi sử dụng. Nhận thấy có sự giảm đáng kể phần trăm thay đổi cân nặng so với ngày 0 vào ngày 21 đến ngày 42 đối với mức liều lượng 1 nmol/kg, từ ngày 14 đến ngày 42 đối với mức liều lượng 3 nmol/kg và từ ngày 7 đến ngày 42 đối với mức liều lượng 10 nmol/kg (Hình 34).

Ví dụ 20: Dị đime HSA-GDF15:GDF15

Hoạt tính sinh học của dị đime HSA-GDF15:GDF15 được nghiên cứu.

Để tạo dị đime HSA-GDF15:GDF15, hai cấu trúc được thiết kế. Cấu trúc thứ nhất chứa HSA dung hợp với đầu N của GDF15 (AA 203-308) trưởng thành qua cầu nối glyxin-serin (SEQ ID NO: 93). Cấu trúc thứ hai chứa HSA gắn nhãn 6x histiđin dung hợp với đầu N của GDF15 (AA 197-308) trưởng thành qua cầu nối glyxin-serin và vị trí phân cắt proteaza HRV3C (SEQ ID NO: 94). Các plasmit được đồng chuyển nhiễm với tỷ lệ 1:1 bằng cách sử dụng Hệ biểu hiện Expi293™ (Thermo Fisher Scientific) theo quy trình của nhà sản xuất. Các peptit được tiết ra dưới dạng protein HSA-GDF15, bao gồm cả dạng dị đime và đồng đime, trong đó các monome được liên kết bởi các liên kết đisulfua.

Các lớp tế bào nổi từ các tế bào Expi293™ được chuyển nhiễm tạm thời được thu hoạch 5 ngày sau khi chuyển nhiễm, được làm sạch bằng cách ly tâm và được lọc vô trùng (màng PES 0,2 µ PES, Corning). Các lớp tế bào nổi đã làm sạch được nạp vào cột Histrap HP (GE Healthcare) được cân bằng với natri phosphat 20 nM, NaCl 500 mM, pH 7,4. Sau khi nạp, protein không liên kết được loại bỏ bằng cách rửa cột với dung dịch đệm cân bằng. Các protein HSA-GDF15, bao gồm cả dạng dị đime và đồng đime, liên kết với cột và được rửa giải với natri phosphat 20 mM, imiđazol 150 mM, pH 7,4. Các phần cất nước giải hấp được tập hợp và ủ qua đêm ở 4°C với sự có mặt của enzym HRV3C được gắn nhãn 6x histiđin (Janssen) để tạo dị đime HSA-GDF15:GDF15. Sau khi ủ, dung dịch protein được thẩm tách thành dung dịch đệm cân bằng để loại bỏ imiđazol trước khi được sử dụng cho cột HisTrap HP một lần nữa. Dị đime HSA-GDF15:GDF15 được rửa giải trong bước rửa bằng natri phosphat 20 mM, imiđazol 50 mM, bước rửa pH 7,4, trong khi các protein gắn nhãn histiđin được giữ lại. Dị đime được tinh chế tiếp bằng sắc ký loại kích cỡ (SEC) sử

dụng cột HiLoad 26/60 Superdex 200 pg (GE Healthcare) được cân bằng trong 1x DPBS, pH 7,2. Các phần cất nước giải hấp từ SEC với độ tinh khiết cao (được xác định bởi SDS-PAGE) của dị đime HSA-GDF15:GDF15 được tập hợp và được lọc. Nồng độ protein được xác định theo sự hấp thụ ở 280 nm trên quang phổ kế BioTek SynergyHTTM. Chất lượng của protein tinh chế được đánh giá bởi SDS-PAGE và HPLC loại kích cỡ phân tích (hệ thống Ultimate3000 HPLC). Các mức nội độc tố được đo bằng xét nghiệm LAL (Pyrotell®-T, Associates of Cape Cod). Protein tinh chế được lưu trữ ở 4°C.

Các tế bào SK-N-AS (ATCC) biểu hiện ổn định thụ thể GDF15 (GFRAL) được gieo mầm trong môi trường tăng trưởng (PBS 10%) trong đĩa 96 lỗ 24 giờ trước xét nghiệm. Sau 24 giờ, các tế bào bị bỏ đói bằng cách thay môi trường nuôi cấy bằng 200 µl môi trường DMEM được bổ sung huyết thanh ngựa HI 1% trong 3 giờ trong thiết bị ủ 37°C. Sau đó môi trường được bổ sung huyết thanh ngựa HI 1% được thay bằng 200 µl AB1 và được ủ thêm 2 giờ trong thiết bị ủ 37°C. Để thực hiện xét nghiệm, AB1 được hút ra khỏi tất cả lỗ và 100 µl với các nồng độ khác nhau của hợp chất thử nghiệm trong AB2 được bổ sung và đĩa được ủ trong 15 phút trong thiết bị ủ 37°C. Sau 15 phút, dung dịch thử nghiệm được loại bỏ và 30 µl dung dịch đệm ly giải (được cung cấp trong kit phát hiện) được bổ sung và đĩa được lắc trên thiết bị lắc đĩa ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Để phát hiện, 16 µl mẫu được ly giải được chuyển sang đĩa xét nghiệm 384 lỗ và 4 µl kháng thể phát hiện HTRF pAKT được bổ sung. Đĩa được ủ qua đêm ở nhiệt độ phòng và sau đó đọc tín hiệu HTRF trên Envision (Perkin Elmer).

Các giá trị EC_{50} được tính bằng cách sử dụng Hồi quy phi tuyến tính GraphPad Prism® (Đường cong phù hợp). Dữ liệu được thể hiện dưới dạng giá trị trung bình ± sai số chuẩn (SE) từ 3 thí nghiệm riêng với 3 mẫu trùng lặp cho mỗi điểm dữ liệu. Nhận dạng phân tử của dị đime HSA-GDF15:GDF15 được xác nhận bởi khối phổ. Dịch trái đường cong dị đime cho thấy dị đime HSA-GDF15:GDF15 có hiệu lực hơn trong việc cảm ứng pAKT so với phân tử đồng đime liên quan với albumin bổ sung.

Ví dụ 21: Độ bền nhiệt của cầu nối

Độ bền nhiệt được nghiên cứu cho các cầu nối khác nhau liên kết HSA và GDF15. Để đánh giá khả năng phân mảnh và kết tụ, các protein dung hợp HSA-

GDF15 với các cầu nối khác nhau được pha loãng đến 10 mg/ml. Sau khi bổ sung EDTA và methionin, các mẫu được ủ ở 40°C trong 14 ngày. Các mẫu được pha loãng đến nồng độ 1 mg/ml và được đánh giá theo sắc ký lỏng hiệu năng cao loại kích cỡ (SE-HPLC). Phần trăm protein nguyên vẹn cũng như tập hợp và mảnh được định lượng cho các protein này. Bảng 64 cho thấy các protein HSA-GDF15 với các cầu nối bao gồm các phần lặp lại AP là ổn định nhất so với mảnh dưới ứng suất nhiệt.

Để đánh giá các cầu nối này có ảnh hưởng đến tương tác GDF15 với thụ thể của nó hay không, xét nghiệm miễn dịch với protein dung hợp GFRAL-Fc được cho vào đĩa và phát hiện kháng GDF15 hoặc kháng HSA được thực hiện, sử dụng các kháng thể đơn dòng cho GDF15 (Janssen) và HSA (Kerafast, Inc., Boston, MA). Xét nghiệm cho biết tất cả biến thể cầu nối này trong Bảng 66 có liên kết với thụ thể như nhau.

Bảng 64. Các kết quả SE-HPLC sau ứng suất nhiệt trong 14 ngày.

SEQ ID NO:	**Cầu nối**	**tập hợp (%)**	**nguyên vẹn (%)**	**mảnh (%)**
113	$GS(GGGGS)_8$	3,33	84,44	12,22
115	$GA(GGGGA)_8$	3,51	87,98	8,5
117	$(AP)_{10}$	1,64	98,36	0
119	$(AP)_{12}$	2,36	97,64	0
121	$GGS-(EGKSSGSGSESKST)_3-GGS$	1,67	85,24	13,09
123	$GS(PGGGS)_8$	2,96	88,12	8,91
125	$GS(AGGGS)_8$	3,44	86,22	10,34
127	$GGS-(EGKSSGSGSESKST)_2-GGS$	1,71	91,17	7,12

Mặc dù sáng chế được mô tả chi tiết, và theo các phương án cụ thể của sáng chế, người có trình độ bình thường trong ngành cũng hiểu rõ là có thể sẽ có các thay đổi và cải biến khác nhau được thực hiện mà không tách rời ý tưởng và phạm vi của sáng chế.

Các trình tự được tham chiếu trong đơn xin cấp bằng sáng chếnày được cung cấp trong bảng bên dưới:

WT – thể hoang dại

SEQ ID NO:	Mô tả	Trình tự

1	Albumin huyết thanh người, WT (HSA)	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEV TEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCA KQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKY LYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDEL RDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEV SKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKEC CEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDV FLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYA KVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQV STPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLH EKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHAD ICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCC KADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGL
2	Biến thể HSA, C34S	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVT EFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAK QEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYL YEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELR DEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVS KLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECC EKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVF LGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVS TPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHE KTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADI CTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCC KADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGL
3	Biến thể HSA, C34A	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQAPFEDHVKLVNEV TEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCA KQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKY LYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDEL RDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEV SKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKEC CEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDV FLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYA KVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQV STPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLH EKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHAD ICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCC KADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGL
5	Dung hợp HSA (C34S)-GS(GGGGS)$_4$-GDF15 (WT)	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFEDHVKLVNEV TEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCA KQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKY LYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDEL RDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAE VSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKE CCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAK DVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHEC YAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKV PQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLC VLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFT FHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAF VEKCCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGSGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSARNGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPR EVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASY NPMVLIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI

6	GDF15 (197-308) trưởng thành	ARNGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIG ACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQKTD TGVSLQTYDDLLAKDCHCI
7	GDF15 (200-308) trưởng thành được rút ngắn	GDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACP SQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQKTDTGV SLQTYDDLLAKDCHCI
8	GDF15 (201-308) trưởng thành được rút ngắn	DHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPS QFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQKTDTGVS LQTYDDLLAKDCHCI
9	GDF15 (202-308) trưởng thành được rút ngắn	HCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQ FRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQKTDTGVSL QTYDDLLAKDCHCI
10	GDF15 (203-308) trưởng thành được rút ngắn	CPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQF RAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQKTDTGVSLQ TYDDLLAKDCHCI
11	GDF15 (211-308) trưởng thành được rút ngắn	CRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHA QIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQKTDTGVSLQTYDDLLA KDCHCI
25	Dung hợp HSA (C34S)-AS$(GGGGS)_2$GT - GDF15	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVTE FAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQE PERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIA RRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRDEGKA SSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLT KVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSH CIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYA RRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEE PQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLG KVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCT ESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTA LVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCCKADDKETCFAEEGKKL VAASQAALGLASGGGGSGGGGSGTARNGDHCPLGPGRCCRLHTVRAS LEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKP DTVPAPCCVPASYNPMVLIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI
26	HSA(C34S)-AS$(GGGGS)_8$GT – GDF15(WT)	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVT EFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAK QEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYL YEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELR DEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVS KLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECC EKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVF LGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVS TPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHE KTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADI CTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCC KADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLASGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGTARNGDHCPLGPGRCCRLHTV RASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLH RLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI

27	Dung hợp HSA (C34S)-AS(AP)$_5$GT-GDF15	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVTE FAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQE PERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIA RRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRDEGKA SSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLT KVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSH CIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYA RRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEE PQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLG KVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCT ESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTA LVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCCKADDKETCFAEEGKKL VAASQAALGLASAPAPAPAPAPGTARNGDHCPLGPGRCCRLHTVRASL EDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPD TVPAPCCVPASYNPMVLIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI
28	Dung hợp HSA (C34S) AS(AP)$_{10}$GT - GDF15	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFEDHVKLVNEV TEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCA KQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKY LYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDEL RDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAE VSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKE CCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAK DVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHEC YAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKV PQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLC VLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFT FHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAF VEKCCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLASAPAPAPAPAPAPA PAPAPAPGTARNGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSP REVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPAS YNPMVLIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI
29	Dung hợp HSA (C34S) – AS(AP)$_{20}$GT-GDF15	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVT EFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAK QEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYL YEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELR DEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVS KLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECC EKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVF LGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVS TPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHE KTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADI CTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCC KADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLASAPAPAPAPAPAPAPAPA PAPAPAPAPAPAPAPAPAPGTARNGDHCPLGPGRCCRLHTVRASL EDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKP DTVPAPCCVPASYNPMVLIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI

30	Dung hợp HSA (C34S) – AS(EAAAK)$_4$GT - GDF15	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVT EFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAK QEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYL YEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELR DEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVS KLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECC EKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVF LGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVS TPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHE KTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADI CTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCC KADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLASEAAAKEAAAKEAAAKEA AAKGTARNGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQ VTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMV LIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI
31	Dung hợp HSA (C34S)- AS(EAAAK)$_8$GT- GDF15	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVT EFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAK QEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYL YEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELR DEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVS KLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECC EKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVF LGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVS TPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHE KTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADI CTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCC KADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLASEAAAKEAAAKEAAAKEA AAKEAAAKEAAAKEAAAKEAAAKGTARNGDHCPLGPGRCCRLHTV RASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLH RLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI
36	Dung hợp HSA (C34S)- GS(GGGGS)$_4$- GDF15 (đột biến làm mất 13)	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVT EFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAK QEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYL YEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELR DEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVS KLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECC EKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVF LGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVS TPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHE KTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADI CTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCC KADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSCSRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAAN MHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQKTDTGVSLQTYDD LLAKDCHCI

37	Dung hợp HSA (C34S) – $GS(GGGGS)_4$-GDF15 (đột biến làm mất 14)	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVT EFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAK QEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYL YEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELR DEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVS KLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECC EKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVF LGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVS TPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHE KTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADI CTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCC KADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANM HAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQKTDTGVSLQTYDDL LAKDCHCI
40	Dung hợp HSA (C34S) – $GS(GGGGS)_4$-GDF15	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVT EFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAK QEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYL YEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELR DEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVS KLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECC EKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVF LGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVS TPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHE KTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADI CTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCC KADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSARNGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVT MCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLI QKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI
48	Dung hợp HSA(C34A)-$GS(GGGGS)_4$-GDF15	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQAPFEDHVKLVNEV TEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCA KQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKY LYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDEL RDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEV SKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKEC CEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDV FLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYA KVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQV STPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLH EKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHAD ICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCC KADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSARNGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVT MCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLI QKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI

55	HSA(C34A)-GS$(GGGGS)_8$-GDF15	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQAPFEDHVKLVNEV TEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCA KQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKY LYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDEL RDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEV SKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKEC CEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDV FLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYA KVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQV STPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLH EKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHAD ICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCC KADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSARNGDHCPLGPGRCCRLHTVRAS LEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLK PDTVPAPCCVPASYNPMVLIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI
56	HSA(C34A)-$(AP)_{10}$-GDF15	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQAPFEDHVKLVNEV TEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCA KQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKY LYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDEL RDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEV SKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKEC CEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDV FLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYA KVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQV STPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLH EKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHAD ICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCC KADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLAPAPAPAPAPAPAPAPAPA RNGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGA CPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQKTDT GVSLQTYDDLLAKDCHCI
59	HSA(C34S)-$(AP)_{10}$-GDF15	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVT EFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAK QEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYL YEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELR DEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVS KLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECC EKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVF LGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVS TPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHE KTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADI CTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCC KADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLAPAPAPAPAPAPAPAPAPA RNGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGA CPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQKTDT GVSLQTYDDLLAKDCHCI

60	HSA (C34S)-GS-$(GGGGS)_8$-GDF15(WT)	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVT EFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAK QEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYL YEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELR DEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVS KLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECC EKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVF LGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVS TPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHE KTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADI CTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCC KADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSARNGDHCPLGPGRCCRLHTVRAS LEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLK PDTVPAPCCVPASYNPMVLIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI
64	HSA (C34S) – GS$(GGGGS)_4$-GDF15 (I89R)	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVT EFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAK QEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYL YEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELR DEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVS KLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECC EKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVF LGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVS TPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHE KTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADI CTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCC KADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSARNGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVT MCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLR QKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI
65	HSA (C34S) – GS$(GGGGS)_4$-GDF15 (I89W)	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVT EFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAK QEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYL YEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELR DEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVS KLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECC EKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVF LGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVS TPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHE KTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADI CTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCC KADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSARNGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVT MCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVL WQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI

66	HSA (C34S) – GS(GGGGS)$_4$-GDF15 (L34A, S35A, R37A)	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVT EFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAK QEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYL YEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELR DEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVS KLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECC EKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVF LGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVS TPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHE KTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADI CTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCC KADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSARNGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVAAPAEVQVT MCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLI QKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI
67	HSA (C34S) – GS(GGGGS)$_4$-GDF15 (V87A, I89A, L98A)	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVT EFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAK QEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYL YEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELR DEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVS KLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECC EKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVF LGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVS TPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHE KTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADI CTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCC KADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSARNGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVT MCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMALA QKTDTGVSAQTYDDLLAKDCHCI
68	HSA (C34S) – GS(GGGGS)$_4$-GDF15 (L34A, S35A, I89A)	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVT EFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAK QEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYL YEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELR DEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVS KLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECC EKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVF LGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVS TPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHE KTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADI CTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCC KADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSARNGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVAAPREVQVT MCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLA QKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI

69	HSA (C34S) – GS(GGGGS)$_4$-GDF15 (V87A, I89A)	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVT EFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAK QEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYL YEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELR DEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVS KLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECC EKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVF LGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVS TPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHE KTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADI CTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCC KADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSARNGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVT MCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMALA QKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI
70	HSA (C34S) – GS(GGGGS)$_4$-GDF15 (Q60W)	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVT EFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAK QEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYL YEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELR DEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVS KLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECC EKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVF LGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVS TPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHE KTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADI CTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCC KADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSARNGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVT MCIGACPSQFRAANMHAWIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLI QKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI
71	HSA (C34S) – GS(GGGGS)$_4$-GDF15 (W32A)	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVT EFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAK QEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYL YEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELR DEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVS KLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECC EKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVF LGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVS TPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHE KTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADI CTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCC KADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSARNGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADAVLSPREVQVTM CIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQ KTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI

72	HSA (C34S) – GS(GGGGS)$_4$-GDF15 (W29A)	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVT EFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAK QEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYL YEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELR DEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVS KLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECC EKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVF LGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVS TPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHE KTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADI CTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCC KADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSARNGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGAADWVLSPREVQVTM CIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQ KTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI
73	HSA (C34S) – GS(GGGGS)$_4$-GDF15 (Q60A, S64A, R67A)	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVT EFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAK QEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYL YEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELR DEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVS KLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECC EKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVF LGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVS TPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHE KTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADI CTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCC KADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSARNGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVT MCIGACPSQFRAANMHAAIKTALHALKPDTVPAPCCVPASYNPMVLI QKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI
74	HSA (C34S) – GS(GGGGS)$_4$-GDF15 (W29A, Q60A, I61A)	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVT EFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAK QEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYL YEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELR DEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVS KLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECC EKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVF LGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVS TPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHE KTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADI CTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCC KADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSARNGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGAADWVLSPREVQVTM CIGACPSQFRAANMHAAAKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQ KTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI

75	HSA (C34S) – GS(GGGGS)$_4$-GDF15 (W29A, W32A)	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVT EFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAK QEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYL YEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELR DEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVS KLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECC EKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVF LGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVS TPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHE KTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADI CTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCC KADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSARNGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGAADAVLSPREVQVTM CIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQ KTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI
76	mã hóa axit nucleic SỐ ID TRÌNH TỰ:5	gacgcccacaagagcgaggtggcccaccggttcaaggacctgggcgaggagaacttcaaggccctggtgct gatcgccttcgcccagtacctgcagcagtccccttcgaggaccacgtgaagctggtgaacgaggtgaccgag ttcgccaagacctgcgtggccgacgagagcgccgagaactgcgacaagagcctgcacaccctgttcggcgac aagctgtgcaccgtggccaccctgcgggagacctacggcgagatggccgactgctgcgccaagcaggagcc cgagcggaacgagtgcttcctgcagcacaaggacgacaaccccaacctgccccggctggtgcggcccgagg tggacgtgatgtgcaccgccttccacgacaacgaggagaccttcctgaagaagtacctgtacgagatcgcccgg cggcaccctacttctacgccccgagctgctgttcttcgccaagcggtacaaggccgccttcaccgagtgctgc caggccgccgacaaggccgcctgcctgctgcccaagctggacgagctgcgggacgagggcaaggccagca gcgccaagcagcggctgaagtgcgccagcctgcagaagttcggcgagcgggccttcaaggcctgggccgtg gcccggctgagccagcggttccccaaggccgagttcgccgaggtgagcaagctggtgaccgacctgaccaag gtgcacaccgagtgctgccacggcgacctgctggagtgcgccgacgaccgggccgacctggccaagtacatc tgcgagaaccaggacagcatcagcagcaagctgaaggagtgctgcgagaagcccctgctggagaagagcca ctgcatcgccgaggtggagaacgacgagatgcccgccgacctgcccagcctggccgccgacttcgtggagag caaggacgtgtgcaagaactacgccgaggccaaggacgtgttcctgggcatgttcctgtacgagtacgcccgg cggcaccccgactacagcgtggtgctgctgctgcggctggccaagacctacgagaccaccctggagaagtgct gcgccgccgccgaccccacgagtgctacgccaaggtgttcgacgagttcaagcccctggtggaggagcccc agaacctgatcaagcagaactgcgagctgttcgagcagctgggcgagtacaagttccagaacgccctgctggt gcggtacaccaagaaggtgccccaggtgagcaccccacctggtggaggtgagccggaacctgggcaagg tgggcagcaagtgctgcaagcaccccgaggccaagcggatgccctgcgccgaggactacctgagcgtggtg ctgaaccagctgtgcgtgctgcacgagaagaccccgtgagcgaccgggtgaccaagtgctgcaccgagagc ctggtgaaccggcggccctgcttcagcgccctggaggtggacgagacctacgtgcccaaggagttcaacgcc gagaccttcaccttccacgccgacatctgcaccctgagcgagaaggagcggcagatcaagaagcagaccgcc ctggtggagctggtgaagcacaagcccaaggccaccaaggagcagctgaaggccgtgatggacgacttcgcc gccttcgtggagaagtgctgcaaggccgacgacaaggagacctgcttcgccgaggagggcaagaagctggtg gccgccagccaggccgccctgggcctgggcagcggcggcggcggcagcggcggcggcggatctggtgga ggtggcagtggaggagggggatccgctcgcaacggtgaccactgccctctgggtcctggtcgctgctgccgcc tgcacaccgttcgcgcttctctggaagacctgggttgggctgactgggttctgtctcctcgcgaagttcaggttacc atgtgcatcggtgcttgcccttctcagttccgcgctgctaacatgcacgctcagatcaaaacctctctgcaccgcct gaaacctgacaccgttcctgctccttgctgcgttcctgcttcttacaaccctatggttctgatccagaaaaccgacac cggtgtttctctgcagacctacgacgacctgctggctaaagactgccactgcatc

77	mã hóa axit nucleic SỐ ID TRÌNH TỰ:25	gatgctcataagtccgaagtcgcccacagattcaaggacctcggagaagaaaattttaaggccctcgtgcttat cgccttcgcccaatacctccagcagtccccgttcgaggaccacgtgaagctcgtgaacgaagtgaccgagttt gccaagacttgtgtggcggatgaatccgccgagaactgcgacaagagcctccacacgctgttcggcgacaa gctgtgcaccgtcgccacgctgagagaaacttacggagagatggccgactgctgcgcaaagcaggagccg gaacggaacgaatgcttcctgcaacataaggacgataaccctaacttgcctcgcctggtccgccctgaggtcg acgtgatgtgcaccgcgttccacgacaacgaggaaacctttcttaagaagtacctgtacgagattgcgcggag gcacccttatttctacgcccccgaactgttgttcttcgccaagcggtacaaggctgcctttaccgaatgctgcca ggccgccgataaggcggcttgcctgctgccgaagctcgacgagttgcgcgatgaggggaaggcgtcctcc gctaagcagcggctgaaatgtgcgagcctccagaagttcggggagcgcgccttcaaggcctgggccgtggc gcgcctgtctcaacggttcccgaaggccgagttcgccgaagtgtcgaagctggtcaccgacctgacgaaagt gcacaccgaatgttgtcacggcgatctgctggaatgcgccgatgacagagccgatttggccaagtacatctgc gaaaaccaggacagcatttcgtcaaagctgaaggaatgctgcgaaaagcccttgctggaaaagtcccactgc atcgcggaagtggagaacgacgagatgcccgccgacctcccgtccctggccgccgatttcgtggagtcgaa ggatgtgtgcaagaactacgcagaagccaaggacgtgttcctgggaatgtttctgtatgagtacgcccgccgc cacccggactactcggtcgtgctcctgctgcgactggcaaagacctacgaaaccactctggagaagtgctgc gccgccgcggacccgcacgagtgctacgcaaaggtgttcgacgagttcaagccacttgtcgaggagcctca gaacctgatcaagcagaactgcgaactgttcgagcagctgggagagtacaaattccagaacgcgcttctcgtg cgctacaccaagaaggtcccccaggtgtccactccgaccctggtggaagtgtccaggaacctgggaaaggt cggctccaagtgttgcaagcatcccgaggctaagcgcatgccctgcgccgaggactacttgtccgtggtgctg aatcagctgtgcgtgctccatgaaaagaccccagtgtccgacagagtgaccaagtgctgtaccgaatcgctcg tgaaccggcggccgtgcttttccgcactggaggtggacgaaacctacgtgccgaaggagttcaacgcagaa accttcactttccacgccgacatctgcactctgtccgagaaggagcggcagattaagaagcagactgccctgg tggagcttgtgaaacacaagcctaaggccaccaaagagcagctgaaggccgtcatggatgatttcgcggcct tcgtggaaaagtgttgtaaagcggacgacaaggagacttgcttcgccgaagaaggaaagaagctcgtggca gcgtcacaggccgctctgggcctcgctagcggtggaggggcagcggtggtggaggatccggtaccgcgc gcaacggggaccactgtccgctcgggcccgggcgttgctgccgtctgcacacggtccgcgcgtcgctggaa gacctgggctgggccgattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtgaccatgtgcatcggcgcgtgccc gagccagttccgggcggcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgacac ggtgccagcgccctgctgcgtgcccgccagctacaatcccatggtgctcattcaaaagaccgacaccggggt gtcgctccagacctatgatgacttgttagccaaagactgccactgcata

78	mã hóa axit nucleic SỐ ID TRÌNH TỰ:26	gatgctcataagtccgaagtcgcccacagattcaaggacctcggagaagaaaattttaaggccctcgtgctt atcgccttcgcccaatacctccagcagtccccgttcgaggaccacgtgaagctcgtgaacgaagtgaccga gtttgccaagacttgtgtggcggatgaatccgccgagaactgcgacaagagcctccacacgctgttcggcg acaagctgtgcaccgtcgccacgctgagagaaacttacggagagatggccgactgctgcgcaaagcagg agccggaacggaacgaatgcttcctgcaacataaggacgataaccctaacttgcctcgcctggtccgccct gaggtcgacgtgatgtgcaccgcgttccacgacaacgaggaaacctttcttaagaagtacctgtacgagatt gcgcggaggcacccttatttctacgcccccgaactgttgttcttcgccaagcggtacaaggctgcctttaccg aatgctgccaggccgccgataaggcggcttgcctgctgccgaagctcgacgagttgcgcgatgagggga aggcgtcctccgctaagcagcggctgaaatgtgcgagcctccagaagttcggggagcgcgccttcaagg cctgggccgtggcgcgcctgtctcaacggttcccgaaggccgagttcgccgaagtgtcgaagctggtcac cgacctgacgaaagtgcacaccgaatgttgtcacggcgatctgctggaatgcgccgatgacagagccgatt tggccaagtacatctgcgaaaaccaggacagcatttcgtcaaagctgaaggaatgctgcgaaaagcccttg ctggaaaagtcccactgcatcgcggaagtggagaacgacgagatgcccgccgacctcccgtccctggcc gccgatttcgtggagtcgaaggatgtgtgcaagaactacgcagaagccaaggacgtgttcctgggaatgttt ctgtatgagtacgcccgccgccacccggactactcggtcgtgctcctgctgcgactggcaaagacctacga aaccactctggagaagtgctgcgccgccgcggacccgcacgagtgctacgcaaaggtgttcgacgagttc aagccacttgtcgaggagcctcagaacctgatcaagcagaactgcgaactgttcgagcagctgggagagt acaaattccagaacgcgcttctcgtgcgctacaccaagaaggtcccccaggtgtccactccgaccctggtg gaagtgtccaggaacctgggaaaggtcggctccaagtgttgcaagcatcccgaggctaagcgcatgccct gcgccgaggactacttgtccgtggtgctgaatcagctgtgcgtgctccatgaaaagaccccagtgtccgac agagtgaccaagtgctgtaccgaatcgctcgtgaaccggcggccgtgcttttccgcactggaggtggacga aacctacgtgccgaaggagttcaacgcagaaaccttcactttccacgccgacatctgcactctgtccgagaa ggagcggcagattaagaagcagactgccctggtggagcttgtgaaacacaagcctaaggccaccaaaga gcagctgaaggccgtcatggatgatttcgcggccttcgtggaaaagtgttgtaaagcggacgacaaggag acttgcttcgccgaagaaggaaagaagctcgtggcagcgtcacaggccgctctgggcctcgctagcgga ggtggcggatcaggtggcggaggtagcggtggaggcggctctggcggaggtggatcaggcggaggag gttccggtggaggaggctcaggaggaggaggaagtggaggaggggatccggtaccgcgcgcaacgg ggaccactgtccgctcgggcccgggcgttgctgccgtctgcacacggtccgcgcgtcgctggaagacctg ggctgggccgattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtgaccatgtgcatcggcgcgtgcccgagc cagttccgggcggcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgacacggt gccagcgccctgctgcgtgcccgccagctacaatcccatggtgctcattcaaaagaccgacaccggggtg tcgctccagacctatgatgacttgttagccaaagactgccactgcata

79	mã hóa axit nucleic SỐ ID TRÌNH TỰ:27	gatgctcataagtccgaagtcgcccacagattcaaggacctcggagaagaaaattttaaggccctcgtgcttat cgccttcgcccaatacctccagcagtccccgttcgaggaccacgtgaagctcgtgaacgaagtgaccgagttt gccaagacttgtgtggcggatgaatccgccgagaactgcgacaagagcctccacacgctgttcggcgacaa gctgtgcaccgtcgccacgctgagagaaacttacggagagatggccgactgctgcgcaaagcaggagccg gaacggaacgaatgcttcctgcaacataaggacgataaccctaacttgcctcgcctggtccgccctgaggtcg acgtgatgtgcaccgcgttccacgacaacgaggaaacctttcttaagaagtacctgtacgagattgcgcggag gcacccttatttctacgcccccgaactgttgttcttcgccaagcggtacaaggctgcctttaccgaatgctgcca ggccgccgataaggcggcttgcctgctgccgaagctcgacgagttgcgcgatgaggggaaggcgtcctcc gctaagcagcggctgaaatgtgcgagcctccagaagttcggggagcgcgccttcaaggcctgggccgtggc gcgcctgtctcaacggttcccgaaggccgagttcgccgaagtgtcgaagctggtcaccgacctgacgaaagt gcacaccgaatgttgtcacggcgatctgctggaatgcgccgatgacagagccgatttggccaagtacatctgc gaaaaccaggacagcatttcgtcaaagctgaaggaatgctgcgaaaagcccttgctggaaaagtcccactgc atcgcggaagtggagaacgacgagatgcccgccgacctcccgtccctggccgccgatttcgtggagtcgaa ggatgtgtgcaagaactacgcagaagccaaggacgtgttcctgggaatgtttctgtatgagtacgcccgccgc cacccggactactcggtcgtgctcctgctgcgactggcaaagacctacgaaaccactctggagaagtgctgc gccgccgcggacccgcacgagtgctacgcaaaggtgttcgacgagttcaagccacttgtcgaggagcctca gaacctgatcaagcagaactgcgaactgttcgagcagctgggagagtacaaattccagaacgcgcttctcgtg cgctacaccaagaaggtcccccaggtgtccactccgaccctggtggaagtgtccaggaacctgggaaaggt cggctccaagtgttgcaagcatcccgaggctaagcgcatgccctgcgccgaggactacttgtccgtggtgctg aatcagctgtgcgtgctccatgaaaagaccccagtgtccgacagagtgaccaagtgctgtaccgaatcgctcg tgaaccggcggccgtgcttttccgcactggaggtggacgaaacctacgtgccgaaggagttcaacgcagaa accttcactttccacgccgacatctgcactctgtccgagaaggagcggcagattaagaagcagactgccctgg tggagcttgtgaaacacaagcctaaggccaccaaagagcagctgaaggccgtcatggatgatttcgcggcct tcgtggaaaagtgttgtaaagcggacgacaaggagacttgcttcgccgaagaaggaaagaagctcgtggca gcgtcacaggccgctctgggcctcgctagcgcacctgcccccgctccagctcctgcaccaggtaccgcgcg caacggggaccactgtccgctcgggcccgggcgttgctgccgtctgcacacggtccgcgcgtcgctggaag acctgggctgggccgattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtgaccatgtgcatcggcgcgtgcccg agccagttccgggcggcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgacacg gtgccagcgccctgctgcgtgcccgccagctacaatcccatggtgctcattcaaaagaccgacaccggggtg tcgctccagacctatgatgacttgttagccaaagactgccactgcata

80	mã hóa axit nucleic SỐ ID TRÌNH TỰ:28	gatgctcataagtccgaagtcgcccacagattcaaggacctcggagaagaaaatttaaggccctcgtgcttat cgccttcgcccaatacctccagcagtccccgttcgaggaccacgtgaagctcgtgaacgaagtgaccgagttt gccaagacttgtgtggcggatgaatccgccgagaactgcgacaagagcctccacacgctgttcggcgacaa gctgtgcaccgtcgccacgctgagagaaacttacggagagatggccgactgctgcgcaaagcaggagccg gaacggaacgaatgcttcctgcaacataaggacgataaccctaacttgcctcgcctggtccgccctgaggtcg acgtgatgtgcaccgcgttccacgacaacgaggaaacctttcttaagaagtacctgtacgagattgcgcggag gcacccttatttctacgcccccgaactgttgttcttcgccaagcggtacaaggctgcctttaccgaatgctgcca ggccgccgataaggcggcttgcctgctgccgaagctcgacgagttgcgcgatgaggggaaggcgtcctcc gctaagcagcggctgaaatgtgcgagcctccagaagttcggggagcgcgccttcaaggcctgggccgtggc gcgcctgtctcaacggttcccgaaggccgagttcgccgaagtgtcgaagctggtcaccgacctgacgaaagt gcacaccgaatgttgtcacggcgatctgctggaatgcgccgatgacagagccgatttggccaagtacatctgc gaaaaccaggacagcatttcgtcaaagctgaaggaatgctgcgaaaagcccttgctggaaaagtcccactgc atcgcggaagtggagaacgacgagatgcccgccgacctcccgtccctggccgccgatttcgtggagtcgaa ggatgtgtgcaagaactacgcagaagccaaggacgtgttcctgggaatgtttctgtatgagtacgcccgccgc cacccggactactcggtcgtgctcctgctgcgactggcaaagacctacgaaaccactctggagaagtgctgc gccgccgcggacccgcacgagtgctacgcaaaggtgttcgacgagttcaagccacttgtcgaggagcctca gaacctgatcaagcagaactgcgaactgttcgagcagctgggagagtacaaattccagaacgcgcttctcgtg cgctacaccaagaaggtcccccaggtgtccactccgaccctggtggaagtgtccaggaacctgggaaaggt cggctccaagtgttgcaagcatcccgaggctaagcgcatgccctgcgccgaggactacttgtccgtggtgctg aatcagctgtgcgtgctccatgaaaagaccccagtgtccgacagagtgaccaagtgctgtaccgaatcgctcg tgaaccggcggccgtgcttttccgcactggaggtggacgaaacctacgtgccgaaggagttcaacgcagaa accttcactttccacgccgacatctgcactctgtccgagaaggagcggcagattaagaagcagactgccctgg tggagcttgtgaaacacaagcctaaggccaccaaagagcagctgaaggccgtcatggatgatttcgcggcct tcgtggaaaagtgttgtaaagcggacgacaaggagacttgcttcgccgaagaaggaaagaagctcgtggca gcgtcacaggccgctctgggcctcgctagcgcacctgcccccgctccagcacccgccccagcccctgctcc cgcaccagctcctgcaccaggtaccgctcgcaacggtgaccactgccctctgggtcctggtcgctgctgccg cctgcacaccgttcgcgcttctctggaagacctgggttgggctgactgggttctgtctcctcgcgaagttcaggt taccatgtgcatcggtgcttgcccttctcagttccgcgctgctaacatgcacgctcagatcaaaacctctctgcac cgcctgaaacctgacaccgttcctgctccttgctgcgttcctgcttcttacaaccctatggttctgatccagaaaa ccgacaccggtgtttctctgcagacctacgacgacctgctggctaaagactgccactgcatc

81	mã hóa axit nucleic SỐ ID TRÌNH TỰ:29	gatgctcataagtccgaagtcgcccacagattcaaggacctcggagaagaaaatttaaggccctcgtgcttat cgccttcgcccaatacctccagcagtccccgttcgaggaccacgtgaagctcgtgaacgaagtgaccgagttt gccaagacttgtgtggcggatgaatccgccgagaactgcgacaagagcctccacacgctgttcggcgacaa gctgtgcaccgtcgccacgctgagagaaacttacggagagatggccgactgctgcgcaaagcaggagccg gaacggaacgaatgcttcctgcaacataaggacgataaccctaacttgcctcgcctggtccgccctgaggtcg acgtgatgtgcaccgcgttccacgacaacgaggaaacctttcttaagaagtacctgtacgagattgcgcggag gcacccttatttctacgcccccgaactgttgttcttcgccaagcggtacaaggctgcctttaccgaatgctgcca ggccgccgataaggcggcttgcctgctgccgaagctcgacgagttgcgcgatgaggggaaggcgtcctcc gctaagcagcggctgaaatgtgcgagcctccagaagttcggggagcgcgccttcaaggcctgggccgtggc gcgcctgtctcaacggttcccgaaggccgagttcgccgaagtgtcgaagctggtcaccgacctgacgaaagt gcacaccgaatgttgtcacggcgatctgctggaatgcgccgatgacagagccgatttggccaagtacatctgc gaaaaccaggacagcatttcgtcaaagctgaaggaatgctgcgaaaagcccttgctggaaaagtcccactgc atcgcggaagtggagaacgacgagatgcccgccgacctcccgtccctggccgccgatttcgtggagtcgaa ggatgtgtgcaagaactacgcagaagccaaggacgtgttcctgggaatgtttctgtatgagtacgcccgccgc cacccggactactcggtcgtgctcctgctgcgactggcaaagacctacgaaaccactctggagaagtgctgc gccgccgcggacccgcacgagtgctacgcaaaggtgttcgacgagttcaagccacttgtcgaggagcctca gaacctgatcaagcagaactgcgaactgttcgagcagctgggagagtacaaattccagaacgcgcttctcgtg cgctacaccaagaaggtcccccaggtgtccactccgaccctggtggaagtgtccaggaacctgggaaaggt cggctccaagtgttgcaagcatcccgaggctaagcgcatgccctgcgccgaggactacttgtccgtggtgctg aatcagctgtgcgtgctccatgaaaagaccccagtgtccgacagagtgaccaagtgctgtaccgaatcgctcg tgaaccggcggccgtgcttttccgcactggaggtggacgaaacctacgtgccgaaggagttcaacgcagaa accttcactttccacgccgacatctgcactctgtccgagaaggagcggcagattaagaagcagactgccctgg tggagcttgtgaaacacaagcctaaggccaccaaagagcagctgaaggccgtcatggatgatttcgcggcct tcgtggaaaagtgttgtaaagcggacgacaaggagacttgcttcgccgaagaaggaaagaagctcgtggca gcgtcacaggccgctctgggcctcgctagcgcacctgcccccgctccagccccagctcctgcacctgctcca gcaccagctcctgcaccagctccagccccgcacctgcacccgctccagccccagctcctgcacctgctcca gcaccaggtaccgcgcgcaacggggaccactgtccgctcgggcccgggcgttgctgccgtctgcacacgg tccgcgcgtcgctggaagacctgggctgggccgattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtgaccatg tgcatcggcgcgtgcccgagccagttccgggcggcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcacc gcctgaagcccgacacggtgccagcgccctgctgcgtgcccgccagctacaatcccatggtgctcattcaaa agaccgacaccggggtgtcgctccagacctatgatgacttgttagccaaagactgccactgcata

82	mã hóa axit nucleic SỐ ID TRÌNH TỰ:30	gatgctcataagtccgaagtcgcccacagattcaaggacctcggagaagaaaatttaaggccctcgtgcttatcgc cttcgcccaatacctccagcagtccccgttcgaggaccacgtgaagctcgtgaacgaagtgaccgagtttgccaag acttgtgtggcggatgaatccgccgagaactgcgacaagagcctccacacgctgttcggcgacaagctgtgcacc gtcgccacgctgagagaaacttacggagagatggccgactgctgcgcaaagcaggagccggaacggaacgaat gcttcctgcaacataaggacgataaccctaacttgcctcgcctggtccgccctgaggtcgacgtgatgtgcaccgc gttccacgacaacgaggaaacctttcttaagaagtacctgtacgagattgcgcggaggcacccttatttctacgcccc cgaactgttgttcttcgccaagcggtacaaggctgcctttaccgaatgctgccaggccgccgataaggcggcttgcc tgctgccgaagctcgacgagttgcgcgatgaggggaaggcgtcctccgctaagcagcggctgaaatgtgcgagc ctccagaagttcggggagcgcgccttcaaggcctgggccgtggcgcgcctgtctcaacggttcccgaaggccga gttcgccgaagtgtcgaagctggtcaccgacctgacgaaagtgcacaccgaatgttgtcacggcgatctgctggaa tgcgccgatgacagagccgatttggccaagtacatctgcgaaaaccaggacagcatttcgtcaaagctgaaggaat gctgcgaaaagcccttgctggaaaagtcccactgcatcgcggaagtggagaacgacgagatgcccgccgacctc ccgtccctggccgccgatttcgtggagtcgaaggatgtgtgcaagaactacgcagaagccaaggacgtgttcctg ggaatgtttctgtatgagtacgcccgccgccacccggactactcggtcgtgctcctgctgcgactggcaaagaccta cgaaaccactctggagaagtgctgcgccgccgcggacccgcacgagtgctacgcaaaggtgttcgacgagttca agccacttgtcgaggagcctcagaacctgatcaagcagaactgcgaactgttcgagcagctgggagagtacaaatt ccagaacgcgcttctcgtgcgctacaccaagaaggtcccccaggtgtccactccgaccctggtggaagtgtccag gaacctgggaaaggtcggctccaagtgttgcaagcatcccgaggctaagcgcatgccctgcgccgaggactactt gtccgtggtgctgaatcagctgtgcgtgctccatgaaaagaccccagtgtccgacagagtgaccaagtgctgtacc gaatcgctcgtgaaccggcggccgtgcttttccgcactggaggtggacgaaacctacgtgccgaaggagttcaac gcagaaaccttcactttccacgccgacatctgcactctgtccgagaaggagcggcagattaagaagcagactgccc tggtggagcttgtgaaacacaagcctaaggccaccaaagagcagctgaaggccgtcatggatgatttcgcggcctt cgtggaaaagtgttgtaaagcggacgacaaggagacttgcttcgccgaagaaggaaagaagctcgtggcagcgt cacaggccgctctgggcctcgctagcgaagcagcagccaaagaagcagccgcaaaagaagcagccgctaagg aggccgcagcaaagggtaccgcgcgcaacggggaccactgtccgctcgggcccgggcgttgctgccgtctgca cacggtccgcgcgtcgctggaagacctgggctgggccgattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtgacca tgtgcatcggcgcgtgcccgagccagttccgggcggcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccg cctgaagcccgacacggtgccagcgccctgctgcgtgcccgccagctacaatcccatggtgctcattcaaaagac cgacaccggggtgtcgctccagacctatgatgacttgttagccaaagactgccactgcata

83	mã hóa axit nucleic SỐ ID TRÌNH TỰ:40	gacgcccacaagagcgaggtggcccaccggttcaaggacctgggcgaggagaacttcaaggccctggtgc tgatcgccttcgcccagtacctgcagcagtccccttcgaggaccacgtgaagctggtgaacgaggtgaccg agttcgccaagacctgcgtggccgacgagagcgccgagaactgcgacaagagcctgcacaccctgttcgg cgacaagctgtgcaccgtggccaccctgcgggagacctacggcgagatggccgactgctgcgccaagcag gagcccgagcggaacgagtgcttcctgcagcacaaggacgacaaccccaacctgccccggctggtgcggc ccgaggtggacgtgatgtgcaccgccttccacgacaacgaggagaccttcctgaagaagtacctgtacgaga tcgcccggcggcacccctacttctacgccccgagctgctgttcttcgccaagcggtacaaggccgccttcac cgagtgctgccaggccgccgacaaggccgcctgcctgctgcccaagctggacgagctgcgggacgaggg caaggccagcagcgccaagcagcggctgaagtgcgccagcctgcagaagttcggcgagcgggccttcaa ggcctgggccgtggcccggctgagccagcggttccccaaggccgagttcgccgaggtgagcaagctggtg accgacctgaccaaggtgcacaccgagtgctgccacggcgacctgctggagtgcgccgacgaccgggcc gacctggccaagtacatctgcgagaaccaggacagcatcagcagcaagctgaaggagtgctgcgagaagc ccctgctggagaagagccactgcatcgccgaggtggagaacgacgagatgcccgccgacctgcccagcct ggccgccgacttcgtggagagcaaggacgtgtgcaagaactacgccgaggccaaggacgtgttcctgggc atgttcctgtacgagtacgcccggcggcaccccgactacagcgtggtgctgctgctgcggctggccaagacc tacgagaccaccctggagaagtgctgcgccgccgccgacccccacgagtgctacgccaaggtgttcgacga gttcaagcccctggtggaggagccccagaacctgatcaagcagaactgcgagctgttcgagcagctgggcg agtacaagttccagaacgccctgctggtgcggtacaccaagaaggtgccccaggtgagcaccccccaccctg gtggaggtgagccggaacctgggcaaggtgggcagcaagtgctgcaagcaccccgaggccaagcggatg ccctgcgccgaggactacctgagcgtggtgctgaaccagctgtgcgtgctgcacgagaagaccccctgtgag cgaccgggtgaccaagtgctgcaccgagagcctggtgaaccggcggccctgcttcagcgccctggaggtg gacgagacctacgtgcccaaggagttcaacgccgagaccttcaccttccacgccgacatctgcaccctgagc gagaaggagcggcagatcaagaagcagaccgccctggtggagctggtgaagcacaagcccaaggccacc aaggagcagctgaaggccgtgatggacgacttcgccgccttcgtggagaagtgctgcaaggccgacgaca aggagacctgcttcgccgaggagggcaagaagctggtggccgccagccaggccgccctgggcctgggca gcggcggcggcggcagcggcggcggcggatctggtggaggtggcagtggaggaggggatccgcgcg caacggggaccactgtccgctcgggcccgggcgttgctgccgtctgcacacggtccgcgcgtcgctggaag acctgggctgggccgattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtgaccatgtgcatcggcgcgtgcccg agccagttccgggcggcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgacacg gtgccagcgccctgctgcgtgcccgccagctacaatcccatggtgctcattcaaaagaccgacaccggggtg tcgctccagacctatgatgacttgttagccaaagactgccactgcata

84	mã hóa axit nucleic SỐ ID TRÌNH TỰ:55	gatgcacacaagagtgaggttgctcatcggtttaaagatttgggagaagaaaatttcaaagccttggtgttgatt gcctttgctcagtatcttcagcaggccccatttgaagatcatgtaaaattagtgaatgaagtaactgaatttgcaaa aacatgtgttgctgatgagtcagctgaaaattgtgacaaatcacttcatacccttttggagacaaattatgcacag ttgcaactcttcgtgaaacctatggtgaaatggctgactgctgtgcaaaacaagaacctgagagaaatgaatgc ttcttgcaacacaaagatgacaacccaaacctcccccgattggtgagaccagaggttgatgtgatgtgcactgc ttttcatgacaatgaagagacatttttgaaaaaatacttatatgaaattgccagaagacatccttacttttatgcccc ggaactccttttctttgctaaaaggtataaagctgcttttacagaatgttgccaagctgctgataaagctgcctgcc tgttgccaaagctcgatgaacttcgggatgaagggaaggcttcgtctgccaaacagagactcaagtgtgccag tctccaaaaatttggagaaagagctttcaaagcatgggcagtagctcgcctgagccagagatttcccaaagctg agtttgcagaagtttccaagttagtgacagatcttaccaaagtccacacggaatgctgccatggagatctgcttg aatgtgctgatgacagggcggaccttgccaagtatatctgtgaaaatcaagattcgatctccagtaaactgaag gaatgctgtgaaaaacctctgttggaaaaatcccactgcattgccgaagtggaaaatgatgagatgcctgctga cttgccttcattagctgctgattttgttgaaagtaaggatgtttgcaaaaactatgctgaggcaaaggatgtcttcct gggcatgtttttgtatgaatatgcaagaaggcatcctgattactctgtcgtgctgctgctgagacttgccaagaca tatgaaaccactctagagaagtgctgtgccgctgcagatcctcatgaatgctatgccaaagtgttcgatgaattta aacctcttgtggaagagcctcagaatttaatcaaacaaaattgtgagctttttgagcagcttggagagtacaaatt ccagaatgcgctattagttcgttacaccaagaaagtaccccaagtgtcaactccaactcttgtagaggtctcaag aaacctaggaaaagtgggcagcaaatgttgtaaacatcctgaagcaaaaagaatgccctgtgcagaagactat ctatccgtggtcctgaaccagttatgtgtgttgcatgagaaaacgccagtaagtgacagagtcaccaaatgctg cacagaatccttggtgaacaggcgaccatgcttttcagctctggaagtcgatgaaacatacgttcccaaagagt ttaatgctgaaacattcaccttccatgcagatatatgcacactttctgagaaggagagacaaatcaagaaacaaa ctgcacttgttgagctcgtgaaacacaagcccaaggcaacaaaagagcaactgaaagctgttatggatgatttc gcagcttttgtagagaagtgctgcaaggctgacgataaggagacctgctttgccgaggagggtaaaaaacttg ttgctgcaagtcaagctgccttaggcttaggcagcggcggcggcggcagcggcggcggcggatctggtgg aggtggcagtggaggagggggatccggcggcggcggcagcggcggcggcggatctggtggaggtggca gtggaggagggggatccgcgcgcaacggggaccactgtccgctcgggcccgggcgttgctgccgtctgca cacggtccgcgcgtcgctggaagacctgggctgggccgattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtga ccatgtgcatcggcgcgtgcccgagccagttccgggcggcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcct gcaccgcctgaagcccgacacggtgccagcgccctgctgcgtgcccgccagctacaatcccatggtgctcat tcaaaagaccgacaccggggtgtcgctccagacctatgatgacttgttagccaaagactgccactgcata

85	mã hóa axit nucleic SỐ ID TRÌNH TỰ:56	gatgcacacaagagtgaggttgctcatcggtttaaagatttgggagaagaaaatttcaaagccttggtgttgatt gcctttgctcagtatcttcagcaggccccatttgaagatcatgtaaaattagtgaatgaagtaactgaatttgcaaa aacatgtgttgctgatgagtcagctgaaaattgtgacaaatcacttcatacccttttggagacaaattatgcacag ttgcaactcttcgtgaaacctatggtgaaatggctgactgctgtgcaaaacaagaacctgagagaaatgaatgc ttcttgcaacacaaagatgacaacccaaacctcccccgattggtgagaccagaggttgatgtgatgtgcactgc ttttcatgacaatgaagagacatttttgaaaaaatacttatatgaaattgccagaagacatccttacttttatgcccc ggaactccttttctttgctaaaaggtataaagctgcttttacagaatgttgccaagctgctgataaagctgcctgcc tgttgccaaagctcgatgaacttcgggatgaagggaaggcttcgtctgccaaacagagactcaagtgtgccag tctccaaaaatttggagaaagagctttcaaagcatgggcagtagctcgcctgagccagagatttcccaaagctg agtttgcagaagtttccaagttagtgacagatcttaccaaagtccacacggaatgctgccatggagatctgcttg aatgtgctgatgacagggcggaccttgccaagtatatctgtgaaaatcaagattcgatctccagtaaactgaag gaatgctgtgaaaaacctctgttggaaaaatcccactgcattgccgaagtggaaaatgatgagatgcctgctga cttgccttcattagctgctgattttgttgaaagtaaggatgtttgcaaaaactatgctgaggcaaaggatgtcttcct gggcatgtttttgtatgaatatgcaagaaggcatcctgattactctgtcgtgctgctgctgagacttgccaagaca tatgaaaccactctagagaagtgctgtgccgctgcagatcctcatgaatgctatgccaaagtgttcgatgaattta aacctcttgtggaagagcctcagaatttaatcaaacaaaattgtgagctttttgagcagcttggagagtacaaatt ccagaatgcgctattagttcgttacaccaagaaagtaccccaagtgtcaactccaactcttgtagaggtctcaag aaacctaggaaaagtgggcagcaaatgttgtaaacatcctgaagcaaaaagaatgccctgtgcagaagactat ctatccgtggtcctgaaccagttatgtgtgttgcatgagaaaacgccagtaagtgacagagtcaccaaatgctg cacagaatccttggtgaacaggcgaccatgcttttcagctctggaagtcgatgaaacatacgttcccaaagagt ttaatgctgaaacattcaccttccatgcagatatatgcacactttctgagaaggagagacaaatcaagaaacaaa ctgcacttgttgagctcgtgaaacacaagcccaaggcaacaaaagagcaactgaaagctgttatggatgatttc gcagcttttgtagagaagtgctgcaaggctgacgataaggagacctgctttgccgaggagggtaaaaaacttg ttgctgcaagtcaagctgccttaggcttagcacctgcccccgctccagcacccgccccagccccctgctcccgc accagctcctgcaccagcgcgcaacggggaccactgtccgctcgggcccgggcgttgctgccgtctgcaca cggtccgcgcgtcgctggaagacctgggctgggccgattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtgacc atgtgcatcggcgcgtgcccgagccagttccgggcggcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgc accgcctgaagcccgacacggtgccagcgccctgctgcgtgcccgccagctacaatcccatggtgctcattc aaaagaccgacaccggggtgtcgctccagacctatgatgacttgttagccaaagactgccactgcata
86	mã hóa axit nucleic SỐ ID TRÌNH TỰ:40 (Tối ưu hóa côđon 1)	gatgcacacaagagtgaggttgctcatcggtttaaagatttgggagaagaaaatttcaaagccttggtgttgattgcct ttgctcagtatcttcagcagtccccatttgaagatcatgtaaaattagtgaatgaagtaactgaatttgcaaaaacatgtg ttgctgatgagtcagctgaaaattgtgacaaatcacttcatacccttttggagacaaattatgcacagttgcaactcttc gtgaaacctatggtgaaatggctgactgctgtgcaaaacaagaacctgagagaaatgaatgcttcttgcaacacaaa gatgacaacccaaacctcccccgattggtgagaccagaggttgatgtgatgtgcactgcttttcatgacaatgaaga gacatttttgaaaaaatacttatatgaaattgccagaagacatccttacttttatgccccggaactccttttctttgctaaaa ggtataaagctgcttttacagaatgttgccaagctgctgataaagctgcctgcctgttgccaaagctcgatgaacttcg ggatgaagggaaggcttcgtctgccaaacagagactcaagtgtgccagtctccaaaaatttggagaaagagctttc aaagcatgggcagtagctcgcctgagccagagatttcccaaagctgagtttgcagaagtttccaagttagtgacaga tcttaccaaagtccacacggaatgctgccatggagatctgcttgaatgtgctgatgacagggcggaccttgccaagt atatctgtgaaaatcaagattcgatctccagtaaactgaaggaatgctgtgaaaaacctctgttggaaaaatcccactg cattgccgaagtggaaaatgatgagatgcctgctgacttgccttcattagctgctgattttgttgaaagtaaggatgttt gcaaaaactatgctgaggcaaaggatgtcttcctgggcatgtttttgtatgaatatgcaagaaggcatcctgattactct gtcgtgctgctgctgagacttgccaagacatatgaaaccactctagagaagtgctgtgccgctgcagatcctcatga atgctatgccaaagtgttcgatgaatttaaacctcttgtggaagagcctcagaatttaatcaaacaaaattgtgagctttt tgagcagcttggagagtacaaattccagaatgcgctattagttcgttacaccaagaaagtaccccaagtgtcaactcc aactcttgtagaggtctcaagaaacctaggaaaagtgggcagcaaatgttgtaaacatcctgaagcaaaaagaatg ccctgtgcagaagactatctatccgtggtcctgaaccagttatgtgtgttgcatgagaaaacgccagtaagtgacaga gtcaccaaatgctgcacagaatccttggtgaacaggcgaccatgcttttcagctctggaagtcgatgaaacatacgtt cccaaagagtttaatgctgaaacattcaccttccatgcagatatatgcacactttctgagaaggagagacaaatcaag aaacaaactgcacttgttgagctcgtgaaacacaagcccaaggcaacaaaagagcaactgaaagctgttatggatg atttcgcagcttttgtagagaagtgctgcaaggctgacgataaggagacctgctttgccgaggagggtaaaaaactt gttgctgcaagtcaagctgccttaggcttaggcagcggcggcggcggcagcggcggcggcggatctggtggag gtggcagtggaggaggggatccgcgcgcaacggggaccactgtccgctcgggcccgggcgttgctgccgtct gcacacggtccgcgcgtcgctggaagacctgggctgggccgattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtg accatgtgcatcggcgcgtgcccgagccagttccgggcggcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgc accgcctgaagcccgacacggtgccagcgccctgctgcgtgcccgccagctacaatcccatggtgctcattcaaa agaccgacaccggggtgtcgctccagacctatgatgacttgttagccaaagactgccactgcata

87	mã hóa axit nucleic SEQ ID NO:40 (Tối ưu hóa côđon 2)	gacgcccacaagagcgaggtggcccacagattcaaggacctgggcgaggaaaacttcaaggccctggtgc tgatcgccttcgcccagtacctgcagcagagcccccttcgaggaccacgtgaagctggtcaacgaagtgaccg agttcgccaagacctgcgtggccgacgagagcgccgagaactgcgacaagagcctgcacaccctgttcgg cgacaagctgtgcaccgtggccaccctgcgggaaacctacggcgagatggccgactgctgcgccaagcag gaacccgagcggaacgagtgcttcctgcagcacaaggacgacaaccccaacctgcccagactcgtgcggc ccgaggtggacgtgatgtgcaccgccttccacgacaacgaggaaaccttcctgaagaagtacctgtacgaga tcgccagacggcacccctacttctacgccccgagctgctgttcttcgccaagcggtacaaggccgccttcac cgagtgctgccaggccgccgataaggccgcctgcctgctgcccaagctggacgagctgagagatgagggc aaggccagctccgccaagcagcggctgaagtgcgccagcctgcagaagttcggcgagcgggcctttaagg cttgggctgtggcccggctgagccagagattccccaaggccgagtttgccgaggtgtccaagctggtcaccg acctgaccaaggtgcacaccgagtgttgtcacggcgacctgctggaatgcgccgacgacagagccgacctg gccaagtacatctgcgagaaccaggacagcatcagcagcaagctgaaagagtgctgcgagaagcccctgct ggaaaagagccactgtatcgccgaggtggaaaacgacgagatgcccgctgacctgcccagcctggccgcc gacttcgtggaaagcaaggacgtgtgcaagaactacgccgaggccaaggatgtgttcctgggcatgttcctgt atgagtacgcccgcagacaccccgactacagcgtggtgctgctgctgcggctggccaagacctacgagaca accctggaaaagtgctgcgccgctgccgacccccacgagtgctacgccaaggtgttcgacgagttcaagcct ctggtggaagaaccccagaacctgatcaagcagaactgcgagctgttcgagcagctgggcgagtacaagttc cagaacgccctgctcgtgcggtacaccaagaaagtgccccaggtgtccacccccaccctggtcgaagtgtcc cggaacctgggcaaagtgggcagcaagtgctgcaagcaccctgaggccaagcggatgccctgcgccgag gactacctgtccgtggtgctgaaccagctgtgcgtgctgcacgagaaaaccccccgtgtccgacagagtgacc aagtgctgtaccgagagcctggtcaacagacggccctgcttcagcgccctggaagtggacgagacatacgt gcccaaagagttcaacgccgagacattcaccttccacgccgacatctgcaccctgagcgagaaagagcggc agatcaagaagcagaccgccctggtcgagctggtcaagcacaagcccaaggccaccaaagaacagctgaa ggccgtgatggacgacttcgccgccttcgtcgagaagtgttgcaaggccgacgacaaagagacatgcttcgc cgaagagggcaagaaactggtggccgcctctcaggccgccctgggactgggatctggcggcggaggaag cggaggcggaggatctgggggaggcggctctggcggaggggatccgccagaaatggcgaccactgtcc cctgggccctggccggtgttgcagactgcacacagtgcgggccagcctggaagatctgggctgggccgatt gggtgctgagccccagagaagtgcaggtcacaatgtgcatcggcgcctgccccagccagttcagagccgcc aacatgcacgcccagatcaagaccagcctgcaccggctgaagcccgacaccgtgcctgccccttgttgcgtg cccgccagctacaaccccatggtgctgattcagaaaaccgacaccggcgtgtccctgcagacctacgacgat ctgctggccaaggactgccactgcatc

88	mã hóa axit nucleic SỐ ID TRÌNH TỰ:48	gatgcacacaagagtgaggttgctcatcggtttaaagatttgggagaagaaaatttcaaagccttggtgttgattgcct ttgctcagtatcttcagcaggccccatttgaagatcatgtaaaattagtgaatgaagtaactgaatttgcaaaaacatgt gttgctgatgagtcagctgaaaattgtgacaaatcacttcatacccttttttggagacaaattatgcacagttgcaactctt cgtgaaacctatggtgaaatggctgactgctgtgcaaaacaagaacctgagagaaatgaatgcttcttgcaacacaa agatgacaacccaaacctcccccgattggtgagaccagaggttgatgtgatgtgcactgcttttcatgacaatgaag agacatttttgaaaaaatacttatatgaaattgccagaagacatccttacttttatgccccggaactccttttctttgctaaa aggtataaagctgcttttacagaatgttgccaagctgctgataaagctgcctgcctgttgccaaagctcgatgaacttc gggatgaagggaaggcttcgtctgccaaacagagactcaagtgtgccagtctccaaaaatttggagaaagagctttt caaagcatgggcagtagctcgcctgagccagagatttcccaaagctgagtttgcagaagtttccaagttagtgacag atcttaccaaagtccacacggaatgctgccatggagatctgcttgaatgtgctgatgacagggcggaccttgccaag tatatctgtgaaaatcaagattcgatctccagtaaactgaaggaatgctgtgaaaaacctctgttggaaaaatcccact gcattgccgaagtggaaaatgatgagatgcctgctgacttgccttcattagctgctgattttgttgaaagtaaggatgtt tgcaaaaactatgctgaggcaaaggatgtcttcctgggcatgtttttgtatgaatatgcaagaaggcatcctgattactc tgtcgtgctgctgctgagacttgccaagacatatgaaaccactctagagaagtgctgtgccgctgcagatcctcatga atgctatgccaaagtgttcgatgaatttaaacctcttgtggaagagcctcagaatttaatcaaacaaaattgtgagctttt tgagcagcttggagagtacaaattccagaatgcgctattagttcgttacaccaagaaagtaccccaagtgtcaactcc aactcttgtagaggtctcaagaaacctaggaaaagtgggcagcaaatgttgtaaacatcctgaagcaaaaagaatg ccctgtgcagaagactatctatccgtggtcctgaaccagttatgtgtgttgcatgagaaaacgccagtaagtgacaga gtcaccaaatgctgcacagaatccttggtgaacaggcgaccatgcttttcagctctggaagtcgatgaaacatacgtt cccaaagagtttaatgctgaaacattcaccttccatgcagatatatgcacactttctgagaaggagagacaaatcaag aaacaaactgcacttgttgagctcgtgaaacacaagcccaaggcaacaaaagagcaactgaaagctgttatggatg atttcgcagcttttgtagagaagtgctgcaaggctgacgataaggagacctgctttgccgaggagggtaaaaaactt gttgctgcaagtcaagctgccttaggcttaggcagcggcggcggcggcagcggcggcggcggatctggtggag gtggcagtggaggaggggatccgcgcgcaacggggaccactgtccgctcgggcccgggcgttgctgccgtct gcacacggtccgcgcgtcgctggaagacctgggctgggccgattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtg accatgtgcatcggcgcgtgcccgagccagttccgggcggcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgc accgcctgaagcccgacacggtgccagcgccctgctgcgtgcccgccagctacaatcccatggtgctcattcaaa agaccgacaccggggtgtcgctccagacctatgatgacttgttagccaaagactgccactgcata
89	mã hóa axit nucleic SỐ ID TRÌNH TỰ:59	gatgcacacaagagtgaggttgctcatcggtttaaagatttgggagaagaaaatttcaaagccttggtgttgatt gcctttgctcagtatcttcagcagtccccatttgaagatcatgtaaaattagtgaatgaagtaactgaatttgcaaa aacatgtgttgctgatgagtcagctgaaaattgtgacaaatcacttcatacccttttttggagacaaattatgcacag ttgcaactcttcgtgaaacctatggtgaaatggctgactgctgtgcaaaacaagaacctgagagaaatgaatgc ttcttgcaacacaaagatgacaacccaaacctcccccgattggtgagaccagaggttgatgtgatgtgcactgc ttttcatgacaatgaagagacatttttgaaaaaatacttatatgaaattgccagaagacatccttacttttatgcccc ggaactccttttctttgctaaaaggtataaagctgcttttacagaatgttgccaagctgctgataaagctgcctgcc tgttgccaaagctcgatgaacttcgggatgaagggaaggcttcgtctgccaaacagagactcaagtgtgccag tctccaaaaatttggagaaagagctttcaaagcatgggcagtagctcgcctgagccagagatttcccaaagctg agtttgcagaagtttccaagttagtgacagatcttaccaaagtccacacggaatgctgccatggagatctgcttg aatgtgctgatgacagggcggaccttgccaagtatatctgtgaaaatcaagattcgatctccagtaaactgaag gaatgctgtgaaaaacctctgttggaaaaatcccactgcattgccgaagtggaaaatgatgagatgcctgctga cttgccttcattagctgctgattttgttgaaagtaaggatgtttgcaaaaactatgctgaggcaaaggatgtcttcct gggcatgtttttgtatgaatatgcaagaaggcatcctgattactctgtcgtgctgctgctgagacttgccaagaca tatgaaaccactctagagaagtgctgtgccgctgcagatcctcatgaatgctatgccaaagtgttcgatgaattta aacctcttgtggaagagcctcagaatttaatcaaacaaaattgtgagcttttgagcagcttggagagtacaaatt ccagaatgcgctattagttcgttacaccaagaaagtaccccaagtgtcaactccaactcttgtagaggtctcaag aaacctaggaaaagtgggcagcaaatgttgtaaacatcctgaagcaaaaagaatgccctgtgcagaagactat ctatccgtggtcctgaaccagttatgtgtgttgcatgagaaaacgccagtaagtgacagagtcaccaaatgctg cacagaatccttggtgaacaggcgaccatgcttttcagctctggaagtcgatgaaacatacgttcccaaagagt ttaatgctgaaacattcaccttccatgcagatatatgcacactttctgagaaggagagacaaatcaagaaacaaa ctgcacttgttgagctcgtgaaacacaagcccaaggcaacaaaagagcaactgaaagctgttatggatgatttc gcagcttttgtagagaagtgctgcaaggctgacgataaggagacctgctttgccgaggagggtaaaaaacttg ttgctgcaagtcaagctgccttaggcttagcacctgccccgctccagcacccgccccagcccctgctcccgc accagctcctgcaccagcgcgcaacggggaccactgtccgctcgggcccgggcgttgctgccgtctgcaca cggtccgcgcgtcgctggaagacctgggctgggccgattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtgacc atgtgcatcggcgcgtgcccgagccagttccgggcggcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgc accgcctgaagcccgacacggtgccagcgccctgctgcgtgcccgccagctacaatcccatggtgctcattc aaaagaccgacaccggggtgtcgctccagacctatgatgacttgttagccaaagactgccactgcata

90	mã hóa axit nucleic SỐ ID TRÌNH TỰ:60 (Tối ưu hóa côđon 1)	gatgcacacaagagtgaggttgctcatcggtttaaagatttgggagaagaaaatttcaaagccttggtgttgatt gcctttgctcagtatcttcagcagtccccatttgaagatcatgtaaaattagtgaatgaagtaactgaatttgcaaa aacatgtgttgctgatgagtcagctgaaaattgtgacaaatcacttcatacccttttggagacaaattatgcacag ttgcaactcttcgtgaaacctatggtgaaatggctgactgctgtgcaaaacaagaacctgagagaaatgaatgc ttcttgcaacacaaagatgacaacccaaacctcccccgattggtgagaccagaggttgatgtgatgtgcactgc ttttcatgacaatgaagagacatttttgaaaaaatacttatatgaaattgccagaagacatccttacttttatgcccc ggaactccttttctttgctaaaaggtataaagctgcttttacagaatgttgccaagctgctgataaagctgcctgcc tgttgccaaagctcgatgaacttcgggatgaagggaaggcttcgtctgccaaacagagactcaagtgtgccag tctccaaaaatttggagaaagagctttcaaagcatgggcagtagctcgcctgagccagagatttcccaaagctg agtttgcagaagtttccaagttagtgacagatcttaccaaagtccacacggaatgctgccatggagatctgcttg aatgtgctgatgacagggcggaccttgccaagtatatctgtgaaaatcaagattcgatctccagtaaactgaag gaatgctgtgaaaaacctctgttggaaaaatcccactgcattgccgaagtggaaaatgatgagatgcctgctga cttgccttcattagctgctgattttgttgaaagtaaggatgtttgcaaaaactatgctgaggcaaaggatgtcttcct gggcatgtttttgtatgaatatgcaagaaggcatcctgattactctgtcgtgctgctgctgagacttgccaagaca tatgaaaccactctagagaagtgctgtgccgctgcagatcctcatgaatgctatgccaaagtgttcgatgaattta aacctcttgtggaagagcctcagaatttaatcaaacaaaattgtgagctttttgagcagcttggagagtacaaatt ccagaatgcgctattagttcgttacaccaagaaagtaccccaagtgtcaactccaactcttgtagaggtctcaag aaacctaggaaaagtgggcagcaaatgttgtaaacatcctgaagcaaaaagaatgccctgtgcagaagactat ctatccgtggtcctgaaccagttatgtgtgttgcatgagaaaacgccagtaagtgacagagtcaccaaatgctg cacagaatccttggtgaacaggcgaccatgcttttcagctctggaagtcgatgaaacatacgttcccaaagagt ttaatgctgaaacattcaccttccatgcagatatatgcacactttctgagaaggagagacaaatcaagaaacaaa ctgcacttgttgagctcgtgaaacacaagcccaaggcaacaaaagagcaactgaaagctgttatggatgatttc gcagcttttgtagagaagtgctgcaaggctgacgataaggagacctgctttgccgaggagggtaaaaaacttg ttgctgcaagtcaagctgccttaggcttaggcagcggcggcggcggcagcggcggcggcggatctggtgg aggtggcagtggaggaggggatccggcggcggcggcagcggcggcggcggatctggtggaggtggca gtggaggaggggatccgcgcgcaacggggaccactgtccgctcgggcccgggcgttgctgccgtctgca cacggtccgcgcgtcgctggaagacctgggctgggccgattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtga ccatgtgcatcggcgcgtgcccgagccagttccgggcggcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcct gcaccgcctgaagcccgacacggtgccagcgccctgctgcgtgcccgccagctacaatcccatggtgctcat tcaaaagaccgacaccggggtgtcgctccagacctatgatgacttgttagccaaagactgccactgcata

91	mã hóa axit nucleic SỐ ID TRÌNH TỰ:70	gacgcccacaagagcgaggtggcccaccggttcaaggacctgggcgaggagaacttcaaggccctggtgc tgatcgccttcgcccagtacctgcagcagtccccttcgaggaccacgtgaagctggtgaacgaggtgaccg agttcgccaagacctgcgtggccgacgagagcgccgagaactgcgacaagagcctgcacaccctgttcgg cgacaagctgtgcaccgtggccaccctgcgggagacctacggcgagatggccgactgctgcgccaagcag gagcccgagcggaacgagtgcttcctgcagcacaaggacgacaaccccaacctgccccggctggtgcggc ccgaggtggacgtgatgtgcaccgccttccacgacaacgaggagaccttcctgaagaagtacctgtacgaga tcgcccggcggcacccctacttctacgccccgagctgctgttcttcgccaagcggtacaaggccgccttcac cgagtgctgccaggccgccgacaaggccgcctgcctgctgcccaagctggacgagctgcgggacgaggg caaggccagcagcgccaagcagcggctgaagtgcgccagcctgcagaagttcggcgagcgggccttcaa ggcctgggccgtggcccggctgagccagcggttccccaaggccgagttcgccgaggtgagcaagctggtg accgacctgaccaaggtgcacaccgagtgctgccacggcgacctgctggagtgcgccgacgaccgggcc gacctggccaagtacatctgcgagaaccaggacagcatcagcagcaagctgaaggagtgctgcgagaagc ccctgctggagaagagccactgcatcgccgaggtggagaacgacgagatgcccgccgacctgcccagcct ggccgccgacttcgtggagagcaaggacgtgtgcaagaactacgccgaggccaaggacgtgttcctgggc atgttcctgtacgagtacgcccggcggcaccccgactacagcgtggtgctgctgctgcggctggccaagacc tacgagaccaccctggagaagtgctgcgccgccgccgacccccacgagtgctacgccaaggtgttcgacga gttcaagcccctggtggaggagccccagaacctgatcaagcagaactgcgagctgttcgagcagctgggcg agtacaagttccagaacgccctgctggtgcggtacaccaagaaggtgccccaggtgagcaccccccaccctg gtggaggtgagccggaacctgggcaaggtgggcagcaagtgctgcaagcaccccgaggccaagcggatg ccctgcgccgaggactacctgagcgtggtgctgaaccagctgtgcgtgctgcacgagaagaccccctgtgag cgaccgggtgaccaagtgctgcaccgagagcctggtgaaccggcggccctgcttcagcgccctggaggtg gacgagacctacgtgcccaaggagttcaacgccgagaccttcaccttccacgccgacatctgcaccctgagc gagaaggagcggcagatcaagaagcagaccgccctggtggagctggtgaagcacaagcccaaggccacc aaggagcagctgaaggccgtgatggacgacttcgccgccttcgtggagaagtgctgcaaggccgacgaca aggagacctgcttcgccgaggagggcaagaagctggtggccgccagccaggccgccctgggcctgggca gcggcggcggcggcagcggcggcggcggatctggtggaggtggcagtggaggagggggatccgctcgc aacggtgaccactgccctctgggtcctggtcgctgctgccgcctgcacaccgttcgcgcttctctggaagacct gggttgggctgactgggttctgtctcctcgcgaagttcaggttaccatgtgcatcggtgcttgcccttctcagttc cgcgctgctaacatgcacgcttggatcaaaacctctctgcaccgcctgaaacctgacaccgttcctgctccttg ctgcgttcctgcttcttacaaccctatggttctgatccagaaaaccgacaccggtgtttctctgcagacctacgac gacctgctggctaaagactgccactgcatc
92	HSA (C34S) – GS-$(GGGGS)_8$ – GDF15 (làm mất 4)	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVT EFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAK QEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYL YEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELR DEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVS KLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECC EKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVF LGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVS TPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHE KTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADI CTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCC KADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDL GWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTV PAPCCVPASYNPMVLIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI

93	HSA (C34S)-GS-(GGGGS)$_8$-GDF15 (làm mất 5)	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVT EFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAK QEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYL YEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELR DEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVS KLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECC EKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVF LGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVS TPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHE KTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADI CTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCC KADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLG WADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVP APCCVPASYNPMVLIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI
94	nhãn 6x histiđin-HSA (C34S)-GS-(GGGGS)$_8$-GDF15 vị trí HRV3C	EFHHHHHHDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFEDH VKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGE MADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEE TFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLL PKLDELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPK AEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSIS SKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNY AEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAAD PHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYT KKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLN QLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAE TFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFA AFVEKCCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGSGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSLEVLFQGPARNGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGW ADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAP CCVPASYNPMVLIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI

95	mã hóa axit nucleic SỐ ID TRÌNH TỰ:92 (Tối ưu hóa côđon 1)	GATGCACACAAGAGTGAGGTTGCTCATCGGTTTAAAGATTTGGGA GAAGAAAATTTCAAAGCCTTGGTGTTGATTGCCTTTGCTCAGTATC TTCAGCAGTCCCCATTTGAAGATCATGTAAAATTAGTGAATGAAG TAACTGAATTTGCAAAAACATGTGTTGCTGATGAGTCAGCTGAAA ATTGTGACAAATCACTTCATACCCTTTTTGGAGACAAATTATGCAC AGTTGCAACTCTTCGTGAAACCTATGGTGAAATGGCTGACTGCTGT GCAAAACAAGAACCTGAGAGAAATGAATGCTTCTTGCAACACAA AGATGACAACCCAAACCTCCCCCGATTGGTGAGACCAGAGGTTGA TGTGATGTGCACTGCTTTTCATGACAATGAAGAGACATTTTTGAAA AAATACTTATATGAAATTGCCAGAAGACATCCTTACTTTTATGCCC CGGAACTCCTTTTCTTTGCTAAAAGGTATAAAGCTGCTTTTACAGA ATGTTGCCAAGCTGCTGATAAAGCTGCCTGCCTGTTGCCAAAGCTC GATGAACTTCGGGATGAAGGGAAGGCTTCGTCTGCCAAACAGAGA CTCAAGTGTGCCAGTCTCCAAAAATTTGGAGAAAGAGCTTTCAAA GCATGGGCAGTAGCTCGCCTGAGCCAGAGATTTCCCAAAGCTGAG TTTGCAGAAGTTTCCAAGTTAGTGACAGATCTTACCAAAGTCCAC ACGGAATGCTGCCATGGAGATCTGCTTGAATGTGCTGATGACAGG GCGGACCTTGCCAAGTATATCTGTGAAAATCAAGATTCGATCTCC AGTAAACTGAAGGAATGCTGTGAAAAACCTCTGTTGGAAAAATCC CACTGCATTGCCGAAGTGGAAAATGATGAGATGCCTGCTGACTTG CCTTCATTAGCTGCTGATTTTGTTGAAAGTAAGGATGTTTGCAAAA ACTATGCTGAGGCAAAGGATGTCTTCCTGGGCATGTTTTTGTATGA ATATGCAAGAAGGCATCCTGATTACTCTGTCGTGCTGCTGCTGAG ACTTGCCAAGACATATGAAACCACTCTAGAGAAGTGCTGTGCCGC TGCAGATCCTCATGAATGCTATGCCAAAGTGTTCGATGAATTTAA ACCTCTTGTGGAAGAGCCTCAGAATTTAATCAAACAAAATTGTGA GCTTTTTGAGCAGCTTGGAGAGTACAAATTCCAGAATGCGCTATT AGTTCGTTACACCAAGAAAGTACCCCAAGTGTCAACTCCAACTCT TGTAGAGGTCTCAAGAAACCTAGGAAAAGTGGGCAGCAAATGTTG TAAACATCCTGAAGCAAAAAGAATGCCCTGTGCAGAAGACTATCT ATCCGTGGTCCTGAACCAGTTATGTGTGTTGCATGAGAAAACGCC AGTAAGTGACAGAGTCACCAAATGCTGCACAGAATCCTTGGTGAA CAGGCGACCATGCTTTTCAGCTCTGGAAGTCGATGAAACATACGT TCCCAAAGAGTTTAATGCTGAAACATTCACCTTCCATGCAGATATA TGCACACTTTCTGAGAAGGAGAGACAAATCAAGAAACAAACTGC ACTTGTTGAGCTCGTGAAACACAAGCCCAAGGCAACAAAAGAGC AACTGAAAGCTGTTATGGATGATTTCGCAGCTTTTGTAGAGAAGT GCTGCAAGGCTGACGATAAGGAGACCTGCTTTGCCGAGGAGGGTA AAAAACTTGTTGCTGCAAGTCAAGCTGCCTTAGGGCTTGGAAGCG GCGGAGGGGGGAGTGGCGGCGGTGGCTCCGGGGGGGGCGGATCC GGCGGAGGGGGCAGCGGGGGTGGAGGGAGTGGCGGGGGAGGATC AGGGGGAGGAGGATCAGGAGGGGGCGGAAGTGATCATTGCCCTC TCGGGCCCGGACGGTGTTGCCGCCTCCACACTGTGAGGGCTTCAC TTGAAGACCTTGGATGGGCCGACTGGGTGCTGTCCCCAAGAGAGG TACAAGTCACAATGTGTATTGGCGCCTGCCCCAGCCAGTTTCGCGC CGCTAACATGCACGCCCAGATAAAAACCAGCCTGCACCGCCTGAA GCCCGACACGGTGCCAGCGCCCTGCTGCGTGCCCGCCAGCTACAA TCCCATGGTGCTCATTCAAAAGACCGACACCGGGGTGTCGCTCCA GACCTATGATGACTTGTTAGCCAAAGACTGCCACTGCATA
96	mã hóa axit nucleic SỐ ID TRÌNH TỰ:7	GGGGACCACTGTCCGCTCGGGCCCGGGCGTTGCTGCCGTCTGCAC ACGGTCCGCGCGTCGCTGGAAGACCTGGGCTGGGCCGATTGGGT GCTGTCGCCACGGGAGGTGCAAGTGACCATGTGCATCGGCGCGT GCCCGAGCCAGTTCCGGGCGGCAAACATGCACGCGCAGATCAAG ACGAGCCTGCACCGCCTGAAGCCCGACACGGTGCCAGCGCCCTG CTGCGTGCCCGCCAGCTACAATCCCATGGTGCTCATTCAAAAGAC CGACACCGGGGTGTCGCTCCAGACCTATGATGACTTGTTAGCCAA AGACTGCCACTGCATA

97	mã hóa axit nucleic SỐ ID TRÌNH TỰ:8 (Tối ưu hóa côđon 1)	GACCACTGTCCGCTCGGGCCCGGGCGTTGCTGCCGTCTGCACACGGT CCGCGCGTCGCTGGAAGACCTGGGCTGGGCCGATTGGGTGCTGTCG CCACGGGAGGTGCAAGTGACCATGTGCATCGGCGCGTGCCCGAGCC AGTTCCGGGCGGCAAACATGCACGCGCAGATCAAGACGAGCCTGCA CCGCCTGAAGCCCGACACGGTGCCAGCGCCCTGCTGCGTGCCCGCC AGCTACAATCCCATGGTGCTCATTCAAAAGACCGACACCGGGGTGT CGCTCCAGACCTATGATGACTTGTTAGCCAAAGACTGCCACTGCATA
98	mã hóa axit nucleic SỐ ID TRÌNH TỰ:8 (Tối ưu hóa côđon 2)	GATCATTGCCCTCTCGGGCCCGGACGGTGTTGCCGCCTCCACACTGT GAGGGCTTCACTTGAAGACCTTGGATGGGCCGACTGGGTGCTGTCCC CAAGAGAGGTACAAGTCACAATGTGTATTGGCGCCTGCCCCAGCCA GTTTCGCGCCGCTAACATGCACGCCCAGATAAAAACCAGCCTGCAC CGCCTGAAGCCCGACACGGTGCCAGCGCCCTGCTGCGTGCCCGCCA GCTACAATCCCATGGTGCTCATTCAAAAGACCGACACCGGGGTGTC GCTCCAGACCTATGATGACTTGTTAGCCAAAGACTGCCACTGCATA
99	mã hóa axit nucleic SỐ ID TRÌNH TỰ:8 (Tối ưu hóa côđon 3)	GATCATTGTCCCCTTGGACCGGGTAGATGCTGTCGCCTGCACACTGT GCGGGCTTCACTGGAGGACCTCGGCTGGGCTGACTGGGTGCTGTCCC CACGGGAGGTGCAAGTGACCATGTGCATCGGCGCCTGTCCTTCGCA ATTCCGGGCCGCGAATATGCACGCCCAGATCAAGACCTCCCTGCATC GCCTCAAGCCCGACACTGTGCCTGCTCCATGCTGTGTGCCGGCCTCC TATAACCCCATGGTGCTGATCCAGAAAACCGATACCGGCGTCAGCC TGCAGACGTATGATGATCTGCTGGCCAAGGACTGCCATTGCATC
100	mã hóa axit nucleic SỐ ID TRÌNH TỰ:9 (Tối ưu hóa côđon 1)	CACTGTCCGCTCGGGCCCGGGCGTTGCTGCCGTCTGCACACGGTCCG CGCGTCGCTGGAAGACCTGGGCTGGGCCGATTGGGTGCTGTCGCCA CGGGAGGTGCAAGTGACCATGTGCATCGGCGCGTGCCCGAGCCAGT TCCGGGCGGCAAACATGCACGCGCAGATCAAGACGAGCCTGCACCG CCTGAAGCCCGACACGGTGCCAGCGCCCTGCTGCGTGCCCGCCAGC TACAATCCCATGGTGCTCATTCAAAAGACCGACACCGGGGTGTCGCT CCAGACCTATGATGACTTGTTAGCCAAAGACTGCCACTGCATA
101	mã hóa axit nucleic SỐ ID TRÌNH TỰ:9 (Tối ưu hóa côđon 2)	CATTGCCCTCTCGGGCCCGGACGGTGTTGCCGCCTCCACACTGTGAG GGCTTCACTTGAAGACCTTGGATGGGCCGACTGGGTGCTGTCCCCAA GAGAGGTACAAGTCACAATGTGTATTGGCGCCTGCCCCAGCCAGTTT CGCGCCGCTAACATGCACGCCCAGATAAAAACCAGCCTGCACCGCC TGAAGCCCGACACGGTGCCAGCGCCCTGCTGCGTGCCCGCCAGCTA CAATCCCATGGTGCTCATTCAAAAGACCGACACCGGGGTGTCGCTCC AGACCTATGATGACTTGTTAGCCAAAGACTGCCACTGCATA
102	mã hóa axit nucleic SỐ ID TRÌNH TỰ:9 (Tối ưu hóa côđon 3)	CATTGTCCCCTTGGACCGGGTAGATGCTGTCGCCTGCACACTGTGCG GGCTTCACTGGAGGACCTCGGCTGGGCTGACTGGGTGCTGTCCCCAC GGGAGGTGCAAGTGACCATGTGCATCGGCGCCTGTCCTTCGCAATTC CGGGCCGCGAATATGCACGCCCAGATCAAGACCTCCCTGCATCGCC TCAAGCCCGACACTGTGCCTGCTCCATGCTGTGTGCCGGCCTCCTAT AACCCCATGGTGCTGATCCAGAAAACCGATACCGGCGTCAGCCTGC AGACGTATGATGATCTGCTGGCCAAGGACTGCCATTGCATC
103	mã hóa axit nucleic SỐ ID TRÌNH TỰ:10 (Tối ưu hóa côđon 1)	TGTCCGCTCGGGCCCGGGCGTTGCTGCCGTCTGCACACGGTCCGCGC GTCGCTGGAAGACCTGGGCTGGGCCGATTGGGTGCTGTCGCCACGG GAGGTGCAAGTGACCATGTGCATCGGCGCGTGCCCGAGCCAGTTCC GGGCGGCAAACATGCACGCGCAGATCAAGACGAGCCTGCACCGCCT GAAGCCCGACACGGTGCCAGCGCCCTGCTGCGTGCCCGCCAGCTAC AATCCCATGGTGCTCATTCAAAAGACCGACACCGGGGTGTCGCTCC AGACCTATGATGACTTGTTAGCCAAAGACTGCCACTGCATA
104	mã hóa axit nucleic SỐ ID TRÌNH TỰ:10 (Tối ưu hóa côđon 2)	TGCCCTCTCGGGCCCGGACGGTGTTGCCGCCTCCACACTGTGAGGGC TTCACTTGAAGACCTTGGATGGGCCGACTGGGTGCTGTCCCCAAGAG AGGTACAAGTCACAATGTGTATTGGCGCCTGCCCCAGCCAGTTTCGC GCCGCTAACATGCACGCCCAGATAAAAACCAGCCTGCACCGCCTGA AGCCCGACACGGTGCCAGCGCCCTGCTGCGTGCCCGCCAGCTACAA TCCCATGGTGCTCATTCAAAAGACCGACACCGGGGTGTCGCTCCAG ACCTATGATGACTTGTTAGCCAAAGACTGCCACTGCATA

105	mã hóa axit nucleic SỐ ID TRÌNH TỰ:10 (Tối ưu hóa côđon 3)	TGTCCCCTTGGACCGGGTAGATGCTGTCGCCTGCACACTGTGCGGGC TTCACTGGAGGACCTCGGCTGGGCTGACTGGGTGCTGTCCCCACGGG AGGTGCAAGTGACCATGTGCATCGGCGCCTGTCCTTCGCAATTCCGG GCCGCGAATATGCACGCCCAGATCAAGACCTCCCTGCATCGCCTCA AGCCCGACACTGTGCCTGCTCCATGCTGTGTGCCGGCCTCCTATAAC CCCATGGTGCTGATCCAGAAAACCGATACCGGCGTCAGCCTGCAGA CGTATGATGATCTGCTGGCCAAGGACTGCCATTGCATC
106	mã hóa axit nucleic SỐ ID TRÌNH TỰ:11 (Tối ưu hóa côđon 1)	TGCCGTCTGCACACGGTCCGCGCGTCGCTGGAAGACCTGGGCTGG GCCGATTGGGTGCTGTCGCCACGGGAGGTGCAAGTGACCATGTGC ATCGGCGCGTGCCCGAGCCAGTTCCGGGCGGCAAACATGCACGCG CAGATCAAGACGAGCCTGCACCGCCTGAAGCCCGACACGGTGCCA GCGCCCTGCTGCGTGCCCGCCAGCTACAATCCCATGGTGCTCATTC AAAAGACCGACACCGGGGTGTCGCTCCAGACCTATGATGACTTGT TAGCCAAAGACTGCCACTGCATA
107	mã hóa axit nucleic SỐ ID TRÌNH TỰ:11 (Tối ưu hóa côđon 2)	TGCCGCCTCCACACTGTGAGGGCTTCACTTGAAGACCTTGGATGG GCCGACTGGGTGCTGTCCCCAAGAGAGGTACAAGTCACAATGTGT ATTGGCGCCTGCCCCAGCCAGTTTCGCGCCGCTAACATGCACGCC CAGATAAAAACCAGCCTGCACCGCCTGAAGCCCGACACGGTGCCA GCGCCCTGCTGCGTGCCCGCCAGCTACAATCCCATGGTGCTCATTC AAAAGACCGACACCGGGGTGTCGCTCCAGACCTATGATGACTTGT TAGCCAAAGACTGCCACTGCATA
108	mã hóa axit nucleic SỐ ID TRÌNH TỰ:11 (Tối ưu hóa côđon 3)	TGTCGCCTGCACACTGTGCGGGCTTCACTGGAGGACCTCGGCTGG GCTGACTGGGTGCTGTCCCCACGGGAGGTGCAAGTGACCATGTGC ATCGGCGCCTGTCCTTCGCAATTCCGGGCCGCGAATATGCACGCC CAGATCAAGACCTCCCTGCATCGCCTCAAGCCCGACACTGTGCCT GCTCCATGCTGTGTGCCGGCCTCCTATAACCCCATGGTGCTGATCC AGAAAACCGATACCGGCGTCAGCCTGCAGACGTATGATGATCTGC TGGCCAAGGACTGCCATTGCATC

109	mã hóa axit nucleic SỐ ID TRÌNH TỰ:60 (Tối ưu hóa côđon 2)	GATGCGCACAAGTCGGAAGTGGCCCATCGCTTTAAGGACCTGGGA GAAGAGAACTTCAAGGCCCTGGTCCTGATCGCGTTCGCCCAGTAC CTCCAGCAGTCCCCGTTTGAGGACCACGTCAAGCTTGTGAACGAA GTGACCGAGTTCGCAAAGACTTGTGTGGCCGATGAGTCCGCCGAA AACTGCGACAAGTCCCTGCACACCTTGTTCGGAGACAAGCTGTGC ACCGTCGCGACTTTGCGGGAGACTTACGGCGAAATGGCGGACTGC TGCGCAAAGCAGGAGCCCGAAAGGAACGAGTGCTTCCTGCAACA CAAGGACGACAACCCGAACCTTCCGAGACTCGTGCGGCCTGAGGT CGACGTGATGTGCACTGCATTCCATGATAACGAAGAAACATTCCT GAAGAAGTACCTGTATGAAATTGCCAGACGCCACCCGTACTTCTA CGCCCCCGAACTGCTGTTCTTCGCCAAGAGATACAAGGCCGCCTTT ACCGAATGTTGTCAAGCCGCCGATAAGGCAGCGTGCCTGCTGCCG AAGTTGGACGAGCTCAGGGACGAAGGAAAGGCCTCGTCCGCCAA GCAGAGGCTGAAGTGCGCGTCGCTCCAGAAGTTTGGAGAGCGGGC TTTTAAGGCCTGGGCAGTGGCTAGGTTGAGCCAGAGGTTCCCCAA GGCGGAGTTTGCCGAAGTGTCCAAGCTCGTGACTGACCTGACTAA AGTCCATACCGAATGCTGCCACGGCGATCTGCTCGAATGCGCAGA TGACCGGGCGGATTTGGCCAAGTACATTTGCGAAAACCAAGACTC CATAAGCTCCAAGCTGAAGGAGTGCTGTGAAAAGCCTCTGCTCGA GAAGTCCCACTGTATCGCCGAGGTGGAGAACGACGAAATGCCGGC AGACCTCCCTAGCCTGGCAGCCGACTTCGTCGAATCCAAGGACGT GTGCAAGAACTACGCCGAAGCGAAGGACGTGTTCCTGGGAATGTT CCTGTACGAGTACGCCAGACGGCATCCAGACTACTCCGTGGTGCT TCTCTTGCGGCTGGCCAAGACTTATGAAACGACCCTGGAGAAATG TTGCGCTGCTGCTGACCCACACGAGTGCTACGCCAAAGTGTTCGA CGAGTTTAAGCCTCTCGTGGAGGAACCCCAGAACCTCATCAAGCA GAACTGCGAACTTTTCGAGCAGCTCGGGGAGTACAAGTTCCAAAA CGCGCTGCTTGTCCGCTACACCAAGAAAGTGCCGCAAGTGTCCAC ACCGACCCTCGTGGAAGTGTCCAGGAACCTGGGCAAAGTCGGAAG CAAATGTTGCAAGCACCCCGAAGCCAAGCGCATGCCGTGCGCAGA GGACTACCTTTCGGTGGTGTTGAACCAGCTCTGCGTCCTGCACGAA AAGACCCCGGTGTCAGACCGCGTGACCAAGTGCTGTACCGAAAGC CTCGTGAATCGGCGCCCCTGCTTCTCGGCCCTGGAGGTGGACGAA ACTTACGTGCCGAAAGAGTTCAACGCGGAAACCTTCACCTTTCAT GCCGATATCTGCACCCTGTCCGAGAAGGAGCGGCAGATCAAGAAG CAGACCGCCCTGGTGGAGCTTGTGAAACACAAGCCGAAGGCCACT AAGGAACAGCTGAAGGCCGTCATGGACGATTTCGCTGCCTTCGTC GAGAAGTGCTGCAAGGCCGACGACAAGGAGACTTGCTTCGCTGAA GAAGGGAAGAAGCTTGTGGCCGCTAGCCAGGCTGCACTGGGACTG GGTAGCGGTGGAGGGGGATCAGGGGGTGGTGGATCGGGAGGAGG AGGATCAGGAGGTGGCGGCTCAGGAGGAGGCGGATCAGGCGGTG GAGGATCCGGAGGCGGAGGATCGGGTGGAGGAGGCTCAGCGAGG AACGGGGATCATTGTCCCCTTGGACCGGGTAGATGCTGTCGCCTG CACACTGTGCGGGCTTCACTGGAGGACCTCGGCTGGGCTGACTGG GTGCTGTCCCCACGGGAGGTGCAAGTGACCATGTGCATCGGCGCC TGTCCTTCGCAATTCCGGGCCGCGAATATGCACGCCCAGATCAAG ACCTCCCTGCATCGCCTCAAGCCCGACACTGTGCCTGCTCCATGCT GTGTGCCGGCCTCCTATAACCCCATGGTGCTGATCCAGAAAACCG ATACCGGCGTCAGCCTGCAGACGTATGATGATCTGCTGGCCAAGG ACTGCCATTGCATC

110	mã hóa axit nucleic SỐ ID TRÌNH TỰ:92 (Tối ưu hóa côđon 2)	GATGCGCACAAGTCGGAAGTGGCCCATCGCTTTAAGGACCTGGGAG AAGAGAACTTCAAGGCCCTGGTCCTGATCGCGTTCGCCCAGTACCTC CAGCAGTCCCCGTTTGAGGACCACGTCAAGCTTGTGAACGAAGTGA CCGAGTTCGCAAAGACTTGTGTGGCCGATGAGTCCGCCGAAAACTG CGACAAGTCCCTGCACACCTTGTTCGGAGACAAGCTGTGCACCGTCG CGACTTTGCGGGAGACTTACGGCGAAATGGCGGACTGCTGCGCAAA GCAGGAGCCCGAAAGGAACGAGTGCTTCCTGCAACACAAGGACGA CAACCCGAACCTTCCGAGACTCGTGCGGCCTGAGGTCGACGTGATG TGCACTGCATTCCATGATAACGAAGAAACATTCCTGAAGAAGTACC TGTATGAAATTGCCAGACGCCACCCGTACTTCTACGCCCCCGAACTG CTGTTCTTCGCCAAGAGATACAAGGCCGCCTTTACCGAATGTTGTCA AGCCGCCGATAAGGCAGCGTGCCTGCTGCCGAAGTTGGACGAGCTC AGGGACGAAGGAAAGGCCTCGTCCGCCAAGCAGAGGCTGAAGTGC GCGTCGCTCCAGAAGTTTGGAGAGCGGGCTTTTAAGGCCTGGGCAG TGGCTAGGTTGAGCCAGAGGTTCCCCAAGGCGGAGTTTGCCGAAGT GTCCAAGCTCGTGACTGACCTGACTAAAGTCCATACCGAATGCTGCC ACGGCGATCTGCTCGAATGCGCAGATGACCGGGCGGATTTGGCCAA GTACATTTGCGAAAACCAAGACTCCATAAGCTCCAAGCTGAAGGAG TGCTGTGAAAAGCCTCTGCTCGAGAAGTCCCACTGTATCGCCGAGGT GGAGAACGACGAAATGCCGGCAGACCTCCCTAGCCTGGCAGCCGAC TTCGTCGAATCCAAGGACGTGTGCAAGAACTACGCCGAAGCGAAGG ACGTGTTCCTGGGAATGTTCCTGTACGAGTACGCCAGACGGCATCCA GACTACTCCGTGGTGCTTCTCTTGCGGCTGGCCAAGACTTATGAAAC GACCCTGGAGAAATGTTGCGCTGCTGCTGACCCACACGAGTGCTAC GCCAAAGTGTTCGACGAGTTTAAGCCTCTCGTGGAGGAACCCCAGA ACCTCATCAAGCAGAACTGCGAACTTTTCGAGCAGCTCGGGGAGTA CAAGTTCCAAAACGCGCTGCTTGTCCGCTACACCAAGAAAGTGCCG CAAGTGTCCACACCGACCCTCGTGGAAGTGTCCAGGAACCTGGGCA AAGTCGGAAGCAAATGTTGCAAGCACCCCGAAGCCAAGCGCATGCC GTGCGCAGAGGACTACCTTTCGGTGGTGTTGAACCAGCTCTGCGTCC TGCACGAAAAGACCCCGGTGTCAGACCGCGTGACCAAGTGCTGTAC CGAAAGCCTCGTGAATCGGCGCCCCTGCTTCTCGGCCCTGGAGGTGG ACGAAACTTACGTGCCGAAAGAGTTCAACGCGGAAACCTTCACCTT TCATGCCGATATCTGCACCCTGTCCGAGAAGGAGCGGCAGATCAAG AAGCAGACCGCCCTGGTGGAGCTTGTGAAACACAAGCCGAAGGCCA CTAAGGAACAGCTGAAGGCCGTCATGGACGATTTCGCTGCCTTCGTC GAGAAGTGCTGCAAGGCCGACGACAAGGAGACTTGCTTCGCTGAAG AAGGGAAGAAGCTTGTGGCCGCTAGCCAGGCTGCACTGGGACTGGG TAGCGGTGGAGGGGGATCAGGGGGTGGTGGATCGGGAGGAGGAGG ATCAGGAGGTGGCGGCTCAGGAGGAGGCGGATCAGGCGGTGGAGG ATCCGGAGGCGGAGGATCGGGTGGAGGAGGCTCAGATCATTGTCCC CTTGGACCGGGTAGATGCTGTCGCCTGCACACTGTGCGGGCTTCACT GGAGGACCTCGGCTGGGCTGACTGGGTGCTGTCCCCACGGGAGGTG CAAGTGACCATGTGCATCGGCGCCTGTCCTTCGCAATTCCGGGCCGC GAATATGCACGCCCAGATCAAGACCTCCCTGCATCGCCTCAAGCCC GACACTGTGCCTGCTCCATGCTGTGTGCCGGCCTCCTATAACCCCAT GGTGCTGATCCAGAAAACCGATACCGGCGTCAGCCTGCAGACGTAT GATGATCTGCTGGCCAAGGACTGCCATTGCATC

111	HSA(C34S)-GS-$(GGGGS)_8$-(Làm mất 5) GDF15	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVT EFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAK QEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYL YEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELR DEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVS KLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECC EKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVF LGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVS TPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHE KTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADI CTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCC KADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLG WADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVP APCCVPASYNPMVLIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI
112	HSA(C34S)-GS-$(GGGGS)_8$-(làm mất 14) GDF15	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVT EFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAK QEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYL YEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELR DEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVS KLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECC EKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVF LGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVS TPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHE KTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADI CTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCC KADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSCRLHTVRASLEDLGWADWVLSP REVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASY NPMVLIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI
113	(Làm mất 2) HSA(C34S)-GS-$(GGGGS)_8$-(làm mất 4) GDF15	HKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVTEF AKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQE PERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEI ARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRDEG KASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLV TDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKP LLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLG MFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVF DEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPT LVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTP VSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTL SEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCCKAD DKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGW ADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAP CCVPASYNPMVLIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI

114	ADN cho SỐ ID TRÌNH TỰ: 113 (Làm mất 2) HSA(C34S)-GS-$(GGGGS)_8$-(làm mất 4) GDF15	CACAAGAGTGAGGTTGCTCATCGGTTTAAAGATTTGGGAGAAGAA AATTTCAAAGCCTTGGTGTTGATTGCCTTTGCTCAGTATCTTCAGC AGTCCCCATTTGAAGATCATGTAAAATTAGTGAATGAAGTAACTG AATTTGCAAAAACATGTGTTGCTGATGAGTCAGCTGAAAATTGTG ACAAATCACTTCATACCCTTTTTGGAGACAAATTATGCACAGTTGC AACTCTTCGTGAAACCTATGGTGAAATGGCTGACTGCTGTGCAAA ACAAGAACCTGAGAGAAATGAATGCTTCTTGCAACACAAAGATGA CAACCCAAACCTCCCCCGATTGGTGAGACCAGAGGTTGATGTGAT GTGCACTGCTTTTCATGACAATGAAGAGACATTTTTGAAAAAATA CTTATATGAAATTGCCAGAAGACATCCTTACTTTTATGCCCCGGAA CTCCTTTTCTTTGCTAAAAGGTATAAAGCTGCTTTTACAGAATGTT GCCAAGCTGCTGATAAAGCTGCCTGCCTGTTGCCAAAGCTCGATG AACTTCGGGATGAAGGGAAGGCTTCGTCTGCCAAACAGAGACTCA AGTGTGCCAGTCTCCAAAAATTTGGAGAAAGAGCTTTCAAAGCAT GGGCAGTAGCTCGCCTGAGCCAGAGATTTCCCAAAGCTGAGTTTG CAGAAGTTTCCAAGTTAGTGACAGATCTTACCAAAGTCCACACGG AATGCTGCCATGGAGATCTGCTTGAATGTGCTGATGACAGGGCGG ACCTTGCCAAGTATATCTGTGAAAATCAAGATTCGATCTCCAGTA AACTGAAGGAATGCTGTGAAAAACCTCTGTTGGAAAAATCCCACT GCATTGCCGAAGTGGAAAATGATGAGATGCCTGCTGACTTGCCTT CATTAGCTGCTGATTTTGTTGAAAGTAAGGATGTTTGCAAAAACTA TGCTGAGGCAAAGGATGTCTTCCTGGGCATGTTTTTGTATGAATAT GCAAGAAGGCATCCTGATTACTCTGTCGTGCTGCTGCTGAGACTTG CCAAGACATATGAAACCACTCTAGAGAAGTGCTGTGCCGCTGCAG ATCCTCATGAATGCTATGCCAAAGTGTTCGATGAATTTAAACCTCT TGTGGAAGAGCCTCAGAATTTAATCAAACAAAATTGTGAGCTTTT TGAGCAGCTTGGAGAGTACAAATTCCAGAATGCGCTATTAGTTCG TTACACCAAGAAAGTACCCCAAGTGTCAACTCCAACTCTTGTAGA GGTCTCAAGAAACCTAGGAAAAGTGGGCAGCAAATGTTGTAAAC ATCCTGAAGCAAAAAGAATGCCCTGTGCAGAAGACTATCTATCCG TGGTCCTGAACCAGTTATGTGTGTTGCATGAGAAAACGCCAGTAA GTGACAGAGTCACCAAATGCTGCACAGAATCCTTGGTGAACAGGC GACCATGCTTTTCAGCTCTGGAAGTCGATGAAACATACGTTCCCA AAGAGTTTAATGCTGAAACATTCACCTTCCATGCAGATATATGCA CACTTTCTGAGAAGGAGAGACAAATCAAGAAACAAACTGCACTTG TTGAGCTCGTGAAACACAAGCCCAAGGCAACAAAAGAGCAACTG AAAGCTGTTATGGATGATTTCGCAGCTTTTGTAGAGAAGTGCTGC AAGGCTGACGATAAGGAGACCTGCTTTGCCGAGGAGGGTAAAAA ACTTGTTGCTGCAAGTCAAGCTGCCTTAGGGCTTGGAAGCGGCGG AGGGGGGAGTGGCGGCGGTGGCTCCGGGGGGGGCGGATCCGGCG GAGGGGGCAGCGGGGGTGGAGGGAGTGGCGGGGGAGGATCAGG GGGAGGAGGATCAGGAGGGGGCGGAAGTGATCATTGCCCTCTCG GGCCCGGACGGTGTTGCCGCCTCCACACTGTGAGGGCTTCACTTG AAGACCTTGGATGGGCCGACTGGGTGCTGTCCCCAAGAGAGGTAC AAGTCACAATGTGTATTGGCGCCTGCCCCAGCCAGTTTCGCGCCG CTAACATGCACGCCCAGATAAAAACCAGCCTGCACCGCCTGAAGC CCGACACGGTGCCAGCGCCCTGCTGCGTGCCCGCCAGCTACAATC CCATGGTGCTCATTCAAAAGACCGACACCGGGGTGTCGCTCCAGA CCTATGATGACTTGTTAGCCAAAGACTGCCACTGCATA

115	HSA(C34S)-GA-$(GGGGA)_8$-(làm mất 4) GDF15	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVT EFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAK QEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYL YEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELR DEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVS KLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECC EKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVF LGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVS TPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHE KTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADI CTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCC KADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGAGGGGAGGGGAGGGGAG GGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGADHCPLGPGRCCRLHTVRASLE DLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPD TVPAPCCVPASYNPMVLIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI

116	ADN cho SỐ ID TRÌNH TỰ: 115 HSA(C34S)-GA-$(GGGGA)_8$-(làm mất 4) GDF15	GATGCACACAAGAGTGAGGTTGCTCATCGGTTTAAAGATTTGGGA GAAGAAAATTTCAAAGCCTTGGTGTTGATTGCCTTTGCTCAGTATC TTCAGCAGTCCCCATTTGAAGATCATGTAAAATTAGTGAATGAAG TAACTGAATTTGCAAAAACATGTGTTGCTGATGAGTCAGCTGAAA ATTGTGACAAATCACTTCATACCCTTTTTGGAGACAAATTATGCAC AGTTGCAACTCTTCGTGAAACCTATGGTGAAATGGCTGACTGCTGT GCAAAACAAGAACCTGAGAGAAATGAATGCTTCTTGCAACACAA AGATGACAACCCAAACCTCCCCCGATTGGTGAGACCAGAGGTTGA TGTGATGTGCACTGCTTTTCATGACAATGAAGAGACATTTTTGAAA AAATACTTATATGAAATTGCCAGAAGACATCCTTACTTTTATGCCC CGGAACTCCTTTTCTTTGCTAAAAGGTATAAAGCTGCTTTTACAGA ATGTTGCCAAGCTGCTGATAAAGCTGCCTGCCTGTTGCCAAAGCTC GATGAACTTCGGGATGAAGGGAAGGCTTCGTCTGCCAAACAGAGA CTCAAGTGTGCCAGTCTCCAAAAATTTGGAGAAAGAGCTTTCAAA GCATGGGCAGTAGCTCGCCTGAGCCAGAGATTTCCCAAAGCTGAG TTTGCAGAAGTTTCCAAGTTAGTGACAGATCTTACCAAAGTCCAC ACGGAATGCTGCCATGGAGATCTGCTTGAATGTGCTGATGACAGG GCGGACCTTGCCAAGTATATCTGTGAAAATCAAGATTCGATCTCC AGTAAACTGAAGGAATGCTGTGAAAAACCTCTGTTGGAAAAATCC CACTGCATTGCCGAAGTGGAAAATGATGAGATGCCTGCTGACTTG CCTTCATTAGCTGCTGATTTTGTTGAAAGTAAGGATGTTTGCAAAA ACTATGCTGAGGCAAAGGATGTCTTCCTGGGCATGTTTTTGTATGA ATATGCAAGAAGGCATCCTGATTACTCTGTCGTGCTGCTGCTGAG ACTTGCCAAGACATATGAAACCACTCTAGAGAAGTGCTGTGCCGC TGCAGATCCTCATGAATGCTATGCCAAAGTGTTCGATGAATTTAA ACCTCTTGTGGAAGAGCCTCAGAATTTAATCAAACAAAATTGTGA GCTTTTTGAGCAGCTTGGAGAGTACAAATTCCAGAATGCGCTATT AGTTCGTTACACCAAGAAAGTACCCCAAGTGTCAACTCCAACTCT TGTAGAGGTCTCAAGAAACCTAGGAAAAGTGGGCAGCAAATGTTG TAAACATCCTGAAGCAAAAAGAATGCCCTGTGCAGAAGACTATCT ATCCGTGGTCCTGAACCAGTTATGTGTGTTGCATGAGAAAACGCC AGTAAGTGACAGAGTCACCAAATGCTGCACAGAATCCTTGGTGAA CAGGCGACCATGCTTTTCAGCTCTGGAAGTCGATGAAACATACGT TCCCAAAGAGTTTAATGCTGAAACATTCACCTTCCATGCAGATATA TGCACACTTTCTGAGAAGGAGAGACAAATCAAGAAACAAACTGC ACTTGTTGAGCTCGTGAAACACAAGCCCAAGGCAACAAAAGAGC AACTGAAAGCTGTTATGGATGATTTCGCAGCTTTTGTAGAGAAGT GCTGCAAGGCTGACGATAAGGAGACCTGCTTTGCCGAGGAGGGTA AAAAACTTGTTGCTGCAAGTCAAGCTGCCTTAGGGCTTGGTGCTG GAGGAGGCGGGGCGGGCGGCGGGGGTGCCGGTGGGGGTGGCGCA GGGGGAGGTGGTGCGGGTGGTGGTGGGGCTGGTGGGGGAGGTGC AGGCGGTGGCGGTGCCGGGGGGGGTGGCGCGGATCATTGCCCTCT CGGGCCCGGACGGTGTTGCCGCCTCCACACTGTGAGGGCTTCACT TGAAGACCTTGGATGGGCCGACTGGGTGCTGTCCCCAAGAGAGGT ACAAGTCACAATGTGTATTGGCGCCTGCCCCAGCCAGTTTCGCGC CGCTAACATGCACGCCCAGATAAAAACCAGCCTGCACCGCCTGAA GCCCGACACGGTGCCAGCGCCCTGCTGCGTGCCCGCCAGCTACAA TCCCATGGTGCTCATTCAAAAGACCGACACCGGGGTGTCGCTCCA GACCTATGATGACTTGTTAGCCAAAGACTGCCACTGCATA

117	HSA(C34S)-$(AP)_{10}$-(làm mất 4) GDF15	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVTE FAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQE PERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIA RRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRDEGKA SSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLT KVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSH CIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYA RRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEE PQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLG KVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCT ESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTA LVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCCKADDKETCFAEEGKKL VAASQAALGLAPAPAPAPAPAPAPAPAPAPDHCPLGPGRCCRLHTVRA SLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKP DTVPAPCCVPASYNPMVLIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI

118	ADN cho SỐ ID TRÌNH TỰ: 117 HSA(C34S)-$(AP)_{10}$-(làm mất 4) GDF15	GATGCACACAAGAGTGAGGTTGCTCATCGGTTTAAAGATTTGGGA GAAGAAAATTTCAAAGCCTTGGTGTTGATTGCCTTTGCTCAGTATC TTCAGCAGTCCCCATTTGAAGATCATGTAAAATTAGTGAATGAAG TAACTGAATTTGCAAAAACATGTGTTGCTGATGAGTCAGCTGAAA ATTGTGACAAATCACTTCATACCCTTTTTGGAGACAAATTATGCAC AGTTGCAACTCTTCGTGAAACCTATGGTGAAATGGCTGACTGCTGT GCAAAACAAGAACCTGAGAGAAATGAATGCTTCTTGCAACACAA AGATGACAACCCAAACCTCCCCCGATTGGTGAGACCAGAGGTTGA TGTGATGTGCACTGCTTTTCATGACAATGAAGAGACATTTTTGAAA AAATACTTATATGAAATTGCCAGAAGACATCCTTACTTTTATGCCC CGGAACTCCTTTTCTTTGCTAAAAGGTATAAAGCTGCTTTTACAGA ATGTTGCCAAGCTGCTGATAAAGCTGCCTGCCTGTTGCCAAAGCTC GATGAACTTCGGGATGAAGGGAAGGCTTCGTCTGCCAAACAGAGA CTCAAGTGTGCCAGTCTCCAAAAATTTGGAGAAAGAGCTTTCAAA GCATGGGCAGTAGCTCGCCTGAGCCAGAGATTTCCCAAAGCTGAG TTTGCAGAAGTTTCCAAGTTAGTGACAGATCTTACCAAAGTCCAC ACGGAATGCTGCCATGGAGATCTGCTTGAATGTGCTGATGACAGG GCGGACCTTGCCAAGTATATCTGTGAAAATCAAGATTCGATCTCC AGTAAACTGAAGGAATGCTGTGAAAAACCTCTGTTGGAAAAATCC CACTGCATTGCCGAAGTGGAAAATGATGAGATGCCTGCTGACTTG CCTTCATTAGCTGCTGATTTTGTTGAAAGTAAGGATGTTTGCAAAA ACTATGCTGAGGCAAAGGATGTCTTCCTGGGCATGTTTTTGTATGA ATATGCAAGAAGGCATCCTGATTACTCTGTCGTGCTGCTGCTGAG ACTTGCCAAGACATATGAAACCACTCTAGAGAAGTGCTGTGCCGC TGCAGATCCTCATGAATGCTATGCCAAAGTGTTCGATGAATTTAA ACCTCTTGTGGAAGAGCCTCAGAATTTAATCAAACAAAATTGTGA GCTTTTTGAGCAGCTTGGAGAGTACAAATTCCAGAATGCGCTATT AGTTCGTTACACCAAGAAAGTACCCCAAGTGTCAACTCCAACTCT TGTAGAGGTCTCAAGAAACCTAGGAAAAGTGGGCAGCAAATGTTG TAAACATCCTGAAGCAAAAAGAATGCCCTGTGCAGAAGACTATCT ATCCGTGGTCCTGAACCAGTTATGTGTGTTGCATGAGAAAACGCC AGTAAGTGACAGAGTCACCAAATGCTGCACAGAATCCTTGGTGAA CAGGCGACCATGCTTTTCAGCTCTGGAAGTCGATGAAACATACGT TCCCAAAGAGTTTAATGCTGAAACATTCACCTTCCATGCAGATATA TGCACACTTTCTGAGAAGGAGAGACAAATCAAGAAACAAACTGC ACTTGTTGAGCTCGTGAAACACAAGCCCAAGGCAACAAAAGAGC AACTGAAAGCTGTTATGGATGATTTCGCAGCTTTTGTAGAGAAGT GCTGCAAGGCTGACGATAAGGAGACCTGCTTTGCCGAGGAGGGTA AAAAACTTGTTGCTGCAAGTCAAGCTGCCTTAGGGCTTGCACCAG CCCCTGCCCCTGCACCTGCACCTGCTCCCGCACCGGCTCCAGCCCC AGCTCCGGATCATTGCCCTCTCGGGCCCGGACGGTGTTGCCGCCTC CACACTGTGAGGGCTTCACTTGAAGACCTTGGATGGGCCGACTGG GTGCTGTCCCCAAGAGAGGTACAAGTCACAATGTGTATTGGCGCC TGCCCCAGCCAGTTTCGCGCCGCTAACATGCACGCCCAGATAAAA ACCAGCCTGCACCGCCTGAAGCCCGACACGGTGCCAGCGCCCTGC TGCGTGCCCGCCAGCTACAATCCCATGGTGCTCATTCAAAAGACC GACACCGGGGTGTCGCTCCAGACCTATGATGACTTGTTAGCCAAA GACTGCCACTGCATA

119	HSA(C34S)-$(AP)_{12}$-(làm mất 4) GDF15	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVT EFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAK QEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYL YEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELR DEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVS KLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECC EKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVF LGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVS TPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHE KTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADI CTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCC KADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLAPAPAPAPAPAPAPAPAPA PAPDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGA CPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQKTDT GVSLQTYDDLLAKDCHCI

120	ADN cho SỐ ID TRÌNH TỰ: 119 HSA(C34S)-$(AP)_{12}$-(làm mất 4) GDF15	GATGCACACAAGAGTGAGGTTGCTCATCGGTTTAAAGATTTGGGA GAAGAAAATTTCAAAGCCTTGGTGTTGATTGCCTTTGCTCAGTATC TTCAGCAGTCCCCATTTGAAGATCATGTAAAATTAGTGAATGAAG TAACTGAATTTGCAAAAACATGTGTTGCTGATGAGTCAGCTGAAA ATTGTGACAAATCACTTCATACCCTTTTTGGAGACAAATTATGCAC AGTTGCAACTCTTCGTGAAACCTATGGTGAAATGGCTGACTGCTGT GCAAAACAAGAACCTGAGAGAAATGAATGCTTCTTGCAACACAA AGATGACAACCCAAACCTCCCCCGATTGGTGAGACCAGAGGTTGA TGTGATGTGCACTGCTTTTCATGACAATGAAGAGACATTTTTGAAA AAATACTTATATGAAATTGCCAGAAGACATCCTTACTTTTATGCCC CGGAACTCCTTTTCTTTGCTAAAAGGTATAAAGCTGCTTTTACAGA ATGTTGCCAAGCTGCTGATAAAGCTGCCTGCCTGTTGCCAAAGCTC GATGAACTTCGGGATGAAGGGAAGGCTTCGTCTGCCAAACAGAGA CTCAAGTGTGCCAGTCTCCAAAAATTTGGAGAAAGAGCTTTCAAA GCATGGGCAGTAGCTCGCCTGAGCCAGAGATTTCCCAAAGCTGAG TTTGCAGAAGTTTCCAAGTTAGTGACAGATCTTACCAAAGTCCAC ACGGAATGCTGCCATGGAGATCTGCTTGAATGTGCTGATGACAGG GCGGACCTTGCCAAGTATATCTGTGAAAATCAAGATTCGATCTCC AGTAAACTGAAGGAATGCTGTGAAAAACCTCTGTTGGAAAAATCC CACTGCATTGCCGAAGTGGAAAATGATGAGATGCCTGCTGACTTG CCTTCATTAGCTGCTGATTTTGTTGAAAGTAAGGATGTTTGCAAAA ACTATGCTGAGGCAAAGGATGTCTTCCTGGGCATGTTTTTGTATGA ATATGCAAGAAGGCATCCTGATTACTCTGTCGTGCTGCTGCTGAG ACTTGCCAAGACATATGAAACCACTCTAGAGAAGTGCTGTGCCGC TGCAGATCCTCATGAATGCTATGCCAAAGTGTTCGATGAATTTAA ACCTCTTGTGGAAGAGCCTCAGAATTTAATCAAACAAAATTGTGA GCTTTTTGAGCAGCTTGGAGAGTACAAATTCCAGAATGCGCTATT AGTTCGTTACACCAAGAAAGTACCCCAAGTGTCAACTCCAACTCT TGTAGAGGTCTCAAGAAACCTAGGAAAAGTGGGCAGCAAATGTTG TAAACATCCTGAAGCAAAAAGAATGCCCTGTGCAGAAGACTATCT ATCCGTGGTCCTGAACCAGTTATGTGTGTTGCATGAGAAAACGCC AGTAAGTGACAGAGTCACCAAATGCTGCACAGAATCCTTGGTGAA CAGGCGACCATGCTTTTCAGCTCTGGAAGTCGATGAAACATACGT TCCCAAAGAGTTTAATGCTGAAACATTCACCTTCCATGCAGATATA TGCACACTTTCTGAGAAGGAGAGACAAATCAAGAAACAAACTGC ACTTGTTGAGCTCGTGAAACACAAGCCCAAGGCAACAAAAGAGC AACTGAAAGCTGTTATGGATGATTTCGCAGCTTTTGTAGAGAAGT GCTGCAAGGCTGACGATAAGGAGACCTGCTTTGCCGAGGAGGGTA AAAAACTTGTTGCTGCAAGTCAAGCTGCCTTAGGGCTTGCACCAG CCCCTGCCCCTGCACCTGCACCTGCTCCCGCACCGGCTCCAGCCCC AGCTCCGGCTCCAGCTCCTGATCATTGCCCTCTCGGGCCCGGACGG TGTTGCCGCCTCCACACTGTGAGGGCTTCACTTGAAGACCTTGGAT GGGCCGACTGGGTGCTGTCCCCAAGAGAGGTACAAGTCACAATGT GTATTGGCGCCTGCCCCAGCCAGTTTCGCGCCGCTAACATGCACG CCCAGATAAAAACCAGCCTGCACCGCCTGAAGCCCGACACGGTGC CAGCGCCCTGCTGCGTGCCCGCCAGCTACAATCCCATGGTGCTCAT TCAAAAGACCGACACCGGGGTGTCGCTCCAGACCTATGATGACTT GTTAGCCAAAGACTGCCACTGCATA

121	HSA(C34S)- GGS-(EGKSSGSGSESKST)$_3$-GGS- (làm mất 4) GDF15	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVT EFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAK QEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYL YEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELR DEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVS KLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECC EKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVF LGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVS TPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHE KTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADI CTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCC KADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGGSEGKSSGSGSESKSTEGKS SGSGSESKSTEGKSSGSGSESKSTGGSDHCPLGPGRCCRLHTVRASLE DLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPD TVPAPCCVPASYNPMVLIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI

122	ADN cho SỐ ID TRÌNH TỰ: 121 HSA(C34S)- GGS-(EGKSSGSGSESKST)3-GGS- (làm mất 4) GDF15	GATGCACACAAGAGTGAGGTTGCTCATCGGTTTAAAGATTTGGGAG AAGAAAATTTCAAAGCCTTGGTGTTGATTGCCTTTGCTCAGTATCTT CAGCAGTCCCCATTTGAAGATCATGTAAAATTAGTGAATGAAGTAA CTGAATTTGCAAAAACATGTGTTGCTGATGAGTCAGCTGAAAATTGT GACAAATCACTTCATACCCTTTTTGGAGACAAATTATGCACAGTTGC AACTCTTCGTGAAACCTATGGTGAAATGGCTGACTGCTGTGCAAAAC AAGAACCTGAGAGAAATGAATGCTTCTTGCAACACAAAGATGACAA CCCAAACCTCCCCCGATTGGTGAGACCAGAGGTTGATGTGATGTGC ACTGCTTTTCATGACAATGAAGAGACATTTTTGAAAAAATACTTATA TGAAATTGCCAGAAGACATCCTTACTTTTATGCCCCGGAACTCCTTT TCTTTGCTAAAAGGTATAAAGCTGCTTTTACAGAATGTTGCCAAGCT GCTGATAAAGCTGCCTGCCTGTTGCCAAAGCTCGATGAACTTCGGGA TGAAGGGAAGGCTTCGTCTGCCAAACAGAGACTCAAGTGTGCCAGT CTCCAAAAATTTGGAGAAAGAGCTTTCAAAGCATGGGCAGTAGCTC GCCTGAGCCAGAGATTTCCCAAAGCTGAGTTTGCAGAAGTTTCCAA GTTAGTGACAGATCTTACCAAAGTCCACACGGAATGCTGCCATGGA GATCTGCTTGAATGTGCTGATGACAGGGCGGACCTTGCCAAGTATAT CTGTGAAAATCAAGATTCGATCTCCAGTAAACTGAAGGAATGCTGT GAAAAACCTCTGTTGGAAAAATCCCACTGCATTGCCGAAGTGGAAA ATGATGAGATGCCTGCTGACTTGCCTTCATTAGCTGCTGATTTTGTTG AAAGTAAGGATGTTTGCAAAAACTATGCTGAGGCAAAGGATGTCTT CCTGGGCATGTTTTTGTATGAATATGCAAGAAGGCATCCTGATTACT CTGTCGTGCTGCTGCTGAGACTTGCCAAGACATATGAAACCACTCTA GAGAAGTGCTGTGCCGCTGCAGATCCTCATGAATGCTATGCCAAAG TGTTCGATGAATTTAAACCTCTTGTGGAAGAGCCTCAGAATTTAATC AAACAAAATTGTGAGCTTTTTGAGCAGCTTGGAGAGTACAAATTCC AGAATGCGCTATTAGTTCGTTACACCAAGAAAGTACCCCAAGTGTC AACTCCAACTCTTGTAGAGGTCTCAAGAAACCTAGGAAAAGTGGGC AGCAAATGTTGTAAACATCCTGAAGCAAAAAGAATGCCCTGTGCAG AAGACTATCTATCCGTGGTCCTGAACCAGTTATGTGTGTTGCATGAG AAAACGCCAGTAAGTGACAGAGTCACAAAATGCTGTACTGAGAGCT TGGTCAACAGGCGGCCGTGCTTCAGCGCCCTCGAGGTGGATGAGAC TTATGTCCCAAAGGAGTTTAATGCGGAAACTTTTACTTTCCACGCAG ACATTTGCACCTTGTCTGAAAAGGAAAGACAGATTAAGAAACAGAC TGCTCTTGTGGAACTGGTAAAACATAAACCAAAAGCTACGAAGGAG CAGCTTAAGGCTGTTATGGATGATTTCGCCGCGTTTGTCGAGAAGTG CTGCAAAGCGGACGATAAGGAAACTTGCTTTGCAGAGGAAGGTAAG AAACTCGTAGCGGCAAGTCAGGCTGCGCTTGGCCTTGGAGGCAGTG AAGGCAAATCCTCTGGGAGTGGCTCTGAAAGTAAATCCACCGAGGG CAAATCCAGTGGATCTGGGTCTGAATCTAAGTCTACCGAGGGGAAG TCTTCTGGCAGTGGGTCAGAATCTAAATCTACAGGCGGCTCTGACCA TTGCCCGTTGGGACCAGGACGCTGCTGTCGCCTTCATACAGTGCGAG CGAGTTTGGAAGACCTGGGCTGGGCTGACTGGGTGCTTAGCCCTCG GGAGGTCCAGGTCACAATGTGCATTGGCGCGTGTCCCAGTCAATTTA GAGCAGCAAATATGCACGCCCAAATAAAAACCTCCCTGCATAGGCT TAAGCCAGATACTGTCCCCGCACCATGCTGTGTGCCTGCTTCTTACA ATCCTATGGTACTCATCCAGAAGACCGACACGGGAGTTAGCCTCCA GACTTATGACGACCTCTTGGCTAAAGATTGCCATTGTATT

123	HSA(C34S)-GS-$(PGGGS)_8$-(làm mất 4)GDF15	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVTE FAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQE PERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIA RRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRDEGKA SSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLT KVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSH CIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYA RRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEE PQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLG KVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCT ESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTA LVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCCKADDKETCFAEEGKKL VAASQAALGLGSPGGGSPGGGSPGGGSPGGGSPGGGSPGGGSPGGGSP GGGSDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGA CPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQKTDTG VSLQTYDDLLAKDCHCI

124	ADN cho SỐ ID TRÌNH TỰ: 123 HSA(C34S)-GS-$(PGGGS)_8$-(làm mất 4)GDF15	GATGCACACAAGAGTGAGGTTGCTCATCGGTTTAAAGATTTGGGA GAAGAAAATTTCAAAGCCTTGGTGTTGATTGCCTTTGCTCAGTATC TTCAGCAGTCCCCATTTGAAGATCATGTAAAATTAGTGAATGAAG TAACTGAATTTGCAAAAACATGTGTTGCTGATGAGTCAGCTGAAA ATTGTGACAAATCACTTCATACCCTTTTTGGAGACAAATTATGCAC AGTTGCAACTCTTCGTGAAACCTATGGTGAAATGGCTGACTGCTGT GCAAAACAAGAACCTGAGAGAAATGAATGCTTCTTGCAACACAA AGATGACAACCCAAACCTCCCCCGATTGGTGAGACCAGAGGTTGA TGTGATGTGCACTGCTTTTCATGACAATGAAGAGACATTTTTGAAA AAATACTTATATGAAATTGCCAGAAGACATCCTTACTTTTATGCCC CGGAACTCCTTTTCTTTGCTAAAAGGTATAAAGCTGCTTTTACAGA ATGTTGCCAAGCTGCTGATAAAGCTGCCTGCCTGTTGCCAAAGCTC GATGAACTTCGGGATGAAGGGAAGGCTTCGTCTGCCAAACAGAGA CTCAAGTGTGCCAGTCTCCAAAAATTTGGAGAAAGAGCTTTCAAA GCATGGGCAGTAGCTCGCCTGAGCCAGAGATTTCCCAAAGCTGAG TTTGCAGAAGTTTCCAAGTTAGTGACAGATCTTACCAAAGTCCAC ACGGAATGCTGCCATGGAGATCTGCTTGAATGTGCTGATGACAGG GCGGACCTTGCCAAGTATATCTGTGAAAATCAAGATTCGATCTCC AGTAAACTGAAGGAATGCTGTGAAAAACCTCTGTTGGAAAAATCC CACTGCATTGCCGAAGTGGAAAATGATGAGATGCCTGCTGACTTG CCTTCATTAGCTGCTGATTTTGTTGAAAGTAAGGATGTTTGCAAAA ACTATGCTGAGGCAAAGGATGTCTTCCTGGGCATGTTTTTGTATGA ATATGCAAGAAGGCATCCTGATTACTCTGTCGTGCTGCTGCTGAG ACTTGCCAAGACATATGAAACCACTCTAGAGAAGTGCTGTGCCGC TGCAGATCCTCATGAATGCTATGCCAAAGTGTTCGATGAATTTAA ACCTCTTGTGGAAGAGCCTCAGAATTTAATCAAACAAAATTGTGA GCTTTTTGAGCAGCTTGGAGAGTACAAATTCCAGAATGCGCTATT AGTTCGTTACACCAAGAAAGTACCCCAAGTGTCAACTCCAACTCT TGTAGAGGTCTCAAGAAACCTAGGAAAAGTGGGCAGCAAATGTTG TAAACATCCTGAAGCAAAAAGAATGCCCTGTGCAGAAGACTATCT ATCCGTGGTCCTGAACCAGTTATGTGTGTTGCATGAGAAAACGCC AGTAAGTGACAGAGTCACGAAATGTTGCACAGAGTCACTGGTCAA CAGGAGACCTTGCTTCTCCGCTCTTGAGGTTGACGAAACGTATGTC CCAAAAGAGTTCAACGCCGAAACGTTTACGTTTCATGCGGACATA TGCACTCTCAGTGAGAAGGAGCGACAAATCAAAAAACAGACTGCT CTTGTAGAGTTGGTAAAACACAAACCTAAAGCAACAAAAGAGCA ATTGAAAGCTGTGATGGACGATTTTGCAGCTTTCGTAGAAAAGTG CTGCAAGGCCGACGATAAAGAAACCTGTTTCGCTGAAGAAGGCAA AAAACTTGTTGCGGCATCTCAGGCCGCTCTTGGACTTGGGAGCCC GGGTGGCGGGTCTCCAGGCGGAGGCTCTCCGGGCGGAGGTAGTCC CGGAGGGGGTAGTCCGGGCGGCGGTTCTCCAGGTGGAGGTTCTCC TGGTGGTGGCAGTCCTGGCGGAGGATCTGATCACTGTCCCCTTGG GCCCGGGAGGTGCTGCCGACTTCATACAGTTCGCGCCAGCCTTGA AGATTTGGGGTGGGCCGACTGGGTGTTGAGCCCGAGAGAGGTCCA AGTCACGATGTGTATTGGAGCCTGTCCCTCTCAATTCCGAGCCGCA AATATGCATGCGCAAATAAAGACGAGTCTCCATCGGTTGAAGCCT GATACTGTCCCAGCTCCGTGCTGCGTCCCCGCGAGTTATAATCCCA TGGTCCTTATACAGAAAACAGACACTGGTGTCAGCCTTCAGACGT ATGACGATTTGCTTGCTAAAGACTGTCATTGTATT

125	HSA(C34S)-GS-(AGGGS)$_8$-(làm mất 4) GDF15	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVT EFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAK QEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYL YEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELR DEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVS KLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECC EKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVF LGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVS TPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHE KTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADI CTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCC KADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGSAGGGSAGGGSAGGGSAG GGSAGGGSAGGGSAGGGSAGGGSDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDL GWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTV PAPCCVPASYNPMVLIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI

126	ADN cho SỐ ID TRÌNH TỰ: 125	GATGCACACAAGAGTGAGGTTGCTCATCGGTTTAAAGATTTGGGA GAAGAAAATTTCAAAGCCTTGGTGTTGATTGCCTTTGCTCAGTATC TTCAGCAGTCCCCATTTGAAGATCATGTAAAATTAGTGAATGAAG TAACTGAATTTGCAAAAACATGTGTTGCTGATGAGTCAGCTGAAA ATTGTGACAAATCACTTCATACCCTTTTTGGAGACAAATTATGCAC AGTTGCAACTCTTCGTGAAACCTATGGTGAAATGGCTGACTGCTGT GCAAAACAAGAACCTGAGAGAAATGAATGCTTCTTGCAACACAA AGATGACAACCCAAACCTCCCCCGATTGGTGAGACCAGAGGTTGA TGTGATGTGCACTGCTTTTCATGACAATGAAGAGACATTTTTGAAA AAATACTTATATGAAATTGCCAGAAGACATCCTTACTTTTATGCCC CGGAACTCCTTTTCTTTGCTAAAAGGTATAAAGCTGCTTTTACAGA ATGTTGCCAAGCTGCTGATAAAGCTGCCTGCCTGTTGCCAAAGCTC GATGAACTTCGGGATGAAGGGAAGGCTTCGTCTGCCAAACAGAGA CTCAAGTGTGCCAGTCTCCAAAAATTTGGAGAAAGAGCTTTCAAA GCATGGGCAGTAGCTCGCCTGAGCCAGAGATTTCCCAAAGCTGAG TTTGCAGAAGTTTCCAAGTTAGTGACAGATCTTACCAAAGTCCAC ACGGAATGCTGCCATGGAGATCTGCTTGAATGTGCTGATGACAGG GCGGACCTTGCCAAGTATATCTGTGAAAATCAAGATTCGATCTCC AGTAAACTGAAGGAATGCTGTGAAAAACCTCTGTTGGAAAAATCC CACTGCATTGCCGAAGTGGAAAATGATGAGATGCCTGCTGACTTG CCTTCATTAGCTGCTGATTTTGTTGAAAGTAAGGATGTTTGCAAAA ACTATGCTGAGGCAAAGGATGTCTTCCTGGGCATGTTTTTGTATGA ATATGCAAGAAGGCATCCTGATTACTCTGTCGTGCTGCTGCTGAG ACTTGCCAAGACATATGAAACCACTCTAGAGAAGTGCTGTGCCGC TGCAGATCCTCATGAATGCTATGCCAAAGTGTTCGATGAATTTAA ACCTCTTGTGGAAGAGCCTCAGAATTTAATCAAACAAAATTGTGA GCTTTTTGAGCAGCTTGGAGAGTACAAATTCCAGAATGCGCTATT AGTTCGTTACACCAAGAAAGTACCCCAAGTGTCAACTCCAACTCT TGTAGAGGTCTCAAGAAACCTAGGAAAAGTGGGCAGCAAATGTTG TAAACATCCTGAAGCAAAAAGAATGCCCTGTGCAGAAGACTATCT ATCCGTGGTCCTGAACCAGTTATGTGTGTTGCATGAGAAAACGCC AGTAAGTGACAGAGTCACTAAATGTTGTACCGAGTCTCTTGTTAAT AGGCGGCCATGCTTCAGTGCATTGGAAGTCGACGAAACCTATGTA CCAAAGGAGTTCAACGCAGAAACATTTACATTCCATGCTGATATC TGCACATTGAGCGAGAAAGAGAGACAGATTAAGAAACAGACAGC GCTTGTTGAACTGGTTAAACACAAACCAAAAGCTACCAAGGAGCA GCTTAAGGCAGTAATGGATGACTTCGCGGCCTTTGTCGAGAAATG TTGTAAAGCGGATGATAAAGAGACATGCTTCGCCGAAGAGGGCA AAAAACTTGTAGCGGCAAGCCAGGCCGCACTGGGTCTCGGTAGTG CGGGCGGTGGTTCAGCGGGGGGAGGATCTGCAGGTGGTGGCTCAG CGGGTGGCGGTAGCGCTGGGGGGGGCTCCGCAGGTGGGGGATCA GCAGGCGGCGGATCAGCCGGCGGTGGATCCGACCACTGTCCTCTC GGGCCTGGTCGGTGTTGCCGCCTCCATACTGTGCGCGCGTCTCTTG AGGATCTGGGGTGGGCTGATTGGGTTCTCTCTCCCCGCGAAGTGC AGGTGACCATGTGTATTGGTGCTTGCCCAAGTCAATTCCGAGCAG CTAACATGCACGCCCAGATCAAGACTAGCCTGCATCGGCTTAAGC CCGACACTGTTCCTGCCCCTTGCTGTGTTCCTGCATCTTATAATCC AATGGTCCTGATCCAGAAAACCGATACGGGTGTATCATTGCAAAC ATACGACGACTTGCTTGCCAAAGATTGCCATTGCATT

127	HSA(C34S)- GGS-(EGKSSGSGSESKST)$_2$-GGS- (làm mất 4) GDF15	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVT EFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAK QEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYL YEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELR DEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVS KLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECC EKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVF LGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVS TPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHE KTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADI CTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCC KADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGGSEGKSSGSGSESKSTEGKS SGSGSESKSTGGSDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPRE VQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNP MVLIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI

128	ADN cho SỐ ID TRÌNH TỰ: 127	GATGCACACAAGAGTGAGGTTGCTCATCGGTTTAAAGATTTGGGAG AAGAAAATTTCAAAGCCTTGGTGTTGATTGCCTTTGCTCAGTATCTT CAGCAGTCCCCATTTGAAGATCATGTAAAATTAGTGAATGAAGTAA CTGAATTTGCAAAAACATGTGTTGCTGATGAGTCAGCTGAAAATTGT GACAAATCACTTCATACCCTTTTTGGAGACAAATTATGCACAGTTGC AACTCTTCGTGAAACCTATGGTGAAATGGCTGACTGCTGTGCAAAAC AAGAACCTGAGAGAAATGAATGCTTCTTGCAACACAAAGATGACAA CCCAAACCTCCCCCGATTGGTGAGACCAGAGGTTGATGTGATGTGC ACTGCTTTTCATGACAATGAAGAGACATTTTTGAAAAAATACTTATA TGAAATTGCCAGAAGACATCCTTACTTTTATGCCCCGGAACTCCTTT TCTTTGCTAAAAGGTATAAAGCTGCTTTTACAGAATGTTGCCAAGCT GCTGATAAAGCTGCCTGCCTGTTGCCAAAGCTCGATGAACTTCGGGA TGAAGGGAAGGCTTCGTCTGCCAAACAGAGACTCAAGTGTGCCAGT CTCCAAAAATTTGGAGAAAGAGCTTTCAAAGCATGGGCAGTAGCTC GCCTGAGCCAGAGATTTCCCAAAGCTGAGTTTGCAGAAGTTTCCAA GTTAGTGACAGATCTTACCAAAGTCCACACGGAATGCTGCCATGGA GATCTGCTTGAATGTGCTGATGACAGGGCGGACCTTGCCAAGTATAT CTGTGAAAATCAAGATTCGATCTCCAGTAAACTGAAGGAATGCTGT GAAAAACCTCTGTTGGAAAAATCCCACTGCATTGCCGAAGTGGAAA ATGATGAGATGCCTGCTGACTTGCCTTCATTAGCTGCTGATTTTGTTG AAAGTAAGGATGTTTGCAAAAACTATGCTGAGGCAAAGGATGTCTT CCTGGGCATGTTTTTGTATGAATATGCAAGAAGGCATCCTGATTACT CTGTCGTGCTGCTGCTGAGACTTGCCAAGACATATGAAACCACTCTA GAGAAGTGCTGTGCCGCTGCAGATCCTCATGAATGCTATGCCAAAG TGTTCGATGAATTTAAACCTCTTGTGGAAGAGCCTCAGAATTTAATC AAACAAAATTGTGAGCTTTTTGAGCAGCTTGGAGAGTACAAATTCC AGAATGCGCTATTAGTTCGTTACACCAAGAAAGTACCCCAAGTGTC AACTCCAACTCTTGTAGAGGTCTCAAGAAACCTAGGAAAAGTGGGC AGCAAATGTTGTAAACATCCTGAAGCAAAAAGAATGCCCTGTGCAG AAGACTATCTATCCGTGGTCCTGAACCAGTTATGTGTGTTGCATGAG AAAACGCCAGTAAGTGACAGAGTCACGAAATGCTGTACAGAATCCC TCGTGAATAGAAGGCCCTGCTTCTCTGCCCTTGAGGTGGACGAGACT TACGTCCCTAAGGAGTTTAACGCCGAGACCTTTACTTTTCATGCTGA TATTTGCACCCTTTCCGAAAAGGAGCGGCAGATCAAGAAACAAACA GCCTTGGTGGAACTCGTAAAACATAAACCCAAAGCCACCAAGGAAC AACTTAAAGCTGTTATGGATGACTTCGCAGCCTTCGTCGAGAAATGT TGCAAGGCGGATGATAAGGAAACGTGTTTTGCTGAGGAAGGGAAGA AGTTGGTTGCTGCCTCTCAAGCGGCTCTGGGGCTTGGCGGATCAGAG GGGAAGTCCTCCGGGTCCGGTAGCGAGTCCAAATCTACGGAAGGGA AGTCATCCGGTTCTGGGTCAGAGTCCAAATCCACAGGAGGATCAGA CCATTGCCCATTGGGACCAGGACGATGTTGTCGCCTGCATACGGTAA GAGCGTCTCTGGAGGATCTCGGCTGGGCCGATTGGGTTCTCTCACCA CGAGAAGTACAGGTCACAATGTGCATAGGAGCTTGTCCGAGCCAAT TCCGGGCGGCTAATATGCACGCACAGATCAAGACCTCTTTGCACCGC TTGAAGCCCGATACCGTGCCAGCACCGTGTTGCGTCCCAGCATCTTA CAACCCTATGGTTTTGATACAGAAAACTGACACAGGTGTGAGCCTCC AGACATATGATGATTTGCTGGCTAAGGATTGCCACTGTATA

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Protein dung hợp bao gồm:

a. trình tự axit amin của SEQ ID NO: 2;

b. cầu nối có độ dài 35-48 axit amin và bao gồm trình tự axit amin của (GGGGS)n, trong đó n bằng 7 hoặc 8 (SEQ ID NO: 42 hoặc 43); và

c. GDF15 được rút ngắn chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 8; trong đó protein dung hợp được sắp xếp từ đầu N đến đầu C theo thứ tự (a)-(b)-(c), và đầu C của trình tự axit amin của SEQ ID NO: 2 được dung hợp với đầu N của GDF15 được rút ngắn thông qua cầu nối.

2. Protein dung hợp theo điểm 1, trong đó cầu nối bao gồm trình tự (GGGGS)n, trong đó n bằng 8 (SEQ ID NO: 43).

3. Protein dung hợp theo điểm 1, trong đó cầu nối chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 12.

4. Phân tử axit nucleic phân lập bao gồm trình tự nucleotit mã hóa protein dung hợp theo điểm 1.

5. Phân tử axit nucleic phân lập theo điểm 4 bao gồm trình tự nucleotit được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID NO: 97-99.

6. Vectơ bao gồm phân tử axit nucleic mã hóa protein dung hợp theo điểm 1.

7. Vectơ theo điểm 6 bao gồm trình tự nucleotit được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID NO: 97-99.

8. Tế bào chủ bao gồm phân tử axit nucleic mã hóa protein dung hợp theo điểm 1.

9. Phương pháp tạo protein dung hợp theo điểm 1, bao gồm:

(1) nuôi cấy tế bào chủ bao gồm phân tử axit nucleic mã hóa protein dung hợp trong điều kiện protein dung hợp được tạo; và

(2) thu hồi protein dung hợp được sản sinh bởi tế bào chủ.

10. Dược phẩm bao gồm phân tử axit nucleic mã hóa protein dung hợp theo điểm 1 và chất mang dược dụng.

11. Protein dung hợp bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 92.

12. Dược phẩm bao gồm protein dung hợp theo điểm 11 và chất mang dược dụng.

13. Phân tử axit nucleic phân lập bao gồm trình tự nucleotit mã hóa protein dung hợp theo điểm 11.

14. Phân tử axit nucleic phân lập theo điểm 13, bao gồm trình tự nucleotit của SEQ ID NO: 95.

15. Vectơ bao gồm phân tử axit nucleic mã hóa protein dung hợp theo điểm 11.

16. Tế bào chủ bao gồm phân tử axit nucleic mã hóa protein dung hợp theo điểm 11.

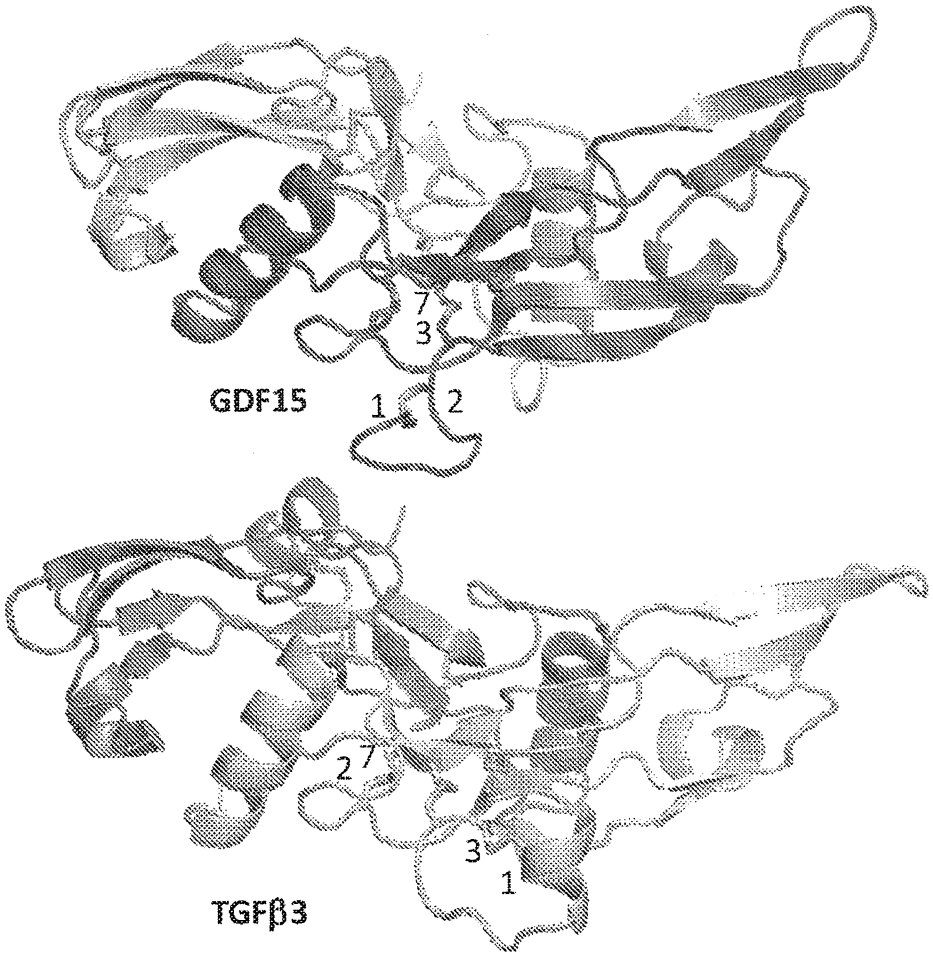
17. Phương pháp tạo protein dung hợp theo điểm 11, bao gồm:

(1) nuôi cấy tế bào chủ bao gồm phân tử axit nucleic mã hóa protein dung hợp trong điều kiện protein dung hợp được tạo; và

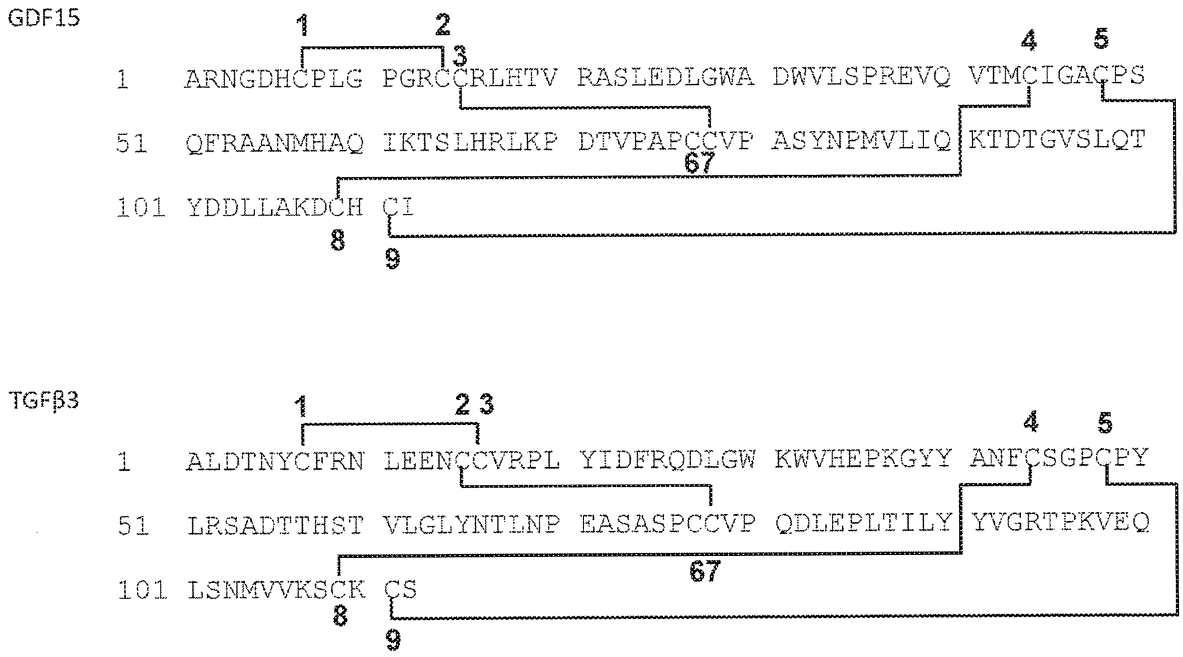
(2) thu hồi protein dung hợp được sản sinh bởi tế bào chủ.

18. Phân tử axit nucleic phân lập theo điểm 13, bao gồm trình tự nucleotit của SEQ ID NO: 110.

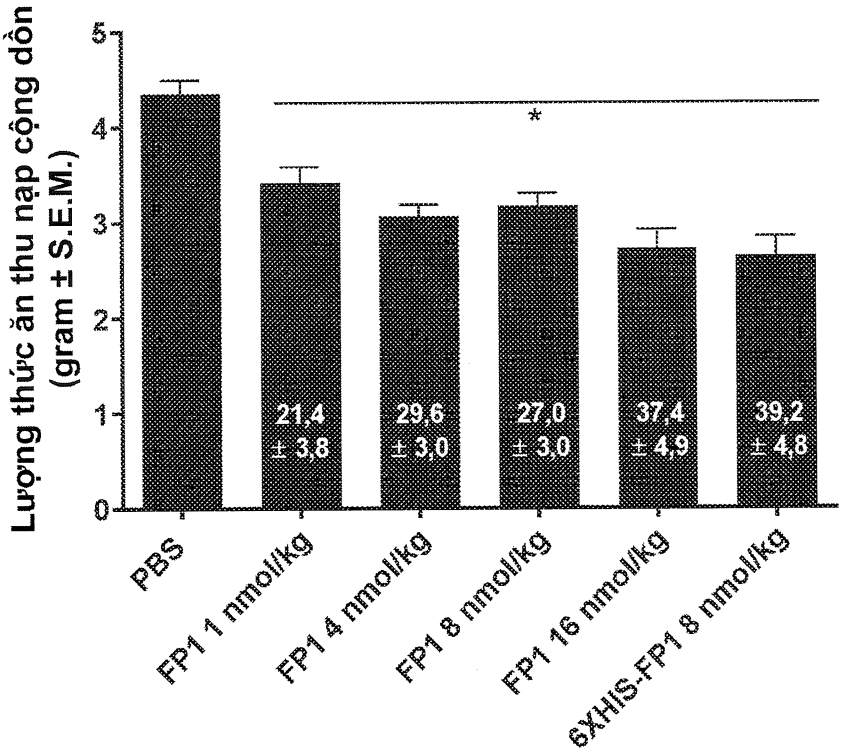
Hình 1A



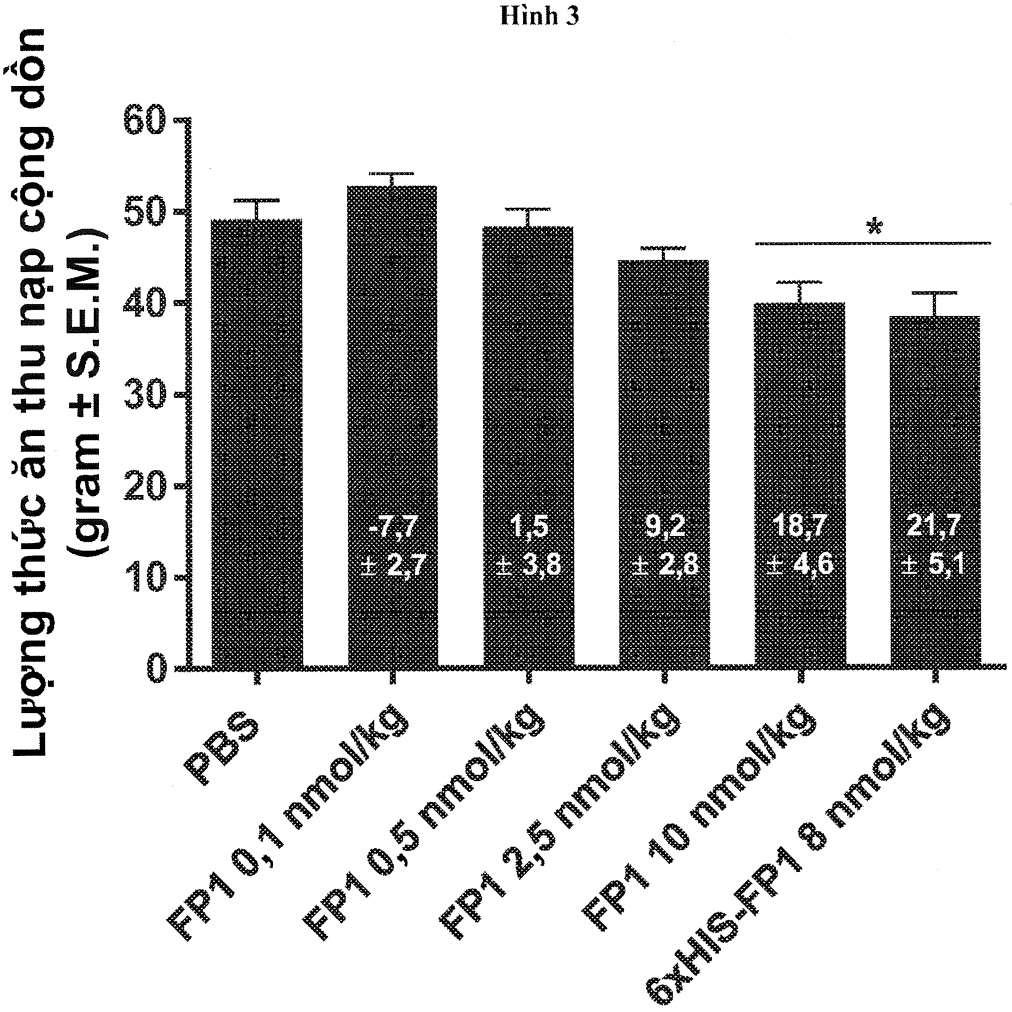
Hình 1B


GDF15
1 2 3 4 5
1 ARNGDHCPLG PGRCCRLHTV RASLEDLGWA DWVLSPREVQ VTMCIGACPS
51 QFRAANMHAQ IKTSLHRLKP DTVPAPCCVP ASYNPMVLIQ KTDTGVSLQT
67
101 YDDLLAKDCH CI
8 9
TGFβ3
1 2 3 4 5
1 ALDTNYCFRN LEENCCVRPL YIDFRQDLGW KWVHEPKGYY ANFCSGPCPY
51 LRSADTTHST VLGLYNTLNP EASASPCCVP QDLEPLTILY YVGRTPKVEQ
67
101 LSNMVVKSCK CS
8 9

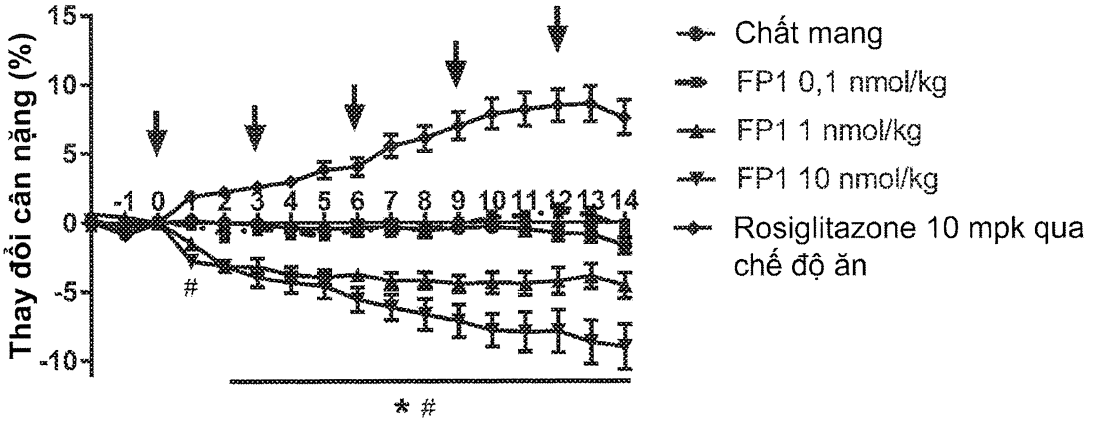
Hình 2


Lượng thức ăn thu nạp cộng dồn
(gram ± S.E.M.)
0
1
2
3
4
5
*
21,4
± 3,8
29,6
± 3,0
27,0
± 3,0
37,4
± 4,9
39,2
± 4,8
PBS
FP1 1 nmol/kg
FP1 4 nmol/kg
FP1 8 nmol/kg
FP1 16 nmol/kg
6XHIS-FP1 8 nmol/kg

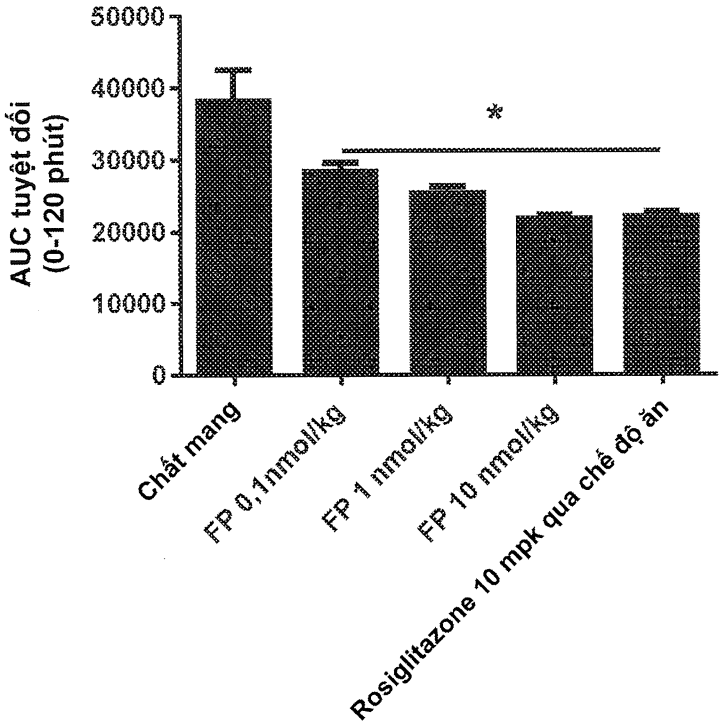
Hình 3


Lượng thức ăn thu nạp cộng dồn
(gram ± S.E.M.)
60
50
40
30
20
10
0
*
-7,7
± 2,7
1,5
± 3,8
9,2
± 2,8
18,7
± 4,6
21,7
± 5,1
PBS
FP1 0,1 nmol/kg
FP1 0,5 nmol/kg
FP1 2,5 nmol/kg
FP1 10 nmol/kg
6xHIS-FP1 8 nmol/kg

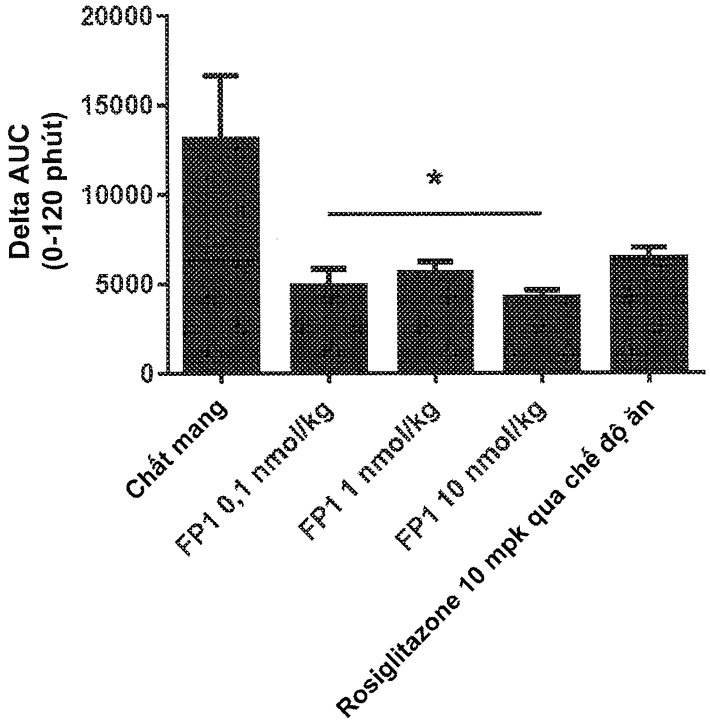
Hình 4


Thay đổi cân nặng (%)
15
10
5
0
-5
-10
-1 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14
#
* #
Chất mang
FP1 0,1 nmol/kg
FP1 1 nmol/kg
FP1 10 nmol/kg
Rosiglitazone 10 mpk qua chế độ ăn

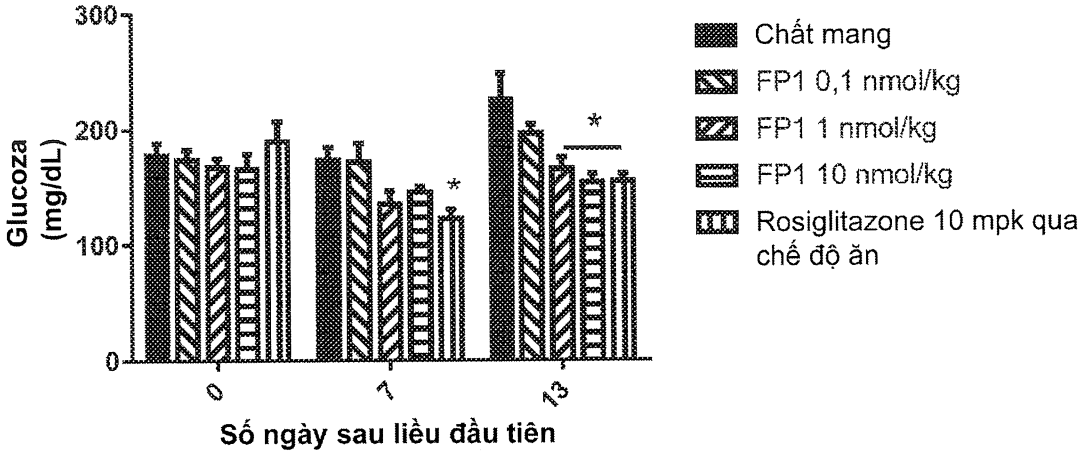
Hình 5A


AUC tuyệt đối
(0-120 phút)
50000
40000
30000
20000
10000
0
*
Chất mang
FP 0,1nmol/kg
FP 1 nmol/kg
FP 10 nmol/kg
Rosiglitazone 10 mpk qua chế độ ăn

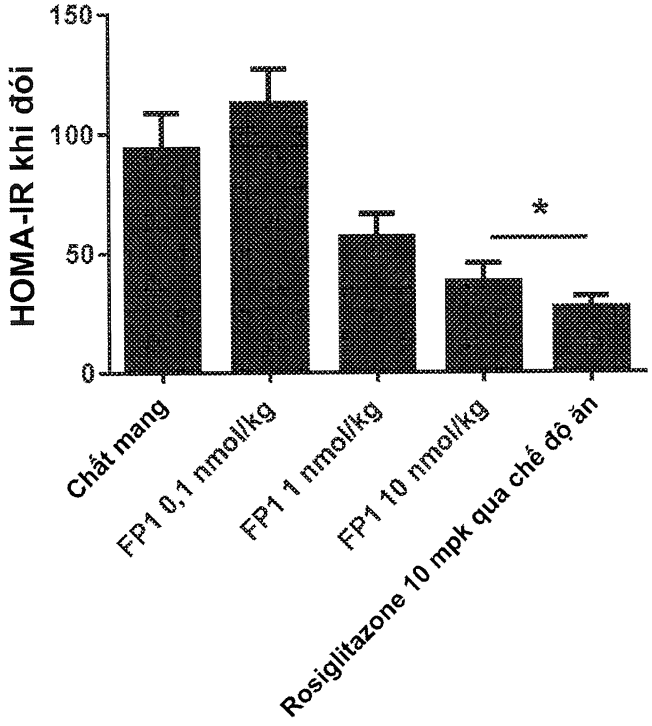
Hình 5B


Delta AUC
(0-120 phút)
20000
15000
10000
5000
0
*
Chất mang
FP1 0,1 nmol/kg
FP1 1 nmol/kg
FP1 10 nmol/kg
Rosiglitazone 10 mpk qua chế độ ăn

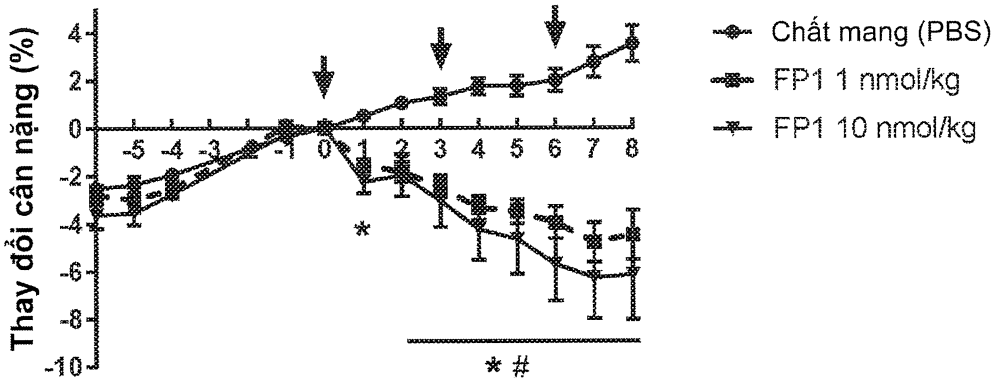
Hình 6


300
200
100
0
Glucoza (mg/dL)
*
*
0
7
13
Số ngày sau liều đầu tiên
Chất mang
FP1 0,1 nmol/kg
FP1 1 nmol/kg
FP1 10 nmol/kg
Rosiglitazone 10 mpk qua chế độ ăn

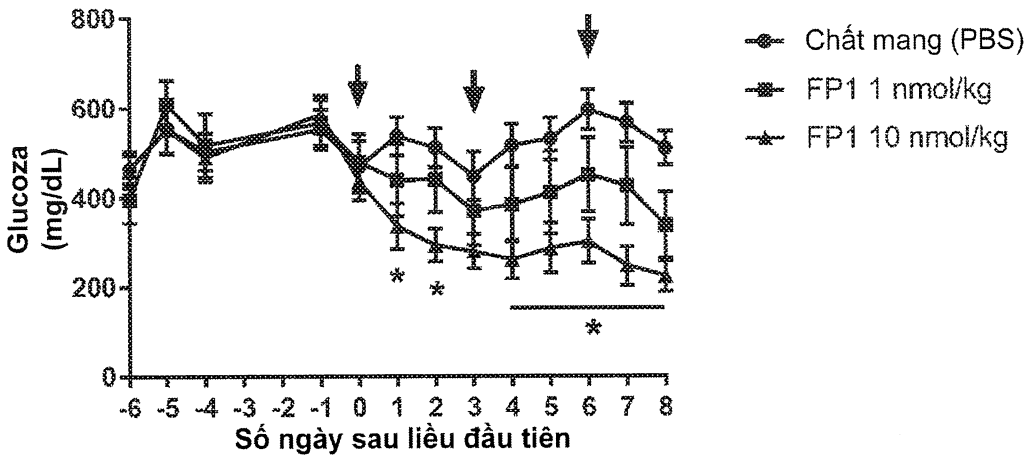
Hình 7


HOMA-IR khi đói
150
100
50
0
*
Chất mang
FP1 0,1 nmol/kg
FP1 1 nmol/kg
FP1 10 nmol/kg
Rosiglitazone 10 mpk qua chế độ ăn

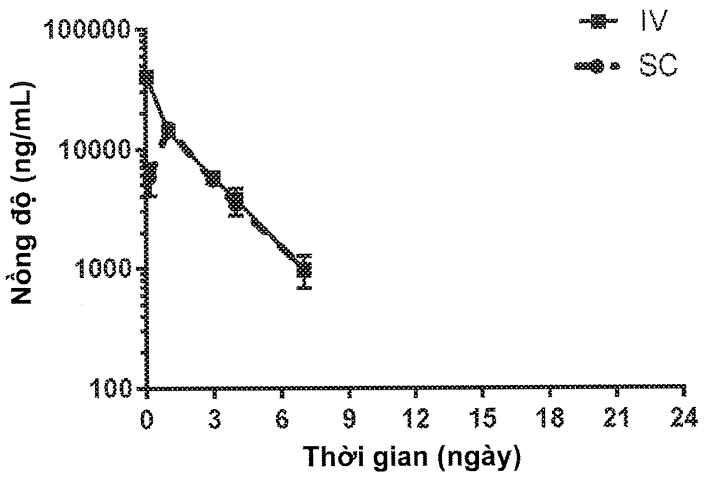
Hình 8


Thay đổi cân nặng (%)
4
2
0
-2
-4
-6
-8
-10
-5 -4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4 5 6 7 8
*
* #
Chất mang (PBS)
FP1 1 nmol/kg
FP1 10 nmol/kg

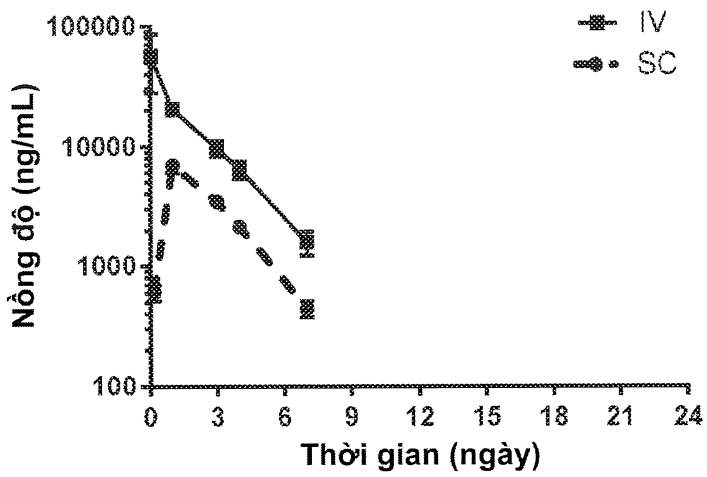
Hình 9


800
600
400
200
0
Glucoza (mg/dL)
-6 -5 -4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4 5 6 7 8
Số ngày sau liều đầu tiên
Chất mang (PBS)
FP1 1 nmol/kg
FP1 10 nmol/kg
*
*
*

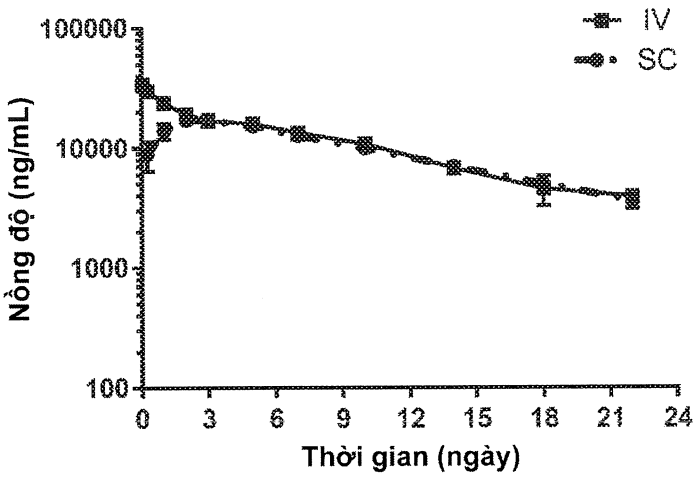
Hình 10


IV
SC
100000
10000
1000
100
Nồng độ (ng/mL)
0
3
6
9
12
15
18
21
24
Thời gian (ngày)

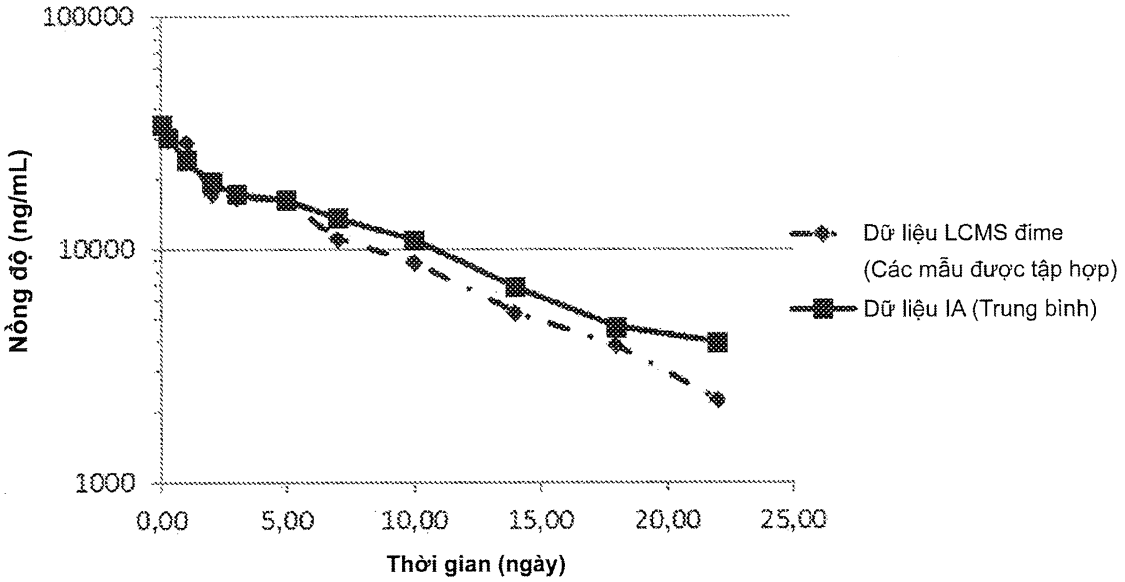
Hình 11


IV
SC
100000
10000
1000
100
Nồng độ (ng/mL)
0
3
6
9
12
15
18
21
24
Thời gian (ngày)

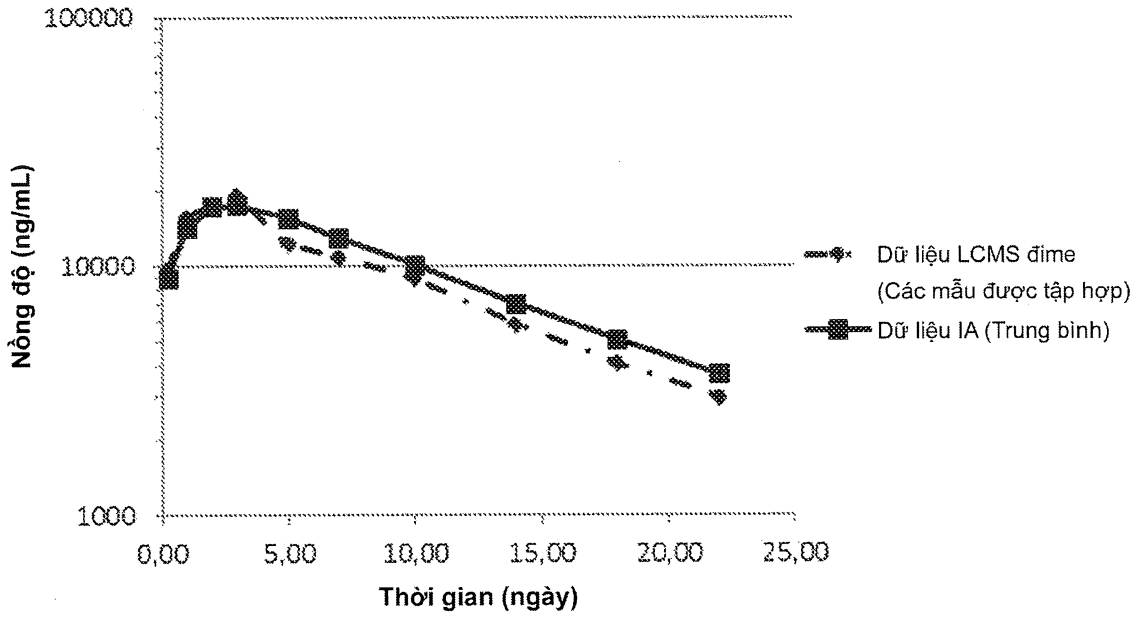
Hình 12


IV
SC
100000
10000
1000
100
Nồng độ (ng/mL)
0
3
6
9
12
15
18
21
24
Thời gian (ngày)

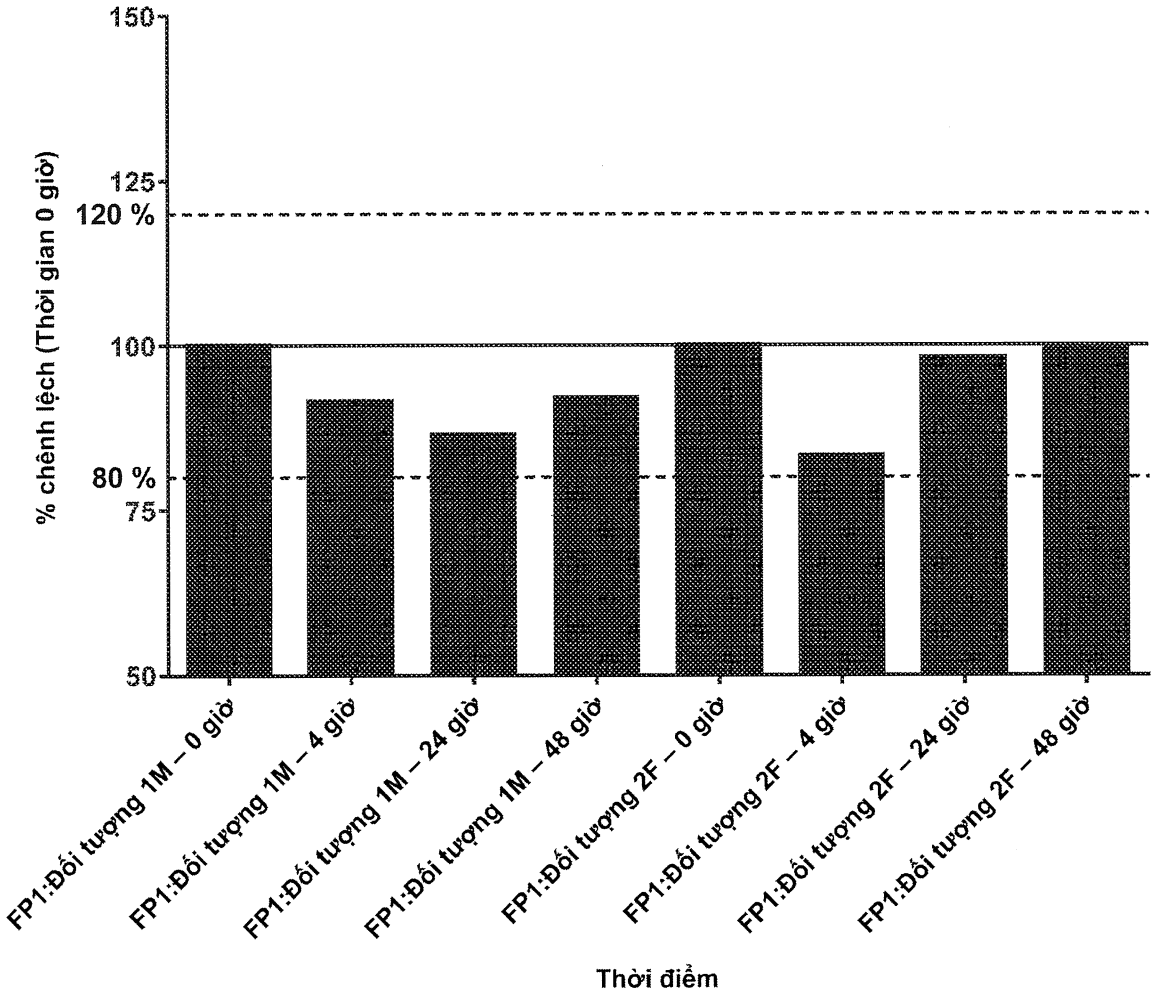
Hình 13


100000
10000
1000
Nồng độ (ng/mL)
0,00
5,00
10,00
15,00
20,00
25,00
Thời gian (ngày)
Dữ liệu LCMS đime
(Các mẫu được tập hợp)
Dữ liệu IA (Trung bình)

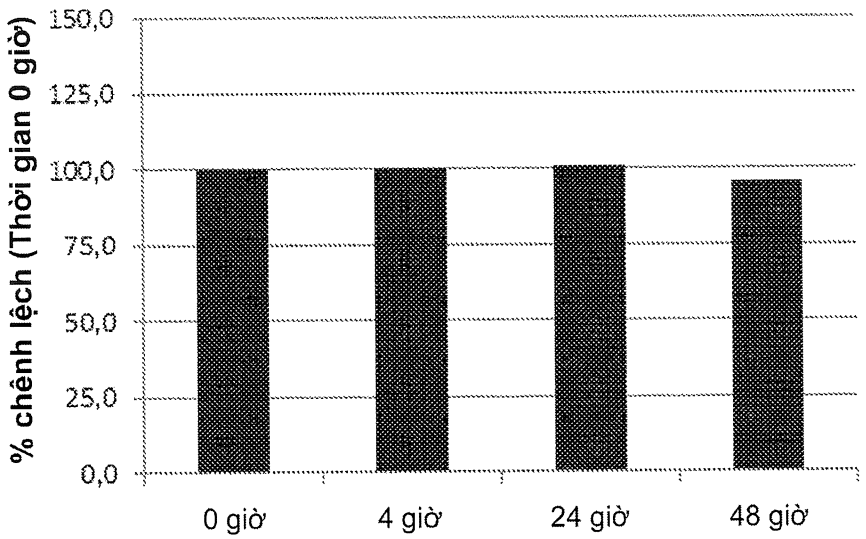
Hình 14


100000
10000
1000
Nồng độ (ng/mL)
0,00
5,00
10,00
15,00
20,00
25,00
Thời gian (ngày)
Dữ liệu LCMS đime
(Các mẫu được tập hợp)
Dữ liệu IA (Trung bình)

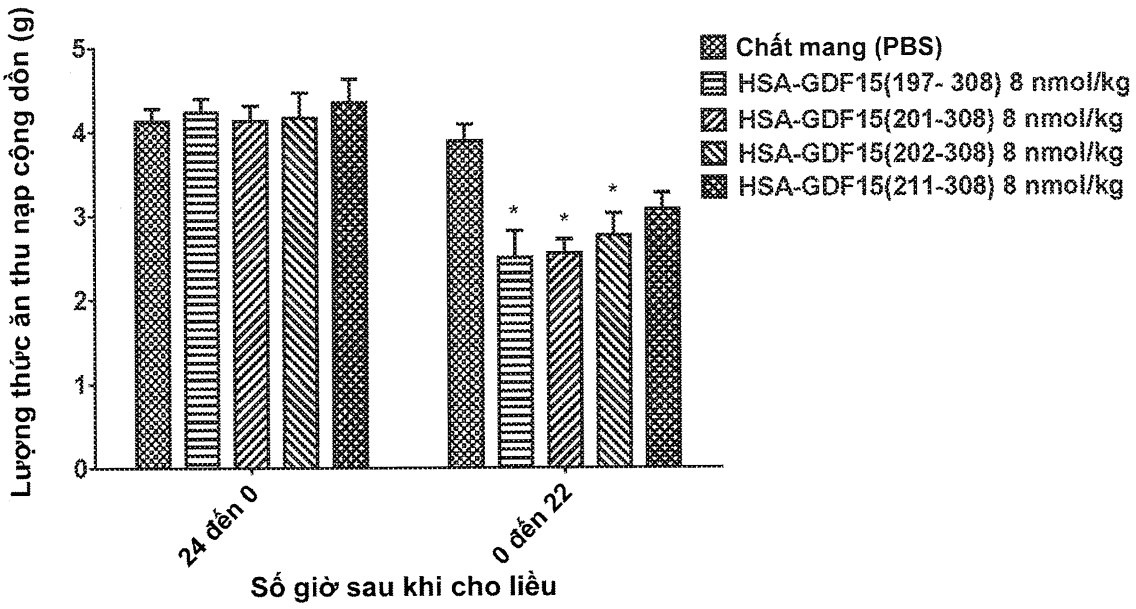
Hình 15


150
125
120 %
100
80 %
75
50
% chênh lệch (Thời gian 0 giờ)
FP1:Đối tượng 1M – 0 giờ
FP1:Đối tượng 1M – 4 giờ
FP1:Đối tượng 1M – 24 giờ
FP1:Đối tượng 1M – 48 giờ
FP1:Đối tượng 2F – 0 giờ
FP1:Đối tượng 2F – 4 giờ
FP1:Đối tượng 2F – 24 giờ
FP1:Đối tượng 2F – 48 giờ
Thời điểm

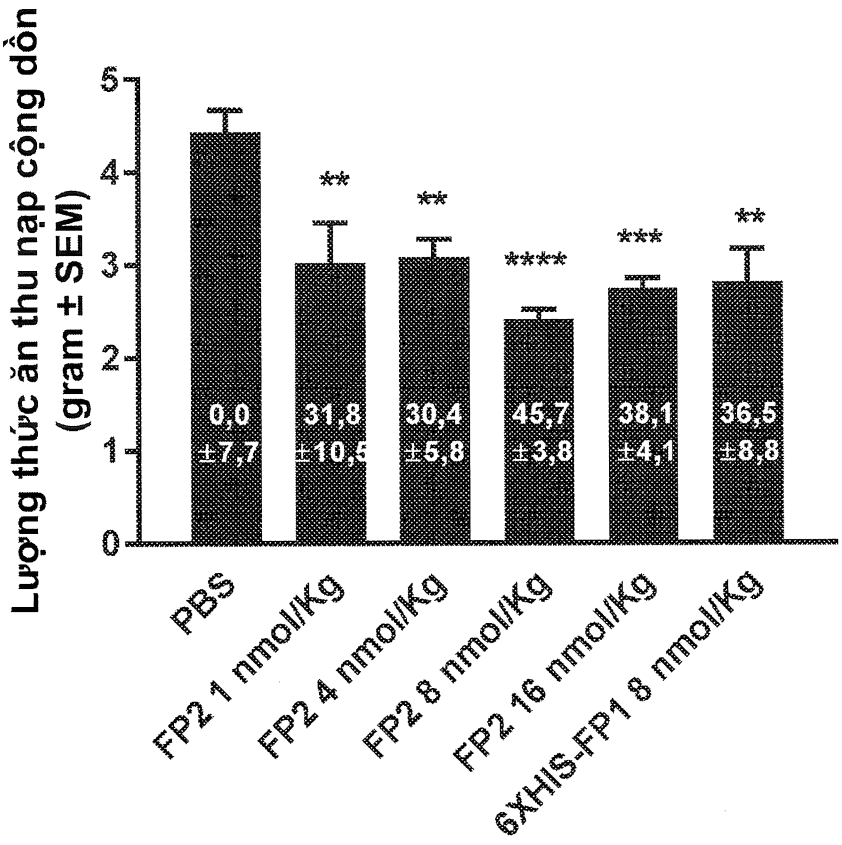
Hình 16


% chênh lệch (Thời gian 0 giờ)
150,0
125,0
100,0
75,0
50,0
25,0
0,0
0 giờ
4 giờ
24 giờ
48 giờ

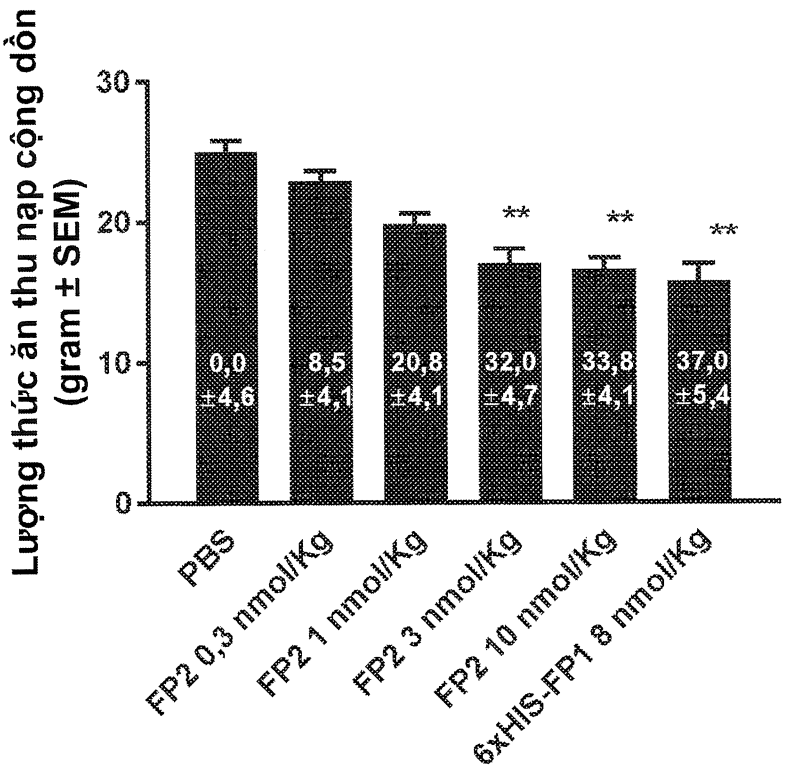
Hình 17


Lượng thức ăn thu nạp cộng dồn (g)
0
1
2
3
4
5
24 đến 0
0 đến 22
Số giờ sau khi cho liều
Chất mang (PBS)
HSA-GDF15(197- 308) 8 nmol/kg
HSA-GDF15(201-308) 8 nmol/kg
HSA-GDF15(202-308) 8 nmol/kg
HSA-GDF15(211-308) 8 nmol/kg

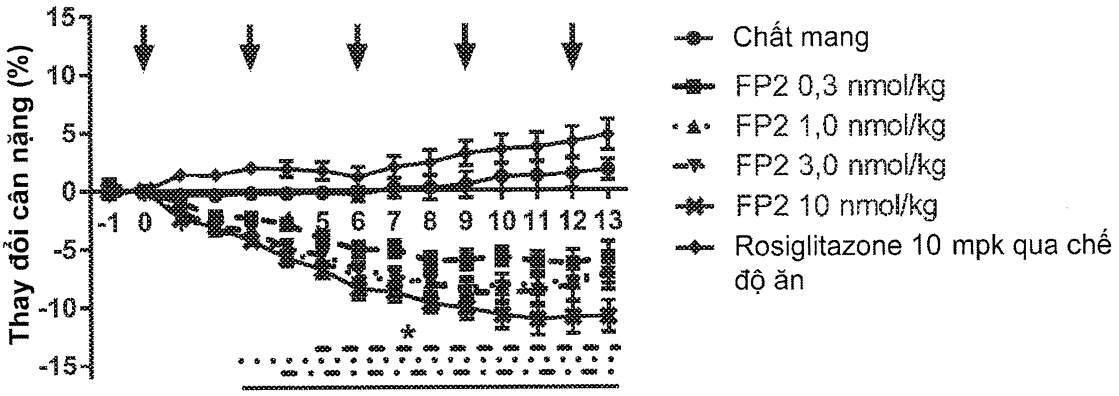
Hình 18


Lượng thức ăn thu nạp cộng dồn
(gram ± SEM)
0
1
2
3
4
5
0,0
±7,7
31,8
±10,5
30,4
±5,8
45,7
±3,8
38,1
±4,1
36,5
±8,8
**
**
****
***
**
PBS
FP2 1 nmol/Kg
FP2 4 nmol/Kg
FP2 8 nmol/Kg
FP2 16 nmol/Kg
6XHIS-FP1 8 nmol/Kg

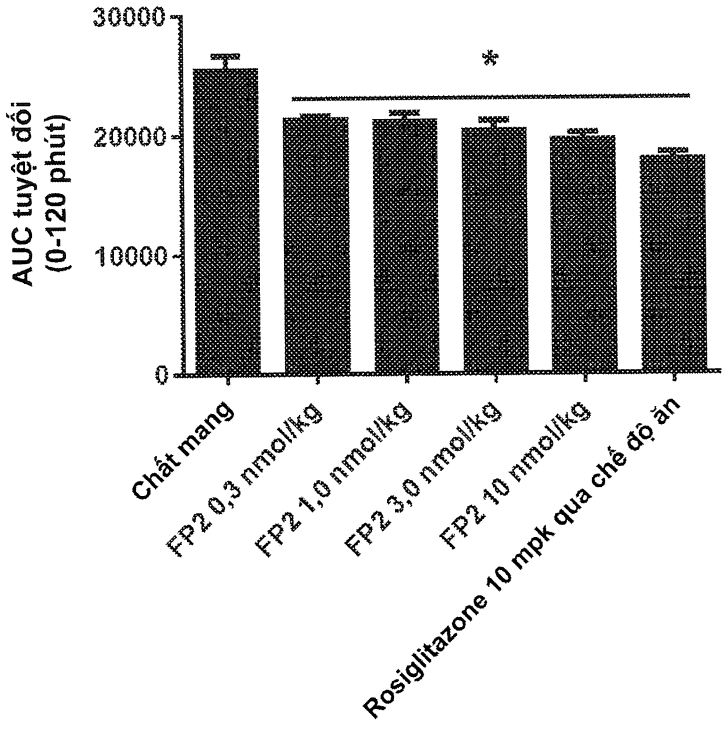
Hình 19


Lượng thức ăn thu nạp cộng dồn
(gram ± SEM)
30
20
10
0
0,0
±4,6
8,5
±4,1
20,8
±4,1
32,0
±4,7
33,8
±4,1
37,0
±5,4
**
**
**
PBS
FP2 0,3 nmol/Kg
FP2 1 nmol/Kg
FP2 3 nmol/Kg
FP2 10 nmol/Kg
6xHIS-FP1 8 nmol/Kg

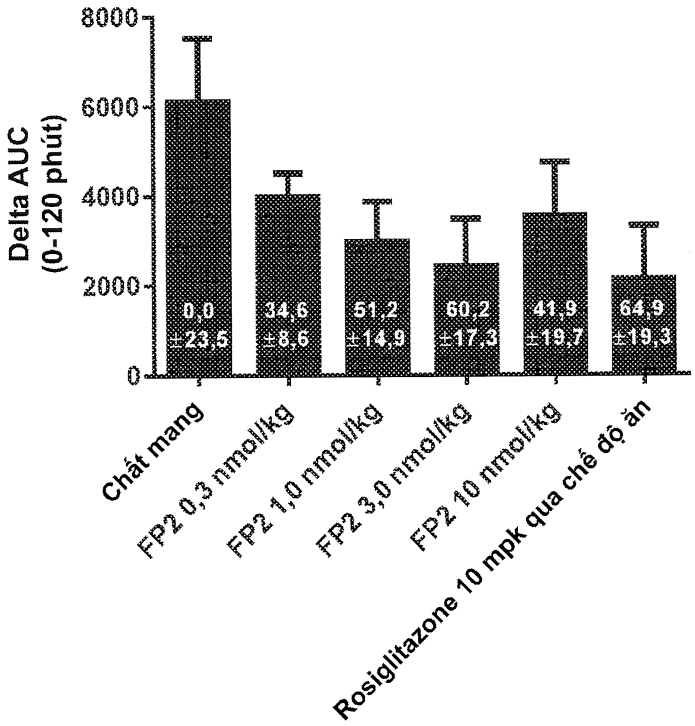
Hình 20


Thay đổi cân nặng (%)
15
10
5
0
-5
-10
-15
-1 0 5 6 7 8 9 10 11 12 13
*
Chất mang
FP2 0,3 nmol/kg
FP2 1,0 nmol/kg
FP2 3,0 nmol/kg
FP2 10 nmol/kg
Rosiglitazone 10 mpk qua chế độ ăn

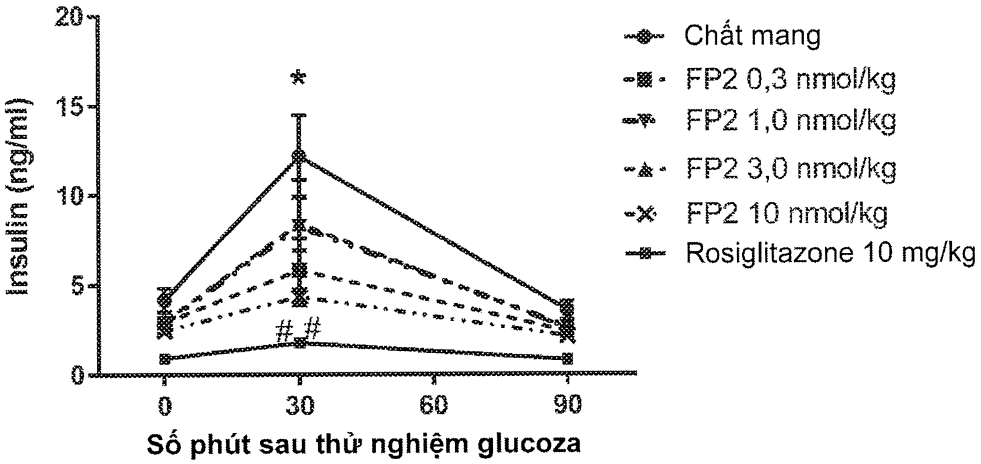
Hình 21A


AUC tuyệt đối
(0-120 phút)
30000
20000
10000
0
*
Chất mang
FP2 0,3 nmol/kg
FP2 1,0 nmol/kg
FP2 3,0 nmol/kg
FP2 10 nmol/kg
Rosiglitazone 10 mpk qua chế độ ăn

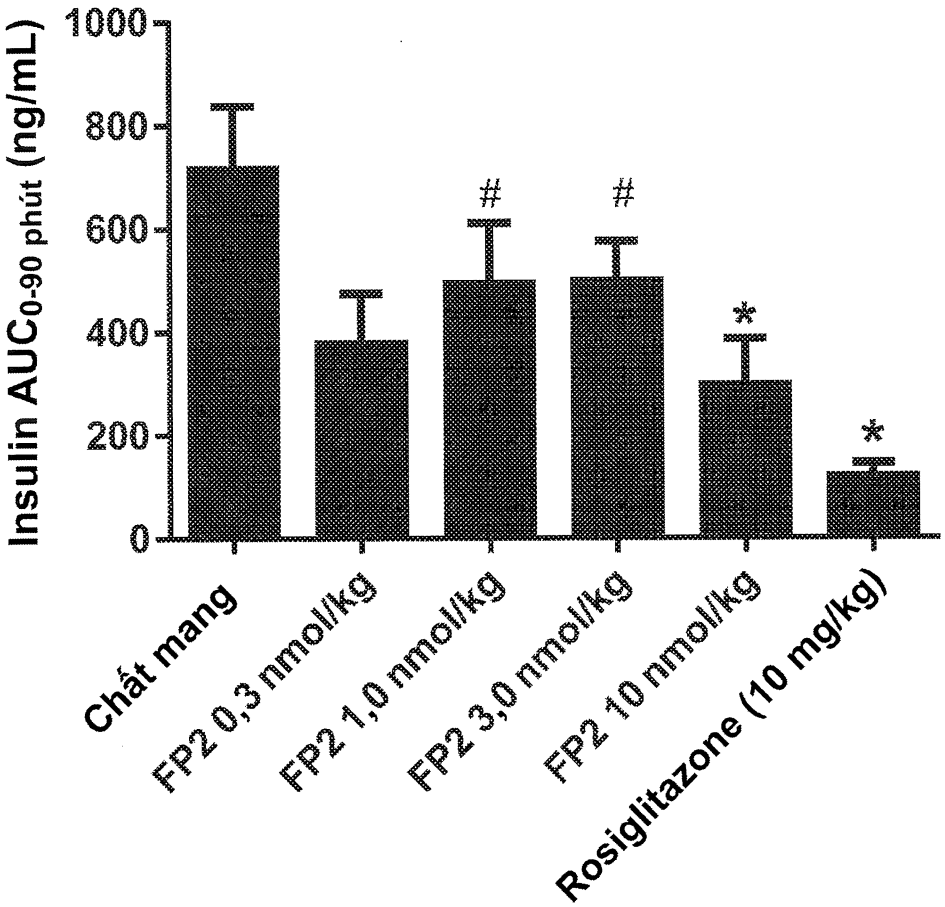
Hình 21B


Delta AUC
(0-120 phút)
8000
6000
4000
2000
0
0,0
±23,5
34,6
±8,6
51,2
±14,9
60,2
±17,3
41,9
±19,7
64,9
±19,3
Chất mang
FP2 0,3 nmol/kg
FP2 1,0 nmol/kg
FP2 3,0 nmol/kg
FP2 10 nmol/kg
Rosiglitazone 10 mpk qua ché độ ăn

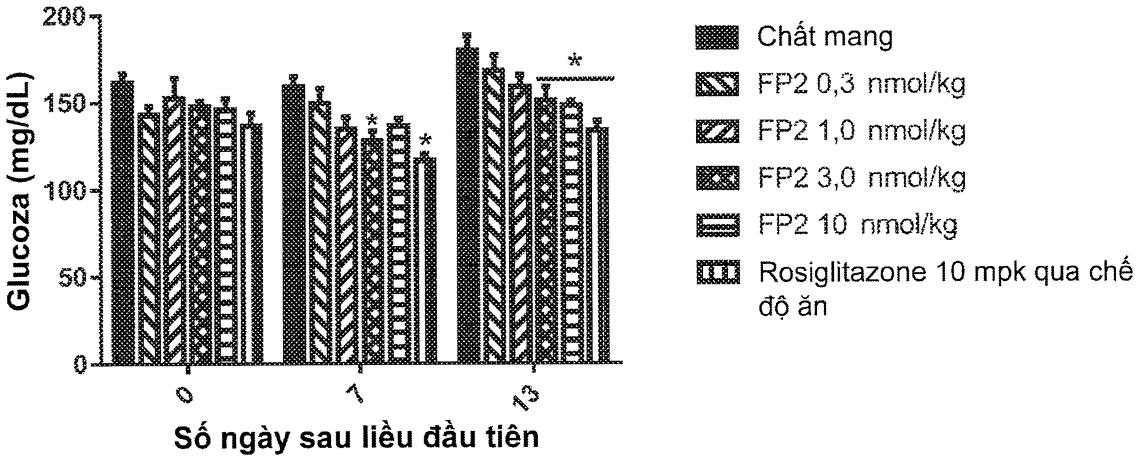
Hình 22A


20
15
10
5
0
Insulin (ng/ml)
*
# #
0
30
60
90
Số phút sau thử nghiệm glucoza
Chất mang
FP2 0,3 nmol/kg
FP2 1,0 nmol/kg
FP2 3,0 nmol/kg
FP2 10 nmol/kg
Rosiglitazone 10 mg/kg

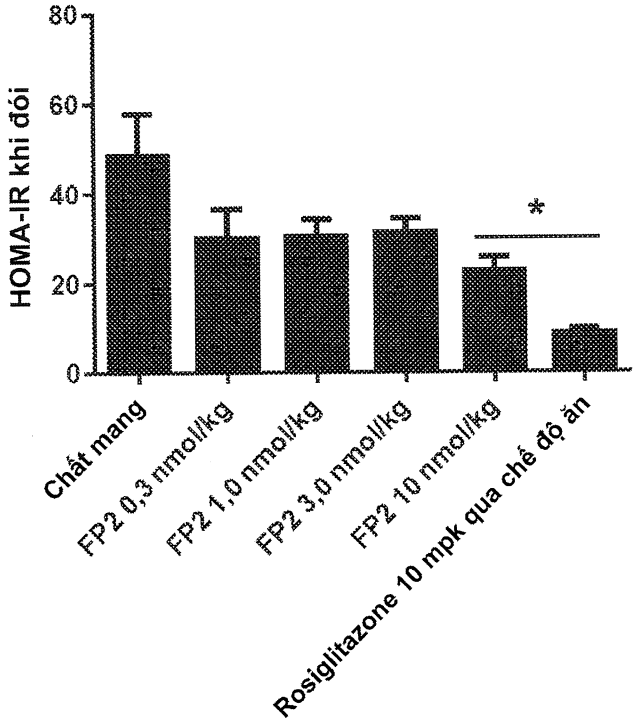
Hình 22B


Insulin AUC0-90 phút (ng/mL)
1000
800
600
400
200
0
#
#
*
*
Chất mang
FP2 0,3 nmol/kg
FP2 1,0 nmol/kg
FP2 3,0 nmol/kg
FP2 10 nmol/kg
Rosiglitazone (10 mg/kg)

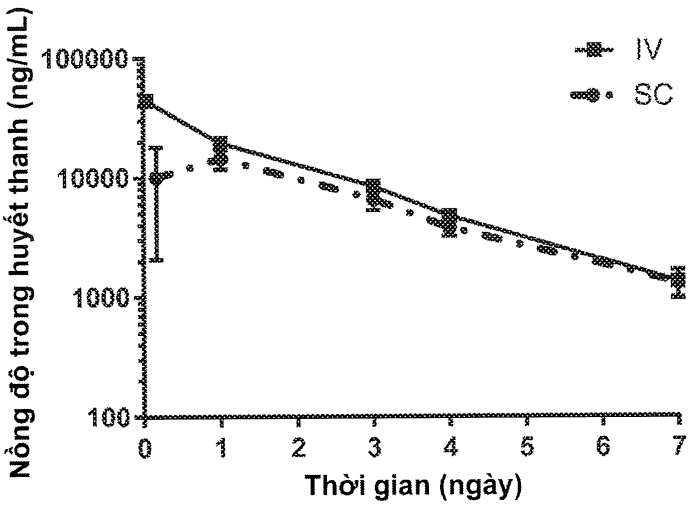
Hình 23


Glucoza (mg/dL)
200
150
100
50
0
0
7
13
Số ngày sau liều đầu tiên
*
*
*
Chất mang
FP2 0,3 nmol/kg
FP2 1,0 nmol/kg
FP2 3,0 nmol/kg
FP2 10 nmol/kg
Rosiglitazone 10 mpk qua chế độ ăn

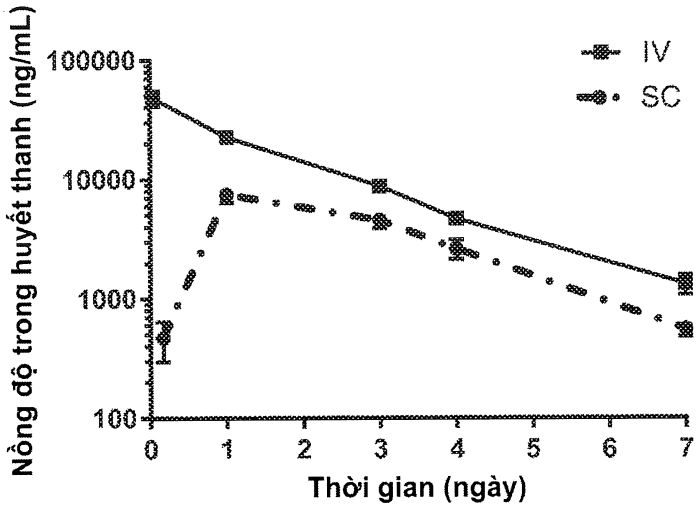
Hình 24


HOMA-IR khi đói
80
60
40
20
0
*
Chất mang
FP2 0,3 nmol/kg
FP2 1,0 nmol/kg
FP2 3,0 nmol/kg
FP2 10 nmol/kg
Rosiglitazone 10 mpk qua chế độ ăn

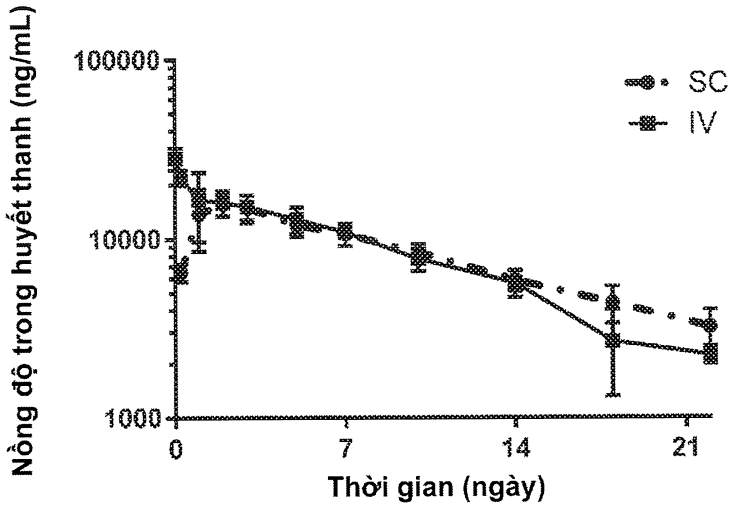
Hình 25


Nồng độ trong huyết thanh (ng/mL)
100000
10000
1000
100
0
1
2
3
4
5
6
7
Thời gian (ngày)
IV
SC

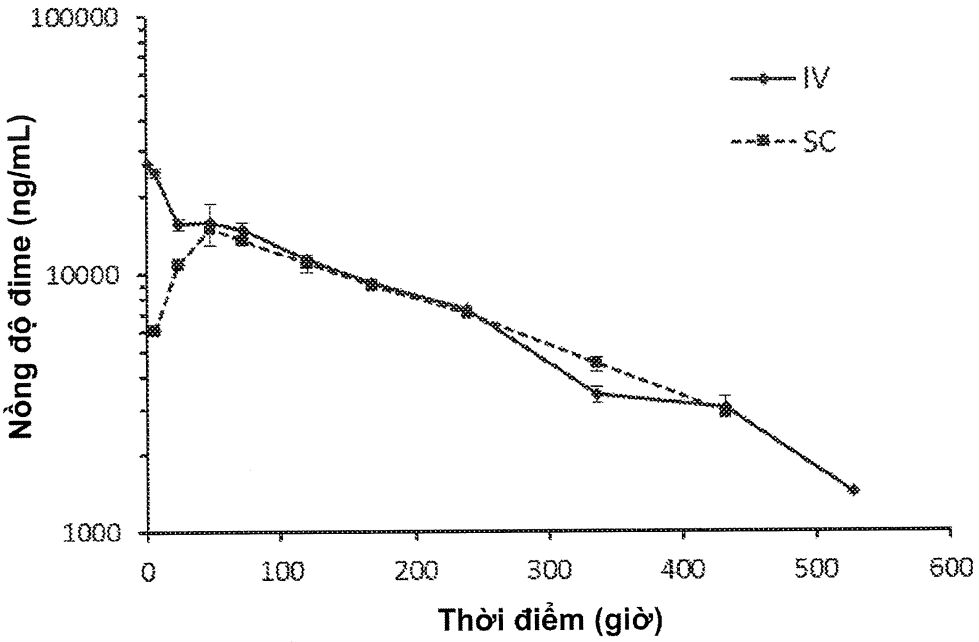
Hình 26


Nồng độ trong huyết thanh (ng/mL)
100000
10000
1000
100
0
1
2
3
4
5
6
7
Thời gian (ngày)
IV
SC

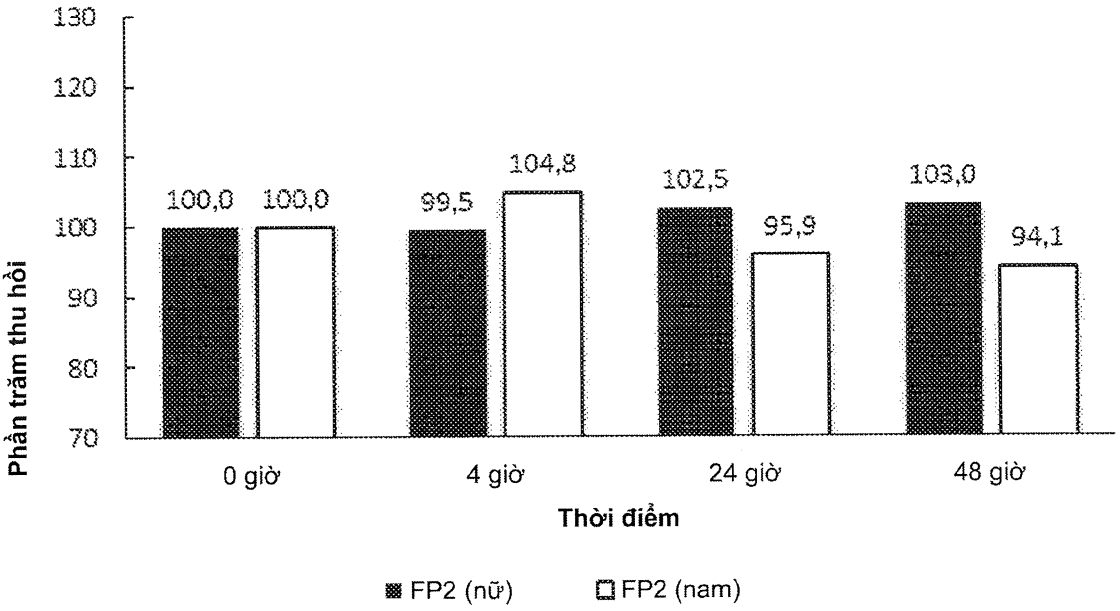
Hình 27


Nồng độ trong huyết thanh (ng/mL)
100000
10000
1000
0
7
14
21
Thời gian (ngày)
SC
IV

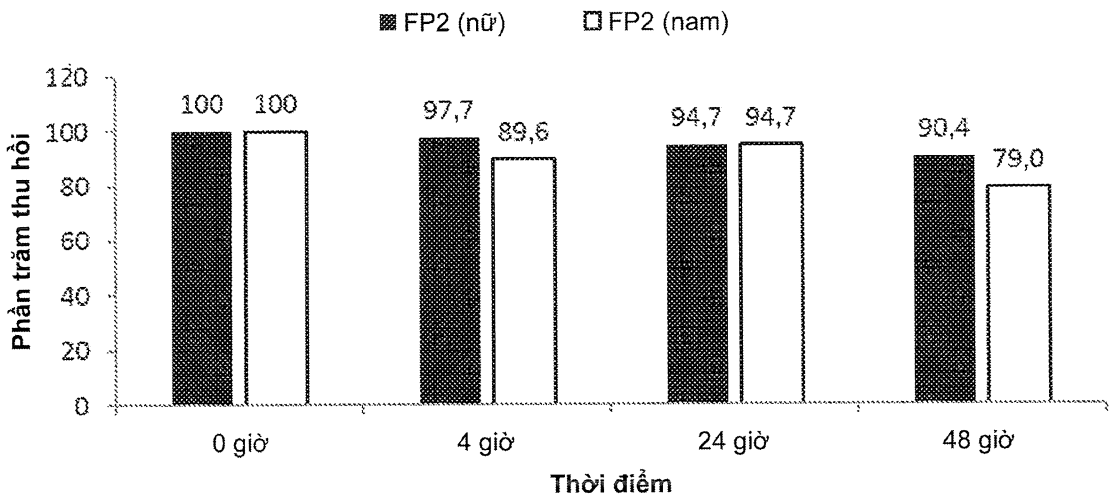
Hình 28


100000
10000
1000
Nồng độ đime (ng/mL)
IV
SC
0
100
200
300
400
500
600
Thời điểm (giờ)

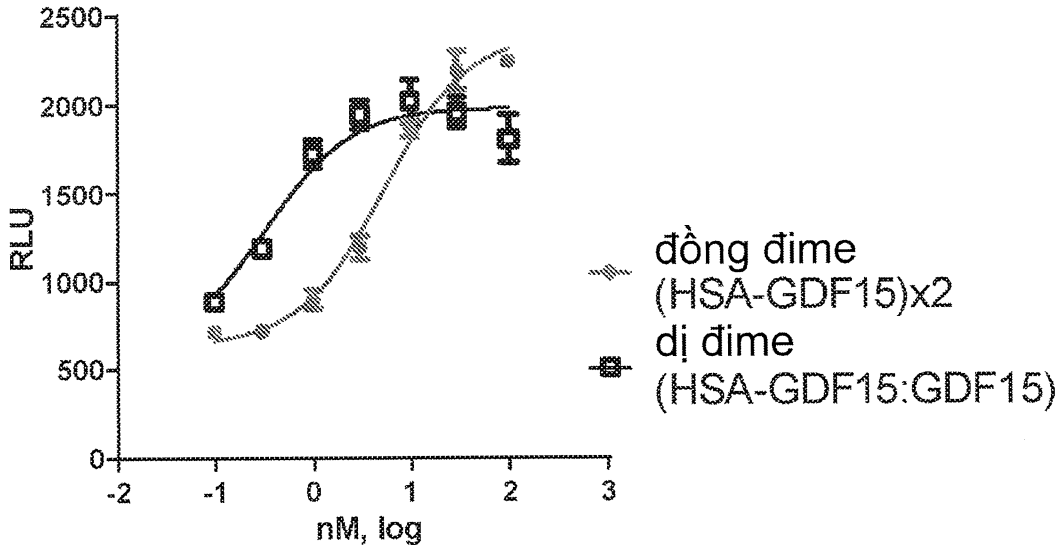
Hình 29


130
120
110
100
90
80
70
Phần trăm thu hồi
100,0
100,0
99,5
104,8
102,5
95,9
103,0
94,1
0 giờ
4 giờ
24 giờ
48 giờ
Thời điểm
FP2 (nữ)
FP2 (nam)

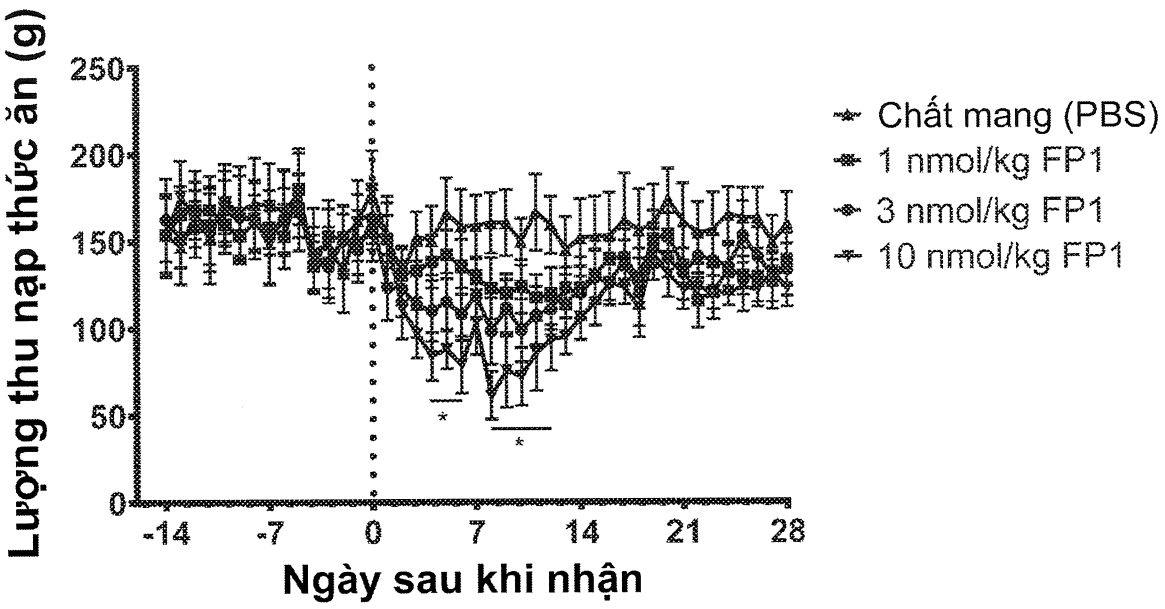
Hình 30


FP2 (nữ)
FP2 (nam)
Phần trăm thu hồi
120
100
80
60
40
20
0
100
100
97,7
89,6
94,7
94,7
90,4
79,0
0 giờ
4 giờ
24 giờ
48 giờ
Thời điểm

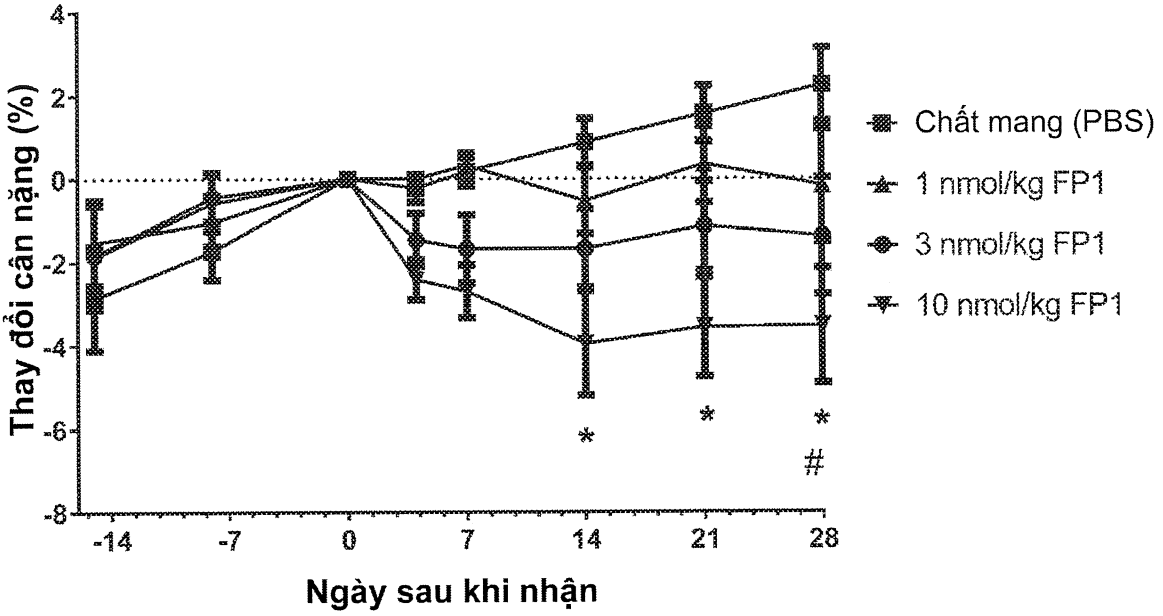
Hình 31


2500
2000
1500
1000
500
0
RLU
-2
-1
0
1
2
3
nM, log
đồng đime
(HSA-GDF15)x2
dị đime
(HSA-GDF15:GDF15)

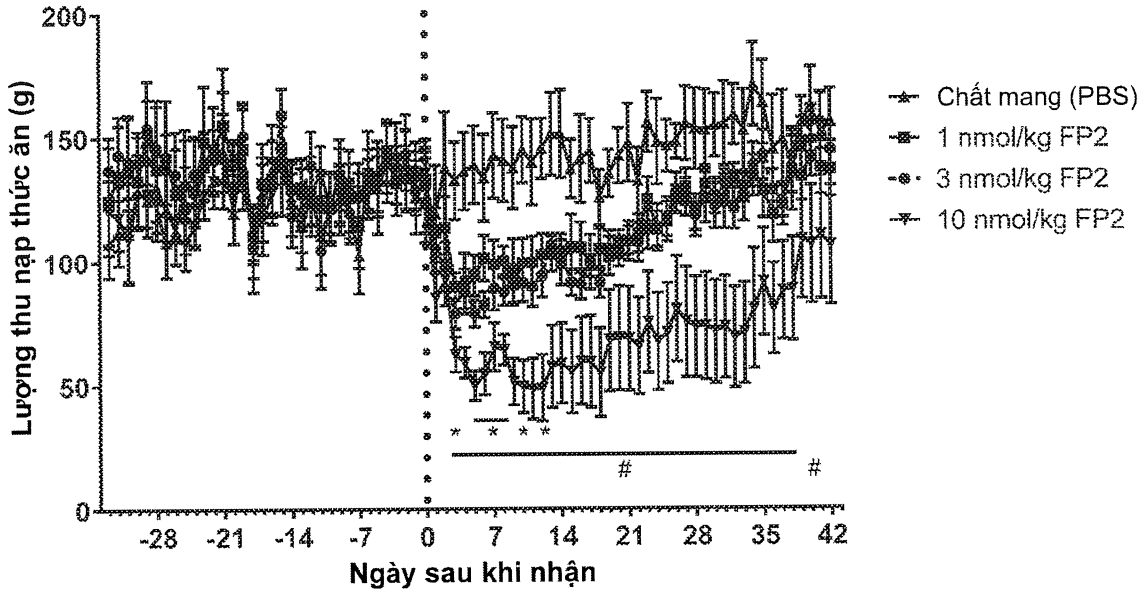
Hình 32


Lượng thu nạp thức ăn (g)
250
200
150
100
50
0
-14
-7
0
7
14
21
28
Ngày sau khi nhận
*
*
Chất mang (PBS)
1 nmol/kg FP1
3 nmol/kg FP1
10 nmol/kg FP1

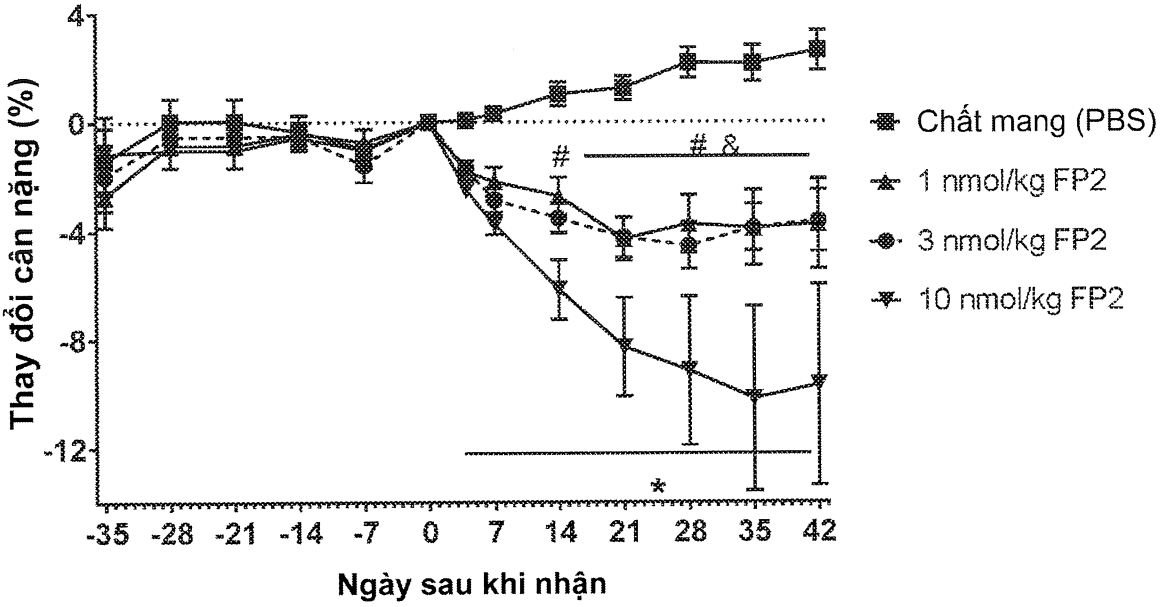
Hình 33


Thay đổi cân nặng (%)
4
2
0
-2
-4
-6
-8
-14
-7
0
7
14
21
28
Ngày sau khi nhận
*
*
*
#
Chất mang (PBS)
1 nmol/kg FP1
3 nmol/kg FP1
10 nmol/kg FP1

Hình 34


Lượng thu nạp thức ăn (g)
200
150
100
50
0
-28
-21
-14
-7
0
7
14
21
28
35
42
Ngày sau khi nhận
* * * *
#
#
Chất mang (PBS)
1 nmol/kg FP2
3 nmol/kg FP2
10 nmol/kg FP2

Hình 35


Thay đổi cân nặng (%)
4
0
-4
-8
-12
-35 -28 -21 -14 -7 0 7 14 21 28 35 42
Ngày sau khi nhận
#
&
*
Chất mang (PBS)
1 nmol/kg FP2
3 nmol/kg FP2
10 nmol/kg FP2

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> Janssen Biotech, Inc.
Anthony Armstrong
Judith Ann Connor
Jennifer Furman
Chichi Huang
Michael J. Hunter
Xiefan Lin-Schmidt
Serena Nelson
Shamina Rangwala
Shannon Mullican
Jose Antonio Chavez

<120> Protein dung hợp GDF15, phương pháp sản xuất protein dung hợp và dược phẩm chứa protein này

<130> JBI5086WOPCT

<140> Chưa xác định
<141> Kèm theo

<150> 62/333,886
<151> 05/10/2016

<160> 128

<170> Phiên bản sáng chế 3.5

<210> 1
<211> 585
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Biến thể HSA

<400> 1

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu

530 535 540

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

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

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

<210> 2
<211> 585
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Biến thể HSA

<400> 2

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp

245 250 255

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

<210> 3
<211> 585
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Biến thể HSA

<400> 3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

<210> 4
<211> 20
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cầu nối

<400> 4

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser
20

<210> 5
<211> 719
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> protein dung hợp

<400> 5

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
580 585 590

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala
595 600 605

Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu
610 615 620

His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val

625 630 635 640

Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro
645 650 655

Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu
660 665 670

His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala
675 680 685

Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser
690 695 700

Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
705 710 715

<210> 6
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Biến thể GDF15

<400> 6

Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg
1 5 10 15

Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp
20 25 30

Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys
35 40 45

Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser
50 55 60

Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro
65 70 75 80

Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val
85 90 95

Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
100 105 110

<210> 7
<211> 109
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Biến thể GDF15

<400> 7

Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr
1 5 10 15

Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser
20 25 30

Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln
35 40 45

Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg
50 55 60

Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr
65 70 75 80

Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln
85 90 95

Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
100 105

<210> 8
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Biến thể GDF15

<400> 8

Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val
1 5 10 15

Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro
20 25 30

Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe
35 40 45

Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu
50 55 60

Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn
65 70 75 80

Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr
85 90 95

Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
100 105

<210> 9
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Biến thể GDF15

<400> 9

His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg
1 5 10 15

Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg
20 25 30

Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg
35 40 45

Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys
50 55 60

Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro
65 70 75 80

Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr
85 90 95

Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile

100 105

<210> 10
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Biến thể GDF15

<400> 10

Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala
1 5 10 15

Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu
20 25 30

Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala
35 40 45

Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro
50 55 60

Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met
65 70 75 80

Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp
85 90 95

Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
100 105

<210> 11
<211> 98

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Biến thể GDF15

<400> 11

Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala
1 5 10 15

Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly
20 25 30

Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys
35 40 45

Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys
50 55 60

Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr
65 70 75 80

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

Cys Ile

<210> 12
<211> 42
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cầu nối

<400> 12

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
1 5 10 15

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
20 25 30

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
35 40

<210> 13
<211> 42
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cầu nối

<400> 13

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
1 5 10 15

Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala
20 25 30

Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala
35 40

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

<220>

<223> Cầu nối

<400> 14

Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro
1 5 10 15

Ala Pro Ala Pro
20

<210> 15
<211> 24
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cầu nối

<400> 15

Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro
1 5 10 15

Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro
20

<210> 16
<211> 48
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cầu nối

<400> 16

Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser
1 5 10 15

Thr Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Glu
20 25 30

Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser
35 40 45

<210> 17
<211> 42
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cầu nối

<400> 17

Gly Ser Pro Gly Gly Gly Ser Pro Gly Gly Gly Ser Pro Gly Gly Gly
1 5 10 15

Ser Pro Gly Gly Gly Ser Pro Gly Gly Gly Ser Pro Gly Gly Gly Ser
20 25 30

Pro Gly Gly Gly Ser Pro Gly Gly Gly Ser
35 40

<210> 18
<211> 42
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cầu nối

<400> 18

Gly Ser Ala Gly Gly Gly Ser Ala Gly Gly Gly Ser Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Ser Ala Gly Gly Gly Ser Ala Gly Gly Gly Ser Ala Gly Gly Gly Ser
20 25 30

Ala Gly Gly Gly Ser Ala Gly Gly Gly Ser
35 40

<210> 19
<211> 34
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cầu nối

<400> 19

Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser
1 5 10 15

Thr Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly
20 25 30

Gly Ser

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

<220>
<223> Cầu nối

<400> 20

Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Thr

1 5 10

<210> 21
<211> 44
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cầu nối

<400> 21

Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
1 5 10 15

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
20 25 30

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Thr
35 40

<210> 22
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cầu nối

<400> 22

Ala Ser Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Gly Thr
1 5 10

<210> 23
<211> 24
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cầu nối

<400> 23

Ala Ser Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro
1 5 10 15

Ala Pro Ala Pro Ala Pro Gly Thr
20

<210> 24
<211> 44
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cầu nối

<400> 24

Ala Ser Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro
1 5 10 15

Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro
20 25 30

Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Gly Thr
35 40

<210> 25
<211> 711
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> protein dung hợp

<400> 25

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser
580 585 590

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Thr Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu
595 600 605

Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu
610 615 620

Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val
625 630 635 640

Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met
645 650 655

His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val
660 665 670

Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile

675 680 685

Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu
690 695 700

Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
705 710

<210> 26
<211> 741
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> protein dung hợp

<400> 26

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

260 265 270

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser
580 585 590

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
595 600 605

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
610 615 620

Gly Gly Ser Gly Thr Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro
625 630 635 640

Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu
645 650 655

Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met
660 665 670

Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala
675 680 685

Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala
690 695 700

Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys
705 710 715 720

Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys
725 730 735

Asp Cys His Cys Ile
740

<210> 27
<211> 711
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> protein dung hợp

<400> 27

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
```

500 505 510

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

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

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

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

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Ala Ser Ala Pro Ala Pro Ala
580 585 590

Pro Ala Pro Ala Pro Gly Thr Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu
595 600 605

Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu
610 615 620

Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val
625 630 635 640

Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met
645 650 655

His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val
660 665 670

Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile
675 680 685

Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu
690 695 700

Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
705 710

<210> 28
<211> 721
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> protein dung hợp

<400> 28

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

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

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

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

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

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

85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Ala Ser Ala Pro Ala Pro Ala
580 585 590

Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Gly
595 600 605

Thr Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys
610 615 620

Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp
625 630 635 640

Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala
645 650 655

Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr
660 665 670

Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val
675 680 685

Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly
690 695 700

Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys
705 710 715 720

Ile

<210> 29
<211> 741
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> protein dung hợp

<400> 29

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr

340 345 350

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Ala Ser Ala Pro Ala Pro Ala
580 585 590

Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala
595 600 605

Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala
610 615 620

Pro Ala Pro Gly Thr Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro
625 630 635 640

Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu
645 650 655

Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met
660 665 670

Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala
675 680 685

Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala
690 695 700

Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys
705 710 715 720

Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys
725 730 735

Asp Cys His Cys Ile
740

<210> 30
<211> 721
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> protein dung hợp

<400> 30

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Ala Ser Glu Ala Ala Ala Lys

580 585 590

Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Gly
595 600 605

Thr Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys
610 615 620

Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp
625 630 635 640

Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala
645 650 655

Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr
660 665 670

Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val
675 680 685

Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly
690 695 700

Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys
705 710 715 720

Ile

<210> 31
<211> 741
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> protein dung hợp

<400> 31

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg

145 150 155 160

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Ala Ser Glu Ala Ala Ala Lys
580 585 590

Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu
595 600 605

Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala
610 615 620

Ala Ala Lys Gly Thr Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro
625 630 635 640

Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu
645 650 655

Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met
660 665 670

Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala
675 680 685

Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala
690 695 700

Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys
705 710 715 720

Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys
725 730 735

Asp Cys His Cys Ile
740

<210> 32
<211> 24
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cầu nối

<400> 32

Ala Ser Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala
1 5 10 15

Lys Glu Ala Ala Ala Lys Gly Thr
20

<210> 33
<211> 44
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cầu nối

<400> 33

Ala Ser Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala
1 5 10 15

Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys
20 25 30

Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Gly Thr
35 40

<210> 34
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cầu nối

<400> 34

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 35
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cầu nối

<400> 35

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 36
<211> 706
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> protein dung hợp

<400> 36

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

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

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

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

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

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

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

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

115 120 125

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
580 585 590

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys
595 600 605

Ser Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala
610 615 620

Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly
625 630 635 640

Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys
645 650 655

Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys
660 665 670

Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr
675 680 685

Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His
690 695 700

Cys Ile
705

<210> 37
<211> 705
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> protein dung hợp

<400> 37

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu

385 390 395 400

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
580 585 590

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys
595 600 605

Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp
610 615 620

Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala
625 630 635 640

Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr
645 650 655

Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val
660 665 670

Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly
675 680 685

Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys
690 695 700

Ile
705

<210> 38
<211> 20
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cầu nối

<400> 38

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser
20

<210> 39
<211> 25
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cầu nối

<400> 39

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
20 25

<210> 40
<211> 719
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> protein dung hợp

<400> 40

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala

515 520 525

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

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

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

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
580 585 590

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala
595 600 605

Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu
610 615 620

His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val
625 630 635 640

Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro
645 650 655

Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu
660 665 670

His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala
675 680 685

Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser
690 695 700

Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
705 710 715

<210> 41
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cầu nối

<400> 41

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
20 25 30

<210> 42
<211> 35
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cầu nối

<400> 42

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Ser
35

<210> 43
<211> 40
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cầu nối

<400> 43

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
35 40

<210> 44
<211> 45
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cầu nối

<400> 44

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
35 40 45

<210> 45
<211> 50
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cầu nối

<400> 45

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser
50

<210> 46
<211> 55
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cầu nối

<400> 46

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
50 55

<210> 47
<211> 60
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cầu nối

<400> 47

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
50 55 60

<210> 48
<211> 719

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> protein dung hợp

<400> 48

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

485 490 495

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

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

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

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

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

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
580 585 590

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala
595 600 605

Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu
610 615 620

His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val
625 630 635 640

Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro
645 650 655

Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu
660 665 670

His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala
675 680 685

Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser
690 695 700

Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
705 710 715

<210> 49
<211> 65
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cầu nối

<400> 49

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
50 55 60

Ser

65

<210> 50
<211> 70
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cầu nối

<400> 50

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
50 55 60

Ser Gly Gly Gly Gly Ser
65 70

<210> 51
<211> 75
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cầu nối

<400> 51

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
50 55 60

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
65 70 75

<210> 52
<211> 80
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cầu nối

<400> 52

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

50 55 60

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
65 70 75 80

<210> 53
<211> 85
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cầu nối

<400> 53

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
50 55 60

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
65 70 75 80

Gly Gly Gly Gly Ser
85

<210> 54
<211> 90

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cầu nối

<400> 54

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
50 55 60

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
65 70 75 80

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
85 90

<210> 55
<211> 739
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> protein dung hợp

<400> 55

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu

1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
580 585 590

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
595 600 605

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
610 615 620

Gly Gly Ser Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg
625 630 635 640

Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp
645 650 655

Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile
660 665 670

Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile
675 680 685

Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys

690 695 700

Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp
705 710 715 720

Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys
725 730 735

His Cys Ile

<210> 56
<211> 717
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> protein dung hợp

<400> 56

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp

245 250 255

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala
580 585 590

Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Arg Asn
595 600 605

Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr
610 615 620

Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser
625 630 635 640

Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln
645 650 655

Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg
660 665 670

Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr
675 680 685

Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln
690 695 700

Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
705 710 715

<210> 57
<211> 719
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> protein dung hợp

<400> 57

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala

515 520 525

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

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

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

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
580 585 590

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala
595 600 605

Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu
610 615 620

His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val
625 630 635 640

Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro
645 650 655

Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu
660 665 670

His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala
675 680 685

Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser
690 695 700

Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
705 710 715

<210> 58
<211> 719
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> protein dung hợp

<400> 58

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

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

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

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

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

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

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu

100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
580 585 590

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala
595 600 605

Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu
610 615 620

His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val
625 630 635 640

Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro
645 650 655

Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu
660 665 670

His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala
675 680 685

Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser
690 695 700

Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
705 710 715

<210> 59
<211> 717
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> protein dung hợp

<400> 59

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro

370 375 380

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala
580 585 590

Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Prc Ala Pro Ala Arg Asn
595 600 605

Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr
610 615 620

Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser
625 630 635 640

Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln
645 650 655

Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg
660 665 670

Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr
675 680 685

Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln
690 695 700

Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
705 710 715

<210> 60
<211> 739
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> protein dung hợp

<400> 60

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
580 585 590

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
595 600 605

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
610 615 620

Gly Gly Ser Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg
625 630 635 640

Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp

645 650 655

Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile
660 665 670

Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile
675 680 685

Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys
690 695 700

Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp
705 710 715 720

Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys
725 730 735

His Cys Ile

<210> 61
<211> 95
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cầu nối

<400> 61

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
50 55 60

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
65 70 75 80

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
85 90 95

<210> 62
<211> 100
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cầu nối

<400> 62

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
50 55 60

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
65 70 75 80

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
85 90 95

Gly Gly Gly Ser
100

<210> 63
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cầu nối

<400> 63

Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys
1 5 10

<210> 64
<211> 719
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> protein dung hợp

<400> 64

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu

195 200 205

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
580 585 590

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala
595 600 605

Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu
610 615 620

His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val
625 630 635 640

Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro
645 650 655

Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu
660 665 670

His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala
675 680 685

Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Arg Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser
690 695 700

Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
705 710 715

<210> 65
<211> 719
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> protein dung hợp

<400> 65

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys
420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser

465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
580 585 590

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala
595 600 605

Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu
610 615 620

His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val
625 630 635 640

Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro
645 650 655

Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu
660 665 670

His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala
675 680 685

Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Trp Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser
690 695 700

Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
705 710 715

<210> 66
<211> 719
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> protein dung hợp

<400> 66

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Ser Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys

50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys
420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
580 585 590

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala
595 600 605

Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu
610 615 620

His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val
625 630 635 640

Ala Ala Pro Ala Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro
645 650 655

Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu
660 665 670

His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala
675 680 685

Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser
690 695 700

Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
705 710 715

<210> 67
<211> 719
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> protein dung hợp

<400> 67

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Ser Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg

325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys
420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
580 585 590

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala
595 600 605

Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu
610 615 620

His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val
625 630 635 640

Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro
645 650 655

Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu
660 665 670

His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala
675 680 685

Ser Tyr Asn Pro Met Ala Leu Ala Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser
690 695 700

Ala Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
705 710 715

<210> 68
<211> 719
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> protein dung hợp

<400> 68

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Ser Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys
420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
580 585 590

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala

595 600 605

Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu
610 615 620

His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val
625 630 635 640

Ala Ala Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro
645 650 655

Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu
660 665 670

His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala
675 680 685

Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ala Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser
690 695 700

Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
705 710 715

<210> 69
<211> 719
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> protein dung hợp

<400> 69

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Ser Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser

180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys
420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
580 585 590

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala
595 600 605

Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu
610 615 620

His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val
625 630 635 640

Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro
645 650 655

Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu
660 665 670

His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala
675 680 685

Ser Tyr Asn Pro Met Ala Leu Ala Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser
690 695 700

Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
705 710 715

<210> 70
<211> 719
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> protein dung hợp

<400> 70

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Ser Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys
420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His

450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
580 585 590

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala
595 600 605

Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu
610 615 620

His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val
625 630 635 640

Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro
645 650 655

Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Trp Ile Lys Thr Ser Leu
660 665 670

His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala
675 680 685

Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser
690 695 700

Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
705 710 715

<210> 71
<211> 719
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> protein dung hợp

<400> 71

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Ser Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu

35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys
420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
580 585 590

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala
595 600 605

Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu
610 615 620

His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Ala Val
625 630 635 640

Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro
645 650 655

Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu
660 665 670

His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala
675 680 685

Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser
690 695 700

Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
705 710 715

<210> 72

<211> 719
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> protein dung hợp

<400> 72

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Ser Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala

305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys
420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
580 585 590

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala
595 600 605

Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu
610 615 620

His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Ala Ala Asp Trp Val
625 630 635 640

Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro
645 650 655

Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu
660 665 670

His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala
675 680 685

Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser
690 695 700

Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
705 710 715

<210> 73
<211> 719
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> protein dung hợp

<400> 73

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Ser Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys
420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

580 585 590

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala
595 600 605

Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu
610 615 620

His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val
625 630 635 640

Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro
645 650 655

Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Ala Ile Lys Thr Ala Leu
660 665 670

His Ala Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala
675 680 685

Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser
690 695 700

Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
705 710 715

<210> 74
<211> 719
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> protein dung hợp

<400> 74

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Ser Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala

165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys
420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
580 585 590

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala
595 600 605

Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu
610 615 620

His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Ala Ala Asp Trp Val
625 630 635 640

Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro
645 650 655

Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Ala Ala Lys Thr Ser Leu
660 665 670

His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala
675 680 685

Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser
690 695 700

Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
705 710 715

<210> 75
<211> 719
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> protein dung hợp

<400> 75

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Ser Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys
420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys

435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
580 585 590

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala
595 600 605

Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu
610 615 620

His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Ala Ala Asp Ala Val
625 630 635 640

Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro
645 650 655

Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu
660 665 670

His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala
675 680 685

Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser
690 695 700

Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
705 710 715

<210> 76
<211> 2157
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> TRình tự mã hóa protein dung hợp

<400> 76
gacgcccaca agagcgaggt ggcccaccgg ttcaaggacc tgggcgagga gaacttcaag 60

gccctggtgc tgatcgcctt cgcccagtac ctgcagcagt ccccccttcga ggaccacgtg 120

aagctggtga acgaggtgac cgagttcgcc aagacctgcg tggccgacga gagcgccgag 180

aactgcgaca agagcctgca caccctgttc ggcgacaagc tgtgcaccgt ggccaccctg 240

cgggagacct acggcgagat ggccgactgc tgcgccaagc aggagcccga gcggaacgag 300

tgcttcctgc agcacaagga cgacaacccc aacctgcccc ggctggtgcg gcccgaggtg 360

gacgtgatgt gcaccgcctt ccacgacaac gaggagacct tcctgaagaa gtacctgtac 420

gagatcgccc ggcggcaccc ctacttctac gcccccgagc tgctgttctt cgccaagcgg 480

tacaaggccg ccttcaccga gtgctgccag gccgccgaca aggccgcctg cctgctgccc 540

aagctggacg agctgcggga cgagggcaag gccagcagcg ccaagcagcg gctgaagtgc 600

gccagcctgc agaagttcgg cgagcgggcc ttcaaggcct gggccgtggc ccggctgagc 660

cagcggttcc ccaaggccga gttcgccgag gtgagcaagc tggtgaccga cctgaccaag 720

gtgcacaccg agtgctgcca cggcgacctg ctggagtgcg ccgacgaccg ggccgacctg 780

gccaagtaca tctgcgagaa ccaggacagc atcagcagca agctgaagga gtgctgcgag 840

aagcccctgc tggagaagag ccactgcatc gccgaggtgg agaacgacga gatgcccgcc 900

gacctgccca gcctggccgc cgacttcgtg gagagcaagg acgtgtgcaa gaactacgcc 960

gaggccaagg acgtgttcct gggcatgttc ctgtacgagt acgcccggcg gcaccccgac 1020

tacagcgtgg tgctgctgct gcggctggcc aagacctacg agaccaccct ggagaagtgc 1080

tgcgccgccg ccgaccccca cgagtgctac gccaaggtgt tcgacgagtt caagcccctg 1140

gtggaggagc cccagaacct gatcaagcag aactgcgagc tgttcgagca gctgggcgag 1200

tacaagttcc agaacgccct gctggtgcgg tacaccaaga aggtgccccа ggtgagcacc 1260

cccaccctgg tggaggtgag ccggaacctg ggcaaggtgg gcagcaagtg ctgcaagcac 1320

cccgaggcca agcggatgcc ctgcgccgag gactacctga gcgtggtgct gaaccagctg 1380

tgcgtgctgc acgagaagac ccccgtgagc gaccgggtga ccaagtgctg caccgagagc 1440

ctggtgaacc ggcggccctg cttcagcgcc ctggaggtgg acgagaccta cgtgcccaag 1500

gagttcaacg ccgagacctt caccttccac gccgacatct gcaccctgag cgagaaggag 1560

cggcagatca agaagcagac cgccctggtg gagctggtga agcacaagcc caaggccacc 1620

aaggagcagc tgaaggccgt gatggacgac ttcgccgcct tcgtggagaa gtgctgcaag 1680

gccgacgaca aggagacctg cttcgccgag gagggcaaga agctggtggc cgccagccag 1740

gccgccctgg gcctgggcag cggcggcggc ggcagcggcg gcggcggatc tggtggaggt 1800

ggcagtggag gaggggatc cgctcgcaac ggtgaccact gccctctggg tcctggtcgc 1860

tgctgccgcc tgcacaccgt tcgcgcttct ctggaagacc tgggttgggc tgactgggtt 1920

ctgtctcctc gcgaagttca ggttaccatg tgcatcggtg cttgcccttc tcagttccgc 1980

gctgctaaca tgcacgctca gatcaaaacc tctctgcacc gcctgaaacc tgacaccgtt 2040

cctgctcctt gctgcgttcc tgcttcttac aaccctatgg ttctgatcca gaaaaccgac 2100

accggtgttt ctctgcagac ctacgacgac ctgctggcta aagactgcca ctgcatc 2157

<210> 77
<211> 2133
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự mã hóa protein dung hợp

<400> 77
gatgctcata agtccgaagt cgcccacaga ttcaaggacc tcggagaaga aaattttaag 60

gccctcgtgc ttatcgcctt cgcccaatac ctccagcagt ccccgttcga ggaccacgtg 120

aagctcgtga acgaagtgac cgagtttgcc aagacttgtg tggcggatga atccgccgag 180

aactgcgaca agagcctcca cacgctgttc ggcgacaagc tgtgcaccgt cgccacgctg 240

agagaaactt acggagagat ggccgactgc tgcgcaaagc aggagccgga acggaacgaa 300

tgcttcctgc aacataagga cgataaccct aacttgcctc gcctggtccg ccctgaggtc 360

gacgtgatgt gcaccgcgtt ccacgacaac gaggaaacct ttcttaagaa gtacctgtac 420

gagattgcgc ggaggcaccc ttatttctac gcccccgaac tgttgttctt cgccaagcgg 480

tacaaggctg cctttaccga atgctgccag gccgccgata aggcggcttg cctgctgccg 540

aagctcgacg agttgcgcga tgaggggaag gcgtcctccg ctaagcagcg gctgaaatgt 600

gcgagcctcc agaagttcgg ggagcgcgcc ttcaaggcct gggccgtggc gcgcctgtct 660

caacggttcc cgaaggccga gttcgccgaa gtgtcgaagc tggtcaccga cctgacgaaa 720

gtgcacaccg aatgttgtca cggcgatctg ctggaatgcg ccgatgacag agccgatttg 780

gccaagtaca tctgcgaaaa ccaggacagc atttcgtcaa agctgaagga atgctgcgaa 840

aagcccttgc tggaaaagtc ccactgcatc gcggaagtgg agaacgacga gatgcccgcc 900

gacctcccgt ccctggccgc cgatttcgtg gagtcgaagg atgtgtgcaa gaactacgca 960

gaagccaagg acgtgttcct gggaatgttt ctgtatgagt acgcccgccg ccacccggac 1020

tactcggtcg tgctcctgct gcgactggca aagacctacg aaaccactct ggagaagtgc 1080

tgcgccgccg cggacccgca cgagtgctac gcaaaggtgt tcgacgagtt caagccactt 1140

gtcgaggagc ctcagaacct gatcaagcag aactgcgaac tgttcgagca gctgggagag 1200

tacaaattcc agaacgcgct tctcgtgcgc tacaccaaga aggtccccca ggtgtccact 1260

ccgaccctgg tggaagtgtc caggaacctg ggaaaggtcg gctccaagtg ttgcaagcat 1320

cccgaggcta agcgcatgcc ctgcgccgag gactacttgt ccgtggtgct gaatcagctg 1380

tgcgtgctcc atgaaaagac cccagtgtcc gacagagtga ccaagtgctg taccgaatcg 1440

ctcgtgaacc ggcggccgtg cttttccgca ctggaggtgg acgaaaccta cgtgccgaag 1500

gagttcaacg cagaaacctt cactttccac gccgacatct gcactctgtc cgagaaggag 1560

cggcagatta agaagcagac tgccctggtg gagcttgtga aacacaagcc taaggccacc 1620

aaagagcagc tgaaggccgt catggatgat ttcgcggcct tcgtggaaaa gtgttgtaaa 1680

gcggacgaca aggagacttg cttcgccgaa gaaggaaaga agctcgtggc agcgtcacag 1740

gccgctctgg gcctcgctag cggtggaggg ggcagcggtg gtggaggatc cggtaccgcg 1800

cgcaacgggg accactgtcc gctcgggccc gggcgttgct gccgtctgca cacggtccgc 1860

gcgtcgctgg aagacctggg ctgggccgat tgggtgctgt cgccacggga ggtgcaagtg 1920

accatgtgca tcggcgcgtg cccgagccag ttccgggcgg caaacatgca cgcgcagatc 1980

aagacgagcc tgcaccgcct gaagcccgac acggtgccag cgccctgctg cgtgcccgcc 2040

agctacaatc ccatggtgct cattcaaaag accgacaccg gggtgtcgct ccagacctat 2100

gatgacttgt tagccaaaga ctgccactgc ata 2133

<210> 78
<211> 2223
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự mã hóa protein dung hợp

<400> 78
gatgctcata agtccgaagt cgcccacaga ttcaaggacc tcggagaaga aaattttaag 60

gccctcgtgc ttatcgcctt cgcccaatac ctccagcagt ccccgttcga ggaccacgtg 120

aagctcgtga acgaagtgac cgagtttgcc aagacttgtg tggcggatga atccgccgag 180

aactgcgaca agagcctcca cacgctgttc ggcgacaagc tgtgcaccgt cgccacgctg 240

agagaaactt acggagagat ggccgactgc tgcgcaaagc aggagccgga acggaacgaa 300

tgcttcctgc aacataagga cgataaccct aacttgcctc gcctggtccg ccctgaggtc 360

gacgtgatgt gcaccgcgtt ccacgacaac gaggaaacct ttcttaagaa gtacctgtac 420

gagattgcgc ggaggcaccc ttatttctac gcccccgaac tgttgttctt cgccaagcgg 480

tacaaggctg cctttaccga atgctgccag gccgccgata aggcggcttg cctgctgccg 540

aagctcgacg agttgcgcga tgaggggaag gcgtcctccg ctaagcagcg gctgaaatgt 600

gcgagcctcc agaagttcgg ggagcgcgcc ttcaaggcct gggccgtggc gcgcctgtct 660

caacggttcc cgaaggccga gttcgccgaa gtgtcgaagc tggtcaccga cctgacgaaa 720

gtgcacaccg aatgttgtca cggcgatctg ctggaatgcg ccgatgacag agccgatttg 780

gccaagtaca tctgcgaaaa ccaggacagc atttcgtcaa agctgaagga atgctgcgaa 840

aagcccttgc tggaaaagtc ccactgcatc gcggaagtgg agaacgacga gatgcccgcc 900

gacctcccgt ccctggccgc cgatttcgtg gagtcgaagg atgtgtgcaa gaactacgca 960

gaagccaagg acgtgttcct gggaatgttt ctgtatgagt acgcccgccg ccacccggac 1020

tactcggtcg tgctcctgct gcgactggca aagacctacg aaaccactct ggagaagtgc 1080

tgcgccgccg cggacccgca cgagtgctac gcaaaggtgt tcgacgagtt caagccactt 1140

gtcgaggagc ctcagaacct gatcaagcag aactgcgaac tgttcgagca gctgggagag 1200

tacaaattcc agaacgcgct tctcgtgcgc tacaccaaga aggtccccca ggtgtccact 1260

ccgaccctgg tggaagtgtc caggaacctg ggaaaggtcg gctccaagtg ttgcaagcat 1320

cccgaggcta agcgcatgcc ctgcgccgag gactacttgt ccgtggtgct gaatcagctg 1380

tgcgtgctcc atgaaaagac cccagtgtcc gacagagtga ccaagtgctg taccgaatcg 1440

ctcgtgaacc ggcggccgtg cttttccgca ctggaggtgg acgaaaccta cgtgccgaag 1500

gagttcaacg cagaaacctt cactttccac gccgacatct gcactctgtc cgagaaggag 1560

cggcagatta agaagcagac tgccctggtg gagcttgtga aacacaagcc taaggccacc 1620

aaagagcagc tgaaggccgt catggatgat ttcgcggcct tcgtggaaaa gtgttgtaaa 1680

gcggacgaca aggagacttg cttcgccgaa gaaggaaaga agctcgtggc agcgtcacag 1740

gccgctctgg gcctcgctag cggaggtggc ggatcaggtg gcggaggtag cggtggaggc 1800

ggctctggcg gaggtggatc aggcggagga ggttccggtg gaggaggctc aggaggagga 1860

ggaagtggag gaggggatc cggtaccgcg cgcaacgggg accactgtcc gctcgggccc 1920

gggcgttgct gccgtctgca cacggtccgc gcgtcgctgg aagacctggg ctgggccgat 1980

tgggtgctgt cgccacggga ggtgcaagtg accatgtgca tcggcgcgtg cccgagccag 2040

ttccgggcgg caaacatgca cgcgcagatc aagacgagcc tgcaccgcct gaagcccgac 2100

acggtgccag cgccctgctg cgtgcccgcc agctacaatc ccatggtgct cattcaaaag 2160

accgacaccg gggtgtcgct ccagacctat gatgacttgt tagccaaaga ctgccactgc 2220

ata 2223

<210> 79
<211> 2133
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự mã hóa protein dung hợp

<400> 79
gatgctcata agtccgaagt cgcccacaga ttcaaggacc tcggagaaga aaattttaag 60

gccctcgtgc ttatcgcctt cgcccaatac ctccagcagt ccccgttcga ggaccacgtg 120

aagctcgtga acgaagtgac cgagtttgcc aagacttgtg tggcggatga atccgccgag 180

aactgcgaca agagcctcca cacgctgttc ggcgacaagc tgtgcaccgt cgccacgctg 240

agagaaactt acggagagat ggccgactgc tgcgcaaagc aggagccgga acggaacgaa 300

tgcttcctgc aacataagga cgataaccct aacttgcctc gcctggtccg ccctgaggtc 360

gacgtgatgt gcaccgcgtt ccacgacaac gaggaaacct ttcttaagaa gtacctgtac 420

gagattgcgc ggaggcaccc ttatttctac gcccccgaac tgttgttctt cgccaagcgg 480

tacaaggctg cctttaccga atgctgccag gccgccgata aggcggcttg cctgctgccg 540

aagctcgacg agttgcgcga tgaggggaag gcgtcctccg ctaagcagcg gctgaaatgt 600

gcgagcctcc agaagttcgg ggagcgcgcc ttcaaggcct gggccgtggc gcgcctgtct 660

caacggttcc cgaaggccga gttcgccgaa gtgtcgaagc tggtcaccga cctgacgaaa 720

gtgcacaccg aatgttgtca cggcgatctg ctggaatgcg ccgatgacag agccgatttg 780

gccaagtaca tctgcgaaaa ccaggacagc atttcgtcaa agctgaagga atgctgcgaa 840

aagcccttgc tggaaaagtc ccactgcatc gcggaagtgg agaacgacga gatgcccgcc 900

gacctcccgt ccctggccgc cgatttcgtg gagtcgaagg atgtgtgcaa gaactacgca 960

gaagccaagg acgtgttcct gggaatgttt ctgtatgagt acgcccgccg ccacccggac 1020

tactcggtcg tgctcctgct gcgactggca aagacctacg aaaccactct ggagaagtgc 1080

tgcgccgccg cggacccgca cgagtgctac gcaaaggtgt tcgacgagtt caagccactt 1140

gtcgaggagc ctcagaacct gatcaagcag aactgcgaac tgttcgagca gctgggagag 1200

tacaaattcc agaacgcgct tctcgtgcgc tacaccaaga aggtccccca ggtgtccact 1260

ccgaccctgg tggaagtgtc caggaacctg ggaaaggtcg gctccaagtg ttgcaagcat 1320

cccgaggcta agcgcatgcc ctgcgccgag gactacttgt ccgtggtgct gaatcagctg 1380

tgcgtgctcc atgaaaagac cccagtgtcc gacagagtga ccaagtgctg taccgaatcg 1440

ctcgtgaacc ggcggccgtg cttttccgca ctggaggtgg acgaaaccta cgtgccgaag 1500

gagttcaacg cagaaacctt cactttccac gccgacatct gcactctgtc cgagaaggag 1560

cggcagatta agaagcagac tgccctggtg gagcttgtga aacacaagcc taaggccacc 1620

aaagagcagc tgaaggccgt catggatgat ttcgcggcct tcgtggaaaa gtgttgtaaa 1680

gcggacgaca aggagacttg cttcgccgaa gaaggaaaga agctcgtggc agcgtcacag 1740

gccgctctgg gcctcgctag cgcacctgcc cccgctccag ctcctgcacc aggtaccgcg 1800

cgcaacgggg accactgtcc gctcgggccc gggcgttgct gccgtctgca cacggtccgc 1860

gcgtcgctgg aagacctggg ctgggccgat tgggtgctgt cgccacggga ggtgcaagtg 1920

accatgtgca tcggcgcgtg cccgagccag ttccgggcgg caaacatgca cgcgcagatc 1980

aagacgagcc tgcaccgcct gaagcccgac acggtgccag cgccctgctg cgtgcccgcc 2040

agctacaatc ccatggtgct cattcaaaag accgacaccg gggtgtcgct ccagacctat 2100

gatgacttgt tagccaaaga ctgccactgc ata 2133

<210> 80
<211> 2163
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự mã hóa protein dung hợp

<400> 80
gatgctcata agtccgaagt cgcccacaga ttcaaggacc tcggagaaga aaattttaag 60

gccctcgtgc ttatcgcctt cgcccaatac ctccagcagt ccccgttcga ggaccacgtg 120

aagctcgtga acgaagtgac cgagtttgcc aagacttgtg tggcggatga atccgccgag 180

aactgcgaca agagcctcca cacgctgttc ggcgacaagc tgtgcaccgt cgccacgctg 240

agagaaactt acggagagat ggccgactgc tgcgcaaagc aggagccgga acggaacgaa 300

tgcttcctgc aacataagga cgataaccct aacttgcctc gcctggtccg ccctgaggtc 360

gacgtgatgt gcaccgcgtt ccacgacaac gaggaaacct ttcttaagaa gtacctgtac 420

gagattgcgc ggaggcaccc ttatttctac gcccccgaac tgttgttctt cgccaagcgg 480

tacaaggctg cctttaccga atgctgccag gccgccgata aggcggcttg cctgctgccg 540

aagctcgacg agttgcgcga tgaggggaag gcgtcctccg ctaagcagcg gctgaaatgt 600

gcgagcctcc agaagttcgg ggagcgcgcc ttcaaggcct gggccgtggc gcgcctgtct 660

caacggttcc cgaaggccga gttcgccgaa gtgtcgaagc tggtcaccga cctgacgaaa 720

gtgcacaccg aatgttgtca cggcgatctg ctggaatgcg ccgatgacag agccgatttg 780

gccaagtaca tctgcgaaaa ccaggacagc atttcgtcaa agctgaagga atgctgcgaa 840

aagcccttgc tggaaaagtc ccactgcatc gcggaagtgg agaacgacga gatgcccgcc 900

gacctcccgt ccctggccgc cgatttcgtg gagtcgaagg atgtgtgcaa gaactacgca 960

gaagccaagg acgtgttcct gcgaatgttt ctgtatgagt acgcccgccg ccacccggac 1020

tactcggtcg tgctcctgct gcgactggca aagacctacg aaaccactct ggagaagtgc 1080

tgcgccgccg cggacccgca cgagtgctac gcaaaggtgt tcgacgagtt caagccactt 1140

gtcgaggagc ctcagaacct gatcaagcag aactgcgaac tgttcgagca gctgggagag 1200

tacaaattcc agaacgcgct tctcgtgcgc tacaccaaga aggtccccca ggtgtccact 1260

ccgaccctgg tggaagtgtc caggaacctg ggaaaggtcg gctccaagtg ttgcaagcat 1320

cccgaggcta agcgcatgcc ctgcgccgag gactacttgt ccgtggtgct gaatcagctg 1380

tgcgtgctcc atgaaaagac cccagtgtcc gacagagtga ccaagtgctg taccgaatcg 1440

ctcgtgaacc ggcggccgtg cttttccgca ctggaggtgg acgaaaccta cgtgccgaag 1500

gagttcaacg cagaaacctt cactttccac gccgacatct gcactctgtc cgagaaggag 1560

cggcagatta agaagcagac tgccctggtg gagcttgtga aacacaagcc taaggccacc 1620

aaagagcagc tgaaggccgt catggatgat ttcgcggcct tcgtggaaaa gtgttgtaaa 1680

gcggacgaca aggagacttg cttcgccgaa gaaggaaaga agctcgtggc agcgtcacag 1740

gccgctctgg gcctcgctag cgcacctgcc cccgctccag cacccgcccc agcccctgct 1800

cccgcaccag ctcctgcacc aggtaccgct cgcaacggtg accactgccc tctgggtcct 1860

ggtcgctgct gccgcctgca caccgttcgc gcttctctgg aagacctggg ttgggctgac 1920

tgggttctgt ctcctcgcga agttcaggtt accatgtgca tcggtgcttg cccttctcag 1980

ttccgcgctg ctaacatgca cgctcagatc aaaacctctc tgcaccgcct gaaacctgac 2040

accgttcctg ctccttgctg cgttcctgct tcttacaacc ctatggttct gatccagaaa 2100

accgacaccg gtgtttctct gcagacctac gacgacctgc tggctaaaga ctgccactgc 2160

atc 2163

<210> 81
<211> 2223
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự mã hóa protein dung hợp

<400> 81
gatgctcata agtccgaagt cgcccacaga ttcaaggacc tcggagaaga aaattttaag 60

gccctcgtgc ttatcgcctt cgcccaatac ctccagcagt ccccgttcga ggaccacgtg 120

aagctcgtga acgaagtgac cgagtttgcc aagacttgtg tggcggatga atccgccgag 180

aactgcgaca agagcctcca cacgctgttc ggcgacaagc tgtgcaccgt cgccacgctg 240

agagaaactt acggagagat ggccgactgc tgcgcaaagc aggagccgga acggaacgaa 300

tgcttcctgc aacataagga cgataaccct aacttgcctc gcctggtccg ccctgaggtc 360

gacgtgatgt gcaccgcgtt ccacgacaac gaggaaacct ttcttaagaa gtacctgtac 420

gagattgcgc ggaggcaccc ttatttctac gcccccgaac tgttgttctt cgccaagcgg 480

tacaaggctg cctttaccga atgctgccag gccgccgata aggcggcttg cctgctgccg 540

aagctcgacg agttgcgcga tgaggggaag gcgtcctccg ctaagcagcg gctgaaatgt 600

gcgagcctcc agaagttcgg ggagcgcgcc ttcaaggcct gggccgtggc gcgcctgtct 660

caacggttcc cgaaggccga gttcgccgaa gtgtcgaagc tggtcaccga cctgacgaaa 720

gtgcacaccg aatgttgtca cggcgatctg ctggaatgcg ccgatgacag agccgatttg 780

gccaagtaca tctgcgaaaa ccaggacagc atttcgtcaa agctgaagga atgctgcgaa 840

aagcccttgc tggaaaagtc ccactgcatc gcggaagtgg agaacgacga gatgcccgcc 900

gacctcccgt ccctggccgc cgatttcgtg gagtcgaagg atgtgtgcaa gaactacgca 960

gaagccaagg acgtgttcct gggaatgttt ctgtatgagt acgcccgccg ccacccggac 1020

tactcggtcg tgctcctgct gcgactggca aagacctacg aaaccactct ggagaagtgc 1080

tgcgccgccg cggacccgca cgagtgctac gcaaaggtgt tcgacgagtt caagccactt 1140

gtcgaggagc ctcagaacct gatcaagcag aactgcgaac tgttcgagca gctgggagag 1200

tacaaattcc agaacgcgct tctcgtgcgc tacaccaaga aggtccccca ggtgtccact 1260

ccgaccctgg tggaagtgtc caggaacctg ggaaaggtcg gctccaagtg ttgcaagcat 1320

cccgaggcta agcgcatgcc ctgcgccgag gactacttgt ccgtggtgct gaatcagctg 1380

tgcgtgctcc atgaaaagac cccagtgtcc gacagagtga ccaagtgctg taccgaatcg 1440

ctcgtgaacc ggcggccgtg cttttccgca ctggaggtgg acgaaaccta cgtgccgaag 1500

gagttcaacg cagaaacctt cactttccac gccgacatct gcactctgtc cgagaaggag 1560

cggcagatta agaagcagac tgccctggtg gagcttgtga aacacaagcc taaggccacc 1620

aaagagcagc tgaaggccgt catggatgat ttcgcggcct tcgtggaaaa gtgttgtaaa 1680

gcggacgaca aggagacttg cttcgccgaa gaaggaaaga agctcgtggc agcgtcacag 1740

gccgctctgg gcctcgctag cgcacctgcc cccgctccag ccccagctcc tgcacctgct 1800

ccagcaccag ctcctgcacc agctccagcc cctgcacctg cacccgctcc agccccagct 1860

cctgcacctg ctccagcacc aggtaccgcg cgcaacgggg accactgtcc gctcgggccc 1920

gggcgttgct gccgtctgca cacggtccgc gcgtcgctgg aagacctggg ctgggccgat 1980

tgggtgctgt cgccacggga ggtgcaagtg accatgtgca tcggcgcgtg cccgagccag 2040

ttccgggcgg caaacatgca cgcgcagatc aagacgagcc tgcaccgcct gaagcccgac 2100

acggtgccag cgccctgctg cgtgcccgcc agctacaatc ccatggtgct cattcaaaag 2160

accgacaccg gggtgtcgct ccagacctat gatgacttgt tagccaaaga ctgccactgc 2220

ata 2223

<210> 82
<211> 2163
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự mã hóa protein dung hợp

<400> 82
gatgctcata agtccgaagt cgcccacaga ttcaaggacc tcggagaaga aaattttaag 60

gccctcgtgc ttatcgcctt cgcccaatac ctccagcagt ccccgttcga ggaccacgtg 120

aagctcgtga acgaagtgac cgagtttgcc aagacttgtg tggcggatga atccgccgag 180

aactgcgaca agagcctcca cacgctgttc ggcgacaagc tgtgcaccgt cgccacgctg 240

agagaaactt acggagagat ggccgactgc tgcgcaaagc aggagccgga acggaacgaa 300

tgcttcctgc aacataagga cgataaccct aacttgcctc gcctggtccg ccctgaggtc 360

gacgtgatgt gcaccgcgtt ccacgacaac gaggaaacct ttcttaagaa gtacctgtac 420

gagattgcgc ggaggcaccc ttatttctac gcccccgaac tgttgttctt cgccaagcgg 480

tacaaggctg cctttaccga atgctgccag gccgccgata aggcggcttg cctgctgccg 540

aagctcgacg agttgcgcga tgaggggaag gcgtcctccg ctaagcagcg gctgaaatgt 600

gcgagcctcc agaagttcgg ggagcgcgcc ttcaaggcct gggccgtggc gcgcctgtct 660

caacggttcc cgaaggccga gttcgccgaa gtgtcgaagc tggtcaccga cctgacgaaa 720

gtgcacaccg aatgttgtca cggcgatctg ctggaatgcg ccgatgacag agccgatttg 780

gccaagtaca tctgcgaaaa ccaggacagc atttcgtcaa agctgaagga atgctgcgaa 840

aagcccttgc tggaaaagtc ccactgcatc gcggaagtgg agaacgacga gatgcccgcc 900

gacctcccgt ccctggccgc cgatttcgtg gagtcgaagg atgtgtgcaa gaactacgca 960

gaagccaagg acgtgttcct gggaatgttt ctgtatgagt acgcccgccg ccacccggac 1020

tactcggtcg tgctcctgct gcgactggca aagacctacg aaaccactct ggagaagtgc 1080

tgcgccgccg cggacccgca cgagtgctac gcaaaggtgt tcgacgagtt caagccactt 1140

gtcgaggagc ctcagaacct gatcaagcag aactgcgaac tgttcgagca gctgggagag 1200

tacaaattcc agaacgcgct tctcgtgcgc tacaccaaga aggtccccca ggtgtccact 1260

ccgaccctgg tggaagtgtc caggaacctg ggaaaggtcg gctccaagtg ttgcaagcat 1320

cccgaggcta agcgcatgcc ctgcgccgag gactacttgt ccgtggtgct gaatcagctg 1380

tgcgtgctcc atgaaaagac cccagtgtcc gacagagtga ccaagtgctg taccgaatcg 1440

ctcgtgaacc ggcggccgtg cttttccgca ctggaggtgg acgaaaccta cgtgccgaag 1500

gagttcaacg cagaaacctt cactttccac gccgacatct gcactctgtc cgagaaggag 1560

cggcagatta agaagcagac tgccctggtg gagcttgtga aacacaagcc taaggccacc 1620

aaagagcagc tgaaggccgt catggatgat ttcgcggcct tcgtggaaaa gtgttgtaaa 1680

gcggacgaca aggagacttg cttcgccgaa gaaggaaaga agctcgtggc agcgtcacag 1740

gccgctctgg gcctcgctag cgaagcagca gccaaagaag cagccgcaaa agaagcagcc 1800

gctaaggagg ccgcagcaaa gggtaccgcg cgcaacgggg accactgtcc gctcgggccc 1860

gggcgttgct gccgtctgca cacggtccgc gcgtcgctgg aagacctggg ctgggccgat 1920

tgggtgctgt cgccacggga ggtgcaagtg accatgtgca tcggcgcgtg cccgagccag 1980

ttccgggcgg caaacatgca cgcgcagatc aagacgagcc tgcaccgcct gaagcccgac 2040

acggtgccag cgccctgctg cgtgcccgcc agctacaatc ccatggtgct cattcaaaag 2100

accgacaccg gggtgtcgct ccagacctat gatgacttgt tagccaaaga ctgccactgc 2160

ata 2163

<210> 83
<211> 2157
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự mã hóa protein dung hợp

<400> 83
gacgcccaca agagcgaggt ggcccaccgg ttcaaggacc tgggcgagga gaacttcaag 60

gccctggtgc tgatcgcctt cgcccagtac ctgcagcagt ccccccttcga ggaccacgtg 120

aagctggtga acgaggtgac cgagttcgcc aagacctgcg tggccgacga gagcgccgag 180

aactgcgaca agagcctgca caccctgttc ggcgacaagc tgtgcaccgt ggccaccctg 240

cgggagacct acggcgagat ggccgactgc tgcgccaagc aggagcccga gcggaacgag 300

tgcttcctgc agcacaagga cgacaacccc aacctgcccc ggctggtgcg gcccgaggtg 360

gacgtgatgt gcaccgcctt ccacgacaac gaggagacct tcctgaagaa gtacctgtac 420

gagatcgccc ggcggcaccc ctacttctac gcccccgagc tgctgttctt cgccaagcgg 480

tacaaggccg ccttcaccga gtgctgccag gccgccgaca aggccgcctg cctgctgccc 540

aagctggacg agctgcggga cgagggcaag gccagcagcg ccaagcagcg gctgaagtgc 600

gccagcctgc agaagttcgg cgagcgggcc ttcaaggcct gggccgtggc ccggctgagc 660

cagcggttcc ccaaggccga gttcgccgag gtgagcaagc tggtgaccga cctgaccaag 720

gtgcacaccg agtgctgcca cggcgacctg ctggagtgcg ccgacgaccg ggccgacctg 780

gccaagtaca tctgcgagaa ccaggacagc atcagcagca agctgaagga gtgctgcgag 840

aagcccctgc tggagaagag ccactgcatc gccgaggtgg agaacgacga gatgcccgcc 900

gacctgccca gcctggccgc cgacttcgtg gagagcaagg acgtgtgcaa gaactacgcc 960

gaggccaagg acgtgttcct gggcatgttc ctgtacgagt acgcccggcg gcaccccgac 1020

tacagcgtgg tgctgctgct gcggctggcc aagacctacg agaccaccct ggagaagtgc 1080

tgcgccgccg ccgaccccca cgagtgctac gccaaggtgt tcgacgagtt caagcccctg 1140

gtggaggagc cccagaacct gatcaagcag aactgcgagc tgttcgagca gctgggcgag 1200

tacaagttcc agaacgccct gctggtgcgg tacaccaaga aggtgcccca ggtgagcacc 1260

cccaccctgg tggaggtgag ccggaacctg ggcaaggtgg gcagcaagtg ctgcaagcac 1320

cccgaggcca agcggatgcc ctgcgccgag gactacctga gcgtggtgct gaaccagctg 1380

tgcgtgctgc acgagaagac ccccgtgagc gaccgggtga ccaagtgctg caccgagagc 1440

ctggtgaacc ggcggccctg cttcagcgcc ctggaggtgg acgagaccta cgtgcccaag 1500

gagttcaacg ccgagacctt caccttccac gccgacatct gcaccctgag cgagaaggag 1560

cggcagatca agaagcagac cgccctggtg gagctggtga agcacaagcc caaggccacc 1620

aaggagcagc tgaaggccgt gatggacgac ttcgccgcct tcgtggagaa gtgctgcaag 1680

gccgacgaca aggagacctg cttcgccgag gagggcaaga agctggtggc cgccagccag 1740

gccgccctgg gcctgggcag cggcggcggc ggcagcggcg gcggcggatc tggtggaggt 1800

ggcagtggag gaggggatc cgcgcgcaac ggggaccact gtccgctcgg gcccgggcgt 1860

tgctgccgtc tgcacacggt ccgcgcgtcg ctggaagacc tgggctgggc cgattgggtg 1920

ctgtcgccac gggaggtgca agtgaccatg tgcatcggcg cgtgcccgag ccagttccgg 1980

gcggcaaaca tgcacgcgca gatcaagacg agcctgcacc gcctgaagcc cgacacggtg 2040

ccagcgccct gctgcgtgcc cgccagctac aatcccatgg tgctcattca aaagaccgac 2100

accggggtgt cgctccagac ctatgatgac ttgttagcca aagactgcca ctgcata 2157

<210> 84
<211> 2217
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự mã hóa protein dung hợp

<400> 84
gatgcacaca agagtgaggt tgctcatcgg tttaaagatt tgggagaaga aaatttcaaa 60

gccttggtgt tgattgcctt tgctcagtat cttcagcagg ccccatttga agatcatgta 120

aaattagtga atgaagtaac tgaatttgca aaaacatgtg ttgctgatga gtcagctgaa 180

aattgtgaca aatcacttca taccctttt ggagacaaat tatgcacagt tgcaactctt 240

cgtgaaacct atggtgaaat ggctgactgc tgtgcaaaac aagaacctga gagaaatgaa 300

tgcttcttgc aacacaaaga tgacaaccca aacctccccc gattggtgag accagaggtt 360

gatgtgatgt gcactgcttt tcatgacaat gaagagacat ttttgaaaaa atacttatat 420

gaaattgcca gaagacatcc ttacttttat gccccggaac tccttttctt tgctaaaagg 480

tataaagctg cttttacaga atgttgccaa gctgctgata aagctgcctg cctgttgcca 540

aagctcgatg aacttcggga tgaagggaag gcttcgtctg ccaaacagag actcaagtgt 600

gccagtctcc aaaaatttgg agaaagagct ttcaaagcat gggcagtagc tcgcctgagc 660

cagagatttc ccaaagctga gtttgcagaa gtttccaagt tagtgacaga tcttaccaaa 720

gtccacacgg aatgctgcca tggagatctg cttgaatgtg ctgatgacag ggcggacctt 780

gccaagtata tctgtgaaaa tcaagattcg atctccagta aactgaagga atgctgtgaa 840

aaacctctgt tggaaaaatc ccactgcatt gccgaagtgg aaaatgatga gatgcctgct 900

gacttgcctt cattagctgc tgattttgtt gaaagtaagg atgtttgcaa aaactatgct 960

gaggcaaagg atgtcttcct gggcatgttt ttgtatgaat atgcaagaag gcatcctgat 1020

tactctgtcg tgctgctgct gagacttgcc aagacatatg aaaccactct agagaagtgc 1080

tgtgccgctg cagatcctca tgaatgctat gccaaagtgt tcgatgaatt taaacctctt 1140

gtggaagagc ctcagaattt aatcaaacaa aattgtgagc tttttgagca gcttggagag 1200

tacaaattcc agaatgcgct attagttcgt tacaccaaga aagtacccca agtgtcaact 1260

ccaactcttg tagaggtctc aagaaaccta ggaaaagtgg gcagcaaatg ttgtaaacat 1320

cctgaagcaa aaagaatgcc ctgtgcagaa gactatctat ccgtggtcct gaaccagtta 1380

tgtgtgttgc atgagaaaac gccagtaagt gacagagtca ccaaatgctg cacagaatcc 1440

ttggtgaaca ggcgaccatg cttttcagct ctggaagtcg atgaaacata cgttcccaaa 1500

gagtttaatg ctgaaacatt caccttccat gcagatatat gcacactttc tgagaaggag 1560

agacaaatca agaaacaaac tgcacttgtt gagctcgtga aacacaagcc caaggcaaca 1620

aaagagcaac tgaaagctgt tatggatgat ttcgcagctt ttgtagagaa gtgctgcaag 1680

gctgacgata aggagacctg ctttgccgag gagggtaaaa aacttgttgc tgcaagtcaa 1740

gctgccttag gcttaggcag cggcggcggc ggcagcggcg gcggcggatc tggtggaggt 1800

ggcagtggag gaggggggatc cggcggcggc ggcagcggcg gcggcggatc tggtggaggt 1860

ggcagtggag gaggggggatc cgcgcgcaac ggggaccact gtccgctcgg gcccgggcgt 1920

tgctgccgtc tgcacacggt ccgcgcgtcg ctggaagacc tgggctgggc cgattgggtg 1980

ctgtcgccac gggaggtgca agtgaccatg tgcatcggcg cgtgcccgag ccagttccgg 2040

gcggcaaaca tgcacgcgca gatcaagacg agcctgcacc gcctgaagcc cgacacggtg 2100

ccagcgccct gctgcgtgcc cgccagctac aatcccatgg tgctcattca aaagaccgac 2160

accggggtgt cgctccagac ctatgatgac ttgttagcca aagactgcca ctgcata 2217

<210> 85
<211> 2151
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự mã hóa protein dung hợp

<400> 85
gatgcacaca agagtgaggt tgctcatcgg tttaaagatt tgggagaaga aaatttcaaa 60

gccttggtgt tgattgcctt tgctcagtat cttcagcagg ccccatttga agatcatgta 120

aaattagtga atgaagtaac tgaatttgca aaaacatgtg ttgctgatga gtcagctgaa 180

aattgtgaca aatcacttca taccctttt ggagacaaat tatgcacagt tgcaactctt 240

cgtgaaacct atggtgaaat ggctgactgc tgtgcaaaac aagaacctga gagaaatgaa 300

tgcttcttgc aacacaaaga tgacaaccca aacctccccc gattggtgag accagaggtt 360

gatgtgatgt gcactgcttt tcatgacaat gaagagacat ttttgaaaaa atacttatat 420

gaaattgcca gaagacatcc ttacttttat gccccggaac tccttttctt tgctaaaagg 480

tataaagctg cttttacaga atgttgccaa gctgctgata aagctgcctg cctgttgcca 540

aagctcgatg aacttcggga tgaagggaag gcttcgtctg ccaaacagag actcaagtgt 600

gccagtctcc aaaaatttgg agaaagagct ttcaaagcat gggcagtagc tcgcctgagc 660

cagagatttc ccaaagctga gtttgcagaa gtttccaagt tagtgacaga tcttaccaaa 720

gtccacacgg aatgctgcca tggagatctg cttgaatgtg ctgatgacag ggcggacctt 780

gccaagtata tctgtgaaaa tcaagattcg atctccagta aactgaagga atgctgtgaa 840

aaacctctgt tggaaaaatc ccactgcatt gccgaagtgg aaaatgatga gatgcctgct 900

gacttgcctt cattagctgc tgattttgtt gaaagtaagg atgtttgcaa aaactatgct 960

gaggcaaagg atgtcttcct gggcatgttt ttgtatgaat atgcaagaag gcatcctgat 1020

tactctgtcg tgctgctgct gagacttgcc aagacatatg aaaccactct agagaagtgc 1080

tgtgccgctg cagatcctca tgaatgctat gccaaagtgt tcgatgaatt taaacctctt 1140

gtggaagagc ctcagaattt aatcaaacaa aattgtgagc tttttgagca gcttggagag 1200

tacaaattcc agaatgcgct attagttcgt tacaccaaga aagtacccca agtgtcaact 1260

ccaactcttg tagaggtctc aagaaaccta ggaaaagtgg gcagcaaatg ttgtaaacat 1320

cctgaagcaa aaagaatgcc ctgtgcagaa gactatctat ccgtggtcct gaaccagtta 1380

tgtgtgttgc atgagaaaac gccagtaagt gacagagtca ccaaatgctg cacagaatcc 1440

ttggtgaaca ggcgaccatg cttttcagct ctggaagtcg atgaaacata cgttcccaaa 1500

gagtttaatg ctgaaacatt caccttccat gcagatatat gcacactttc tgagaaggag 1560

agacaaatca agaaacaaac tgcacttgtt gagctcgtga aacacaagcc caaggcaaca 1620

aaagagcaac tgaaagctgt tatggatgat ttcgcagctt ttgtagagaa gtgctgcaag 1680

gctgacgata aggagacctg ctttgccgag gagggtaaaa aacttgttgc tgcaagtcaa 1740

gctgccttag gcttagcacc tgcccccgct ccagcacccg ccccagcccc tgctcccgca 1800

ccagctcctg caccagcgcg caacggggac cactgtccgc tcgggcccgg gcgttgctgc 1860

cgtctgcaca cggtccgcgc gtcgctggaa gacctgggct gggccgattg ggtgctgtcg 1920

ccacgggagg tgcaagtgac catgtgcatc ggcgcgtgcc cgagccagtt ccgggcggca 1980

aacatgcacg cgcagatcaa gacgagcctg caccgcctga agcccgacac ggtgccagcg 2040

ccctgctgcg tgcccgccag ctacaatccc atggtgctca ttcaaaagac cgacaccggg 2100

gtgtcgctcc agacctatga tgacttgtta gccaaagact gccactgcat a 2151

<210> 86
<211> 2157
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự mã hóa protein dung hợp

<400> 86
gatgcacaca agagtgaggt tgctcatcgg tttaaagatt tgggagaaga aaatttcaaa 60

gccttggtgt tgattgcctt tgctcagtat cttcagcagt ccccatttga agatcatgta 120

aaattagtga atgaagtaac tgaatttgca aaaacatgtg ttgctgatga gtcagctgaa 180

aattgtgaca aatcacttca tacccttttt ggagacaaat tatgcacagt tgcaactctt 240

cgtgaaacct atggtgaaat ggctgactgc tgtgcaaaac aagaacctga gagaaatgaa 300

tgcttcttgc aacacaaaga tgacaaccca aacctccccc gattggtgag accagaggtt 360

gatgtgatgt gcactgcttt tcatgacaat gaagagacat ttttgaaaaa atacttatat 420

gaaattgcca gaagacatcc ttacttttat gccccggaac tccttttctt tgctaaaagg 480

tataaagctg cttttacaga atgttgccaa gctgctgata aagctgcctg cctgttgcca 540

aagctcgatg aacttcggga tgaagggaag gcttcgtctg ccaaacagag actcaagtgt 600

gccagtctcc aaaaatttgg agaaagagct ttcaaagcat gggcagtagc tcgcctgagc 660

cagagatttc ccaaagctga gtttgcagaa gtttccaagt tagtgacaga tcttaccaaa 720

gtccacacgg aatgctgcca tggagatctg cttgaatgtg ctgatgacag ggcggacctt 780

gccaagtata tctgtgaaaa tcaagattcg atctccagta aactgaagga atgctgtgaa 840

aaacctctgt tggaaaaatc ccactgcatt gccgaagtgg aaaatgatga gatgcctgct 900

gacttgcctt cattagctgc tgattttgtt gaaagtaagg atgtttgcaa aaactatgct 960

gaggcaaagg atgtcttcct gggcatgttt ttgtatgaat atgcaagaag gcatcctgat 1020

tactctgtcg tgctgctgct gagacttgcc aagacatatg aaaccactct agagaagtgc 1080

tgtgccgctg cagatcctca tgaatgctat gccaaagtgt tcgatgaatt taaacctctt 1140

gtggaagagc ctcagaattt aatcaaacaa aattgtgagc tttttgagca gcttggagag 1200

tacaaattcc agaatgcgct attagttcgt tacaccaaga aagtacccca agtgtcaact 1260

ccaactcttg tagaggtctc aagaaaccta ggaaaagtgg gcagcaaatg ttgtaaacat 1320

cctgaagcaa aaagaatgcc ctgtgcagaa gactatctat ccgtggtcct gaaccagtta 1380

tgtgtgttgc atgagaaaac gccagtaagt gacagagtca ccaaatgctg cacagaatcc 1440

ttggtgaaca ggcgaccatg cttttcagct ctggaagtcg atgaaacata cgttcccaaa 1500

gagtttaatg ctgaaacatt caccttccat gcagatatat gcacactttc tgagaaggag 1560

agacaaatca agaaacaaac tgcacttgtt gagctcgtga aacacaagcc caaggcaaca 1620

aaagagcaac tgaaagctgt tatggatgat ttcgcagctt ttgtagagaa gtgctgcaag 1680

gctgacgata aggagacctg ctttgccgag gagggtaaaa aacttgttgc tgcaagtcaa 1740

gctgccttag gcttaggcag cggcggcggc ggcagcggcg gcggcggatc tggtggaggt 1800

ggcagtggag gaggggggatc cgcgcgcaac ggggaccact gtccgctcgg gcccgggcgt 1860

tgctgccgtc tgcacacggt ccgcgcgtcg ctggaagacc tgggctgggc cgattgggtg 1920

ctgtcgccac gggaggtgca agtgaccatg tgcatcggcg cgtgcccgag ccagttccgg 1980

gcggcaaaca tgcacgcgca gatcaagacg agcctgcacc gcctgaagcc cgacacggtg 2040

ccagcgccct gctgcgtgcc cgccagctac aatcccatgg tgctcattca aaagaccgac 2100

accggggtgt cgctccagac ctatgatgac ttgttagcca aagactgcca ctgcata 2157

<210> 87

<211> 2157

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự mã hóa protein dung hợp

<400> 87
gacgcccaca agagcgaggt ggcccacaga ttcaaggacc tgggcgagga aaacttcaag 60

gccctggtgc tgatcgcctt cgcccagtac ctgcagcaga gcccccttcga ggaccacgtg 120

aagctggtca acgaagtgac cgagttcgcc aagacctgcg tggccgacga gagcgccgag 180

aactgcgaca agagcctgca caccctgttc ggcgacaagc tgtgcaccgt ggccaccctg 240

cgggaaacct acggcgagat ggccgactgc tgcgccaagc aggaacccga gcggaacgag 300

tgcttcctgc agcacaagga cgacaacccc aacctgccca gactcgtgcg gcccgaggtg 360

gacgtgatgt gcaccgcctt ccacgacaac gaggaaacct tcctgaagaa gtacctgtac 420

gagatcgcca gacggcaccc ctacttctac gcccccgagc tgctgttctt cgccaagcgg 480

tacaaggccg ccttcaccga gtgctgccag gccgccgata aggccgcctg cctgctgccc 540

aagctggacg agctgagaga tgagggcaag gccagctccg ccaagcagcg gctgaagtgc 600

gccagcctgc agaagttcgg cgagcgggcc tttaaggctt gggctgtggc ccggctgagc 660

cagagattcc ccaaggccga gtttgccgag gtgtccaagc tggtcaccga cctgaccaag 720

gtgcacaccg agtgttgtca cggcgacctg ctggaatgcg ccgacgacag agccgacctg 780

gccaagtaca tctgcgagaa ccaggacagc atcagcagca agctgaaaga gtgctgcgag 840

aagcccctgc tggaaaagag ccactgtatc gccgaggtgg aaaacgacga gatgcccgct 900

gacctgccca gcctggccgc cgacttcgtg gaaagcaagg acgtgtgcaa gaactacgcc 960

gaggccaagg atgtgttcct gggcatgttc ctgtatgagt acgcccgcag acaccccgac 1020

tacagcgtgg tgctgctgct gcggctggcc aagacctacg agacaaccct ggaaaagtgc 1080

tgcgccgctg ccgaccccca cgagtgctac gccaaggtgt tcgacgagtt caagcctctg 1140

gtggaagaac cccagaacct gatcaagcag aactgcgagc tgttcgagca gctgggcgag 1200

tacaagttcc agaacgccct gctcgtgcgg tacaccaaga aagtgcccca ggtgtccacc 1260

cccaccctgg tcgaagtgtc ccggaacctg ggcaaagtgg gcagcaagtg ctgcaagcac 1320

cctgaggcca agcggatgcc ctgcgccgag gactacctgt ccgtggtgct gaaccagctg 1380

tgcgtgctgc acgagaaaac ccccgtgtcc gacagagtga ccaagtgctg taccgagagc 1440

ctggtcaaca gacggccctg cttcagcgcc ctggaagtgg acgagacata cgtgcccaaa 1500

gagttcaacg ccgagacatt caccttccac gccgacatct gcaccctgag cgagaaagag 1560

cggcagatca agaagcagac cgccctggtc gagctggtca agcacaagcc caaggccacc 1620

aaagaacagc tgaaggccgt gatggacgac ttcgccgcct tcgtcgagaa gtgttgcaag 1680

gccgacgaca aagagacatg cttcgccgaa gagggcaaga aactggtggc cgcctctcag 1740

gccgccctgg gactgggatc tggcggcgga ggaagcggag gcggaggatc tgggggaggc 1800

ggctctggcg gaggggggatc cgccagaaat ggcgaccact gtcccctggg ccctggccgg 1860

tgttgcagac tgcacacagt gcgggccagc ctggaagatc tgggctgggc cgattgggtg 1920

ctgagcccca gagaagtgca ggtcacaatg tgcatcggcg cctgccccag ccagttcaga 1980

gccgccaaca tgcacgccca gatcaagacc agcctgcacc ggctgaagcc cgacaccgtg 2040

cctgcccctt gttgcgtgcc cgccagctac aaccccatgg tgctgattca gaaaaccgac 2100

accggcgtgt ccctgcagac ctacgacgat ctgctggcca aggactgcca ctgcatc 2157

<210> 88
<211> 2157
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự mã hóa protein dung hợp

<400> 88

gatgcacaca agagtgaggt tgctcatcgg tttaaagatt tgggagaaga aaatttcaaa 60

gccttggtgt tgattgcctt tgctcagtat cttcagcagg ccccatttga agatcatgta 120

aaattagtga atgaagtaac tgaatttgca aaaacatgtg ttgctgatga gtcagctgaa 180

aattgtgaca aatcacttca tacccttttt ggagacaaat tatgcacagt tgcaactctt 240

cgtgaaacct atggtgaaat ggctgactgc tgtgcaaaac aagaacctga gagaaatgaa 300

tgcttcttgc aacacaaaga tgacaaccca aacctccccc gattggtgag accagaggtt 360

gatgtgatgt gcactgcttt tcatgacaat gaagagacat ttttgaaaaa atacttatat 420

gaaattgcca gaagacatcc ttacttttat gccccggaac tccttttctt tgctaaaagg 480

tataaagctg cttttacaga atgttgccaa gctgctgata aagctgcctg cctgttgcca 540

aagctcgatg aacttcggga tgaagggaag gcttcgtctg ccaaacagag actcaagtgt 600

gccagtctcc aaaaatttgg agaaagagct ttcaaagcat gggcagtagc tcgcctgagc 660

cagagatttc ccaaagctga gtttgcagaa gtttccaagt tagtgacaga tcttaccaaa 720

gtccacacgg aatgctgcca tggagatctg cttgaatgtg ctgatgacag ggcggacctt 780

gccaagtata tctgtgaaaa tcaagattcg atctccagta aactgaagga atgctgtgaa 840

aaacctctgt tggaaaaatc ccactgcatt gccgaagtgg aaaatgatga gatgcctgct 900

gacttgcctt cattagctgc tgattttgtt gaaagtaagg atgtttgcaa aaactatgct 960

gaggcaaagg atgtcttcct gggcatgttt ttgtatgaat atgcaagaag gcatcctgat 1020

tactctgtcg tgctgctgct gagacttgcc aagacatatg aaaccactct agagaagtgc 1080

tgtgccgctg cagatcctca tgaatgctat gccaaagtgt tcgatgaatt taaacctctt 1140

gtggaagagc ctcagaattt aatcaaacaa aattgtgagc tttttgagca gcttggagag 1200

tacaaattcc agaatgcgct attagttcgt tacaccaaga aagtacccca agtgtcaact 1260

ccaactcttg tagaggtctc aagaaaccta ggaaaagtgg gcagcaaatg ttgtaaacat 1320

cctgaagcaa aaagaatgcc ctgtgcagaa gactatctat ccgtggtcct gaaccagtta 1380

tgtgtgttgc atgagaaaac gccagtaagt gacagagtca ccaaatgctg cacagaatcc 1440

ttggtgaaca ggcgaccatg cttttcagct ctggaagtcg atgaaacata cgttcccaaa 1500

gagtttaatg ctgaaacatt caccttccat gcagatatat gcacactttc tgagaaggag 1560

agacaaatca agaaacaaac tgcacttgtt gagctcgtga aacacaagcc caaggcaaca 1620

aaagagcaac tgaaagctgt tatggatgat ttcgcagctt ttgtagagaa gtgctgcaag 1680

gctgacgata aggagacctg ctttgccgag gagggtaaaa aacttgttgc tgcaagtcaa 1740

gctgccttag gcttaggcag cggcggcggc ggcagcggcg gcggcggatc tggtggaggt 1800

ggcagtggag gaggggatc cgcgcgcaac ggggaccact gtccgctcgg gcccgggcgt 1860

tgctgccgtc tgcacacggt ccgcgcgtcg ctggaagacc tgggctgggc cgattgggtg 1920

ctgtcgccac gggaggtgca agtgaccatg tgcatcggcg cgtgcccgag ccagttccgg 1980

gcggcaaaca tgcacgcgca gatcaagacg agcctgcacc gcctgaagcc cgacacggtg 2040

ccagcgccct gctgcgtgcc cgccagctac aatcccatgg tgctcattca aaagaccgac 2100

accggggtgt cgctccagac ctatgatgac ttgttagcca aagactgcca ctgcata 2157

<210> 89
<211> 2151
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự mã hóa protein dung hợp

<400> 89
gatgcacaca agagtgaggt tgctcatcgg tttaaagatt tgggagaaga aaatttcaaa 60

gccttggtgt tgattgcctt tgctcagtat cttcagcagt ccccatttga agatcatgta 120

aaattagtga atgaagtaac tgaatttgca aaaacatgtg ttgctgatga gtcagctgaa 180

aattgtgaca aatcacttca tacccttttt ggagacaaat tatgcacagt tgcaactctt 240

cgtgaaacct atggtgaaat ggctgactgc tgtgcaaaac aagaacctga gagaaatgaa 300

tgcttcttgc aacacaaaga tgacaaccca aacctccccc gattggtgag accagaggtt 360

gatgtgatgt gcactgcttt tcatgacaat gaagagacat ttttgaaaaa atacttatat 420

gaaattgcca gaagacatcc ttacttttat gccccggaac tccttttctt tgctaaaagg 480

tataaagctg cttttacaga atgttgccaa gctgctgata aagctgcctg cctgttgcca 540

aagctcgatg aacttcggga tgaagggaag gcttcgtctg ccaaacagag actcaagtgt 600

gccagtctcc aaaaatttgg agaaagagct ttcaaagcat gggcagtagc tcgcctgagc 660

cagagatttc ccaaagctga gtttgcagaa gtttccaagt tagtgacaga tcttaccaaa 720

gtccacacgg aatgctgcca tggagatctg cttgaatgtg ctgatgacag ggcggacctt 780

gccaagtata tctgtgaaaa tcaagattcg atctccagta aactgaagga atgctgtgaa 840

aaacctctgt tggaaaaatc ccactgcatt gccgaagtgg aaaatgatga gatgcctgct 900

gacttgcctt cattagctgc tgattttgtt gaaagtaagg atgtttgcaa aaactatgct 960

gaggcaaagg atgtcttcct gggcatgttt ttgtatgaat atgcaagaag gcatcctgat 1020

tactctgtcg tgctgctgct gagacttgcc aagacatatg aaaccactct agagaagtgc 1080

tgtgccgctg cagatcctca tgaatgctat gccaaagtgt tcgatgaatt taaacctctt 1140

gtggaagagc ctcagaattt aatcaaacaa aattgtgagc tttttgagca gcttggagag 1200

tacaaattcc agaatgcgct attagttcgt tacaccaaga aagtacccca agtgtcaact 1260

ccaactcttg tagaggtctc aagaaaccta ggaaaagtgg gcagcaaatg ttgtaaacat 1320

cctgaagcaa aaagaatgcc ctgtgcagaa gactatctat ccgtggtcct gaaccagtta 1380

tgtgtgttgc atgagaaaac gccagtaagt gacagagtca ccaaatgctg cacagaatcc 1440

ttggtgaaca ggcgaccatg cttttcagct ctggaagtcg atgaaacata cgttcccaaa 1500

gagtttaatg ctgaaacatt caccttccat gcagatatat gcacactttc tgagaaggag 1560

agacaaatca agaaacaaac tgcacttgtt gagctcgtga aacacaagcc caaggcaaca 1620

aaagagcaac tgaaagctgt tatggatgat ttcgcagctt ttgtagagaa gtgctgcaag 1680

gctgacgata aggagacctg ctttgccgag gagggtaaaa aacttgttgc tgcaagtcaa 1740

gctgccttag gcttagcacc tgcccccgct ccagcacccg ccccagcccc tgctcccgca 1800

ccagctcctg caccagcgcg caacggggac cactgtccgc tcgggcccgg gcgttgctgc 1860

cgtctgcaca cggtccgcgc gtcgctggaa gacctgggct gggccgattg ggtgctgtcg 1920

ccacgggagg tgcaagtgac catgtgcatc ggcgcgtgcc cgagccagtt ccgggcggca 1980

aacatgcacg cgcagatcaa gacgagcctg caccgcctga agcccgacac ggtgccagcg 2040

ccctgctgcg tgcccgccag ctacaatccc atggtgctca ttcaaaagac cgacaccggg 2100

gtgtcgctcc agacctatga tgacttgtta gccaaagact gccactgcat a 2151

<210> 90
<211> 2217
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự mã hóa protein dung hợp

<400> 90
gatgcacaca agagtgaggt tgctcatcgg tttaaagatt tgggagaaga aaatttcaaa 60

gccttggtgt tgattgcctt tgctcagtat cttcagcagt ccccatttga agatcatgta 120

aaattagtga atgaagtaac tgaatttgca aaaacatgtg ttgctgatga gtcagctgaa 180

aattgtgaca aatcacttca tacccttttt ggagacaaat tatgcacagt tgcaactctt 240

cgtgaaacct atggtgaaat ggctgactgc tgtgcaaaac aagaacctga gagaaatgaa 300

tgcttcttgc aacacaaaga tgacaaccca aacctccccc gattggtgag accagaggtt 360

gatgtgatgt gcactgcttt tcatgacaat gaagagacat ttttgaaaaa atacttatat 420

gaaattgcca gaagacatcc ttacttttat gccccggaac tccttttctt tgctaaaagg 480

tataaagctg cttttacaga atgttgccaa gctgctgata aagctgcctg cctgttgcca 540

aagctcgatg aacttcggga tgaagggaag gcttcgtctg ccaaacagag actcaagtgt 600

gccagtctcc aaaaatttgg agaaagagct ttcaaagcat gggcagtagc tcgcctgagc 660

cagagatttc ccaaagctga gtttgcagaa gtttccaagt tagtgacaga tcttaccaaa 720

gtccacacgg aatgctgcca tggagatctg cttgaatgtg ctgatgacag ggcggacctt 780

gccaagtata tctgtgaaaa tcaagattcg atctccagta aactgaagga atgctgtgaa 840

aaacctctgt tggaaaaatc ccactgcatt gccgaagtgg aaaatgatga gatgcctgct 900

gacttgcctt cattagctgc tgattttgtt gaaagtaagg atgtttgcaa aaactatgct 960

gaggcaaagg atgtcttcct gggcatgttt ttgtatgaat atgcaagaag gcatcctgat 1020

tactctgtcg tgctgctgct gagacttgcc aagacatatg aaaccactct agagaagtgc 1080

tgtgccgctg cagatcctca tgaatgctat gccaaagtgt tcgatgaatt taaacctctt 1140

gtggaagagc ctcagaattt aatcaaacaa aattgtgagc tttttgagca gcttggagag 1200

tacaaattcc agaatgcgct attagttcgt tacaccaaga aagtacccca agtgtcaact 1260

ccaactcttg tagaggtctc aagaaaccta ggaaaagtgg gcagcaaatg ttgtaaacat 1320

cctgaagcaa aaagaatgcc ctgtgcagaa gactatctat ccgtggtcct gaaccagtta 1380

tgtgtgttgc atgagaaaac gccagtaagt gacagagtca ccaaatgctg cacagaatcc 1440

ttggtgaaca ggcgaccatg cttttcagct ctggaagtcg atgaaacata cgttcccaaa 1500

gagtttaatg ctgaaacatt caccttccat gcagatatat gcacactttc tgagaaggag 1560

agacaaatca agaaacaaac tgcacttgtt gagctcgtga aacacaagcc caaggcaaca 1620

aaagagcaac tgaaagctgt tatggatgat ttcgcagctt ttgtagagaa gtgctgcaag 1680

gctgacgata aggagacctg ctttgccgag gagggtaaaa aacttgttgc tgcaagtcaa 1740

gctgccttag gcttaggcag cggcggcggc ggcagcggcg gcggcggatc tggtggaggt 1800

ggcagtggag gaggggatc cggcggcggc ggcagcggcg gcggcggatc tggtggaggt 1860

ggcagtggag gaggggatc cgcgcgcaac ggggaccact gtccgctcgg gcccgggcgt 1920

tgctgccgtc tgcacacggt ccgcgcgtcg ctggaagacc tgggctgggc cgattgggtg 1980

ctgtcgccac gggaggtgca agtgaccatg tgcatcggcg cgtgcccgag ccagttccgg 2040

gcggcaaaca tgcacgcgca gatcaagacg agcctgcacc gcctgaagcc cgacacggtg 2100

ccagcgccct gctgcgtgcc cgccagctac aatcccatgg tgctcattca aaagaccgac 2160

accggggtgt cgctccagac ctatgatgac ttgttagcca aagactgcca ctgcata 2217

<210> 91
<211> 2157
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự mã hóa protein dung hợp

<400> 91
gacgcccaca agagcgaggt ggcccaccgg ttcaaggacc tgggcgagga gaacttcaag 60

gccctggtgc tgatcgcctt cgcccagtac ctgcagcagt ccccccttcga ggaccacgtg 120

aagctggtga acgaggtgac cgagttcgcc aagacctgcg tggccgacga gagcgccgag 180

aactgcgaca agagcctgca caccctgttc ggcgacaagc tgtgcaccgt ggccacccctg 240

cgggagacct acggcgagat ggccgactgc tgcgccaagc aggagcccga gcggaacgag 300

tgcttcctgc agcacaagga cgacaacccc aacctgcccc ggctggtgcg gcccgaggtg 360

gacgtgatgt gcaccgcctt ccacgacaac gaggagacct tcctgaagaa gtacctgtac 420

gagatcgccc ggcggcaccc ctacttctac gcccccgagc tgctgttctt cgccaagcgg 480

tacaaggccg ccttcaccga gtgctgccag gccgccgaca aggccgcctg cctgctgccc 540

aagctggacg agctgcggga cgagggcaag gccagcagcg ccaagcagcg gctgaagtgc 600

gccagcctgc agaagttcgg cgagcgggcc ttcaaggcct gggccgtggc ccggctgagc 660

cagcggttcc ccaaggccga gttcgccgag gtgagcaagc tggtgaccga cctgaccaag 720

gtgcacaccg agtgctgcca cggcgacctg ctggagtgcg ccgacgaccg ggccgacctg 780

gccaagtaca tctgcgagaa ccaggacagc atcagcagca agctgaagga gtgctgcgag 840

aagcccctgc tggagaagag ccactgcatc gccgaggtgg agaacgacga gatgcccgcc 900

gacctgccca gcctggccgc cgacttcgtg gagagcaagg acgtgtgcaa gaactacgcc 960

gaggccaagg acgtgttcct gggcatgttc ctgtacgagt acgcccggcg gcaccccgac 1020

tacagcgtgg tgctgctgct gcggctggcc aagacctacg agaccaccct ggagaagtgc 1080

tgcgccgccg ccgaccccca cgagtgctac gccaaggtgt tcgacgagtt caagcccctg 1140

gtggaggagc cccagaacct gatcaagcag aactgcgagc tgttcgagca gctgggcgag 1200

tacaagttcc agaacgccct gctggtgcgg tacaccaaga aggtgcccca ggtgagcacc 1260

cccaccctgg tggaggtgag ccggaacctg ggcaaggtgg gcagcaagtg ctgcaagcac 1320

cccgaggcca agcggatgcc ctgcgccgag gactacctga gcgtggtgct gaaccagctg 1380

tgcgtgctgc acgagaagac ccccgtgagc gaccgggtga ccaagtgctg caccgagagc 1440

ctggtgaacc ggcggccctg cttcagcgcc ctggaggtgg acgagaccta cgtgcccaag 1500

gagttcaacg ccgagacctt caccttccac gccgacatct gcaccctgag cgagaaggag 1560

cggcagatca agaagcagac cgccctggtg gagctggtga agcacaagcc caaggccacc 1620

aaggagcagc tgaaggccgt gatggacgac ttcgccgcct tcgtggagaa gtgctgcaag 1680

gccgacgaca aggagacctg cttcgccgag gagggcaaga agctggtggc cgccagccag 1740

gccgccctgg gcctgggcag cggcggcggc ggcagcggcg gcggcggatc tggtggaggt 1800

ggcagtggag gaggggatc cgctcgcaac ggtgaccact gccctctggg tcctggtcgc 1860

tgctgccgcc tgcacaccgt tcgcgcttct ctggaagacc tgggttgggc tgactgggtt 1920

ctgtctcctc gcgaagttca ggttaccatg tgcatcggtg cttgcccttc tcagttccgc 1980

gctgctaaca tgcacgcttg gatcaaaacc tctctgcacc gcctgaaacc tgacaccgtt 2040

cctgctcctt gctgcgttcc tgcttcttac aaccctatgg ttctgatcca gaaaaccgac 2100

accggtgttt ctctgcagac ctacgacgac ctgctggcta aagactgcca ctgcatc 2157

<210> 92
<211> 735
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự mã hóa protein dung hợp

<400> 92

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Ser Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro

210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys
420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
580 585 590

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
595 600 605

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
610 615 620

Gly Gly Ser Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu
625 630 635 640

His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val
645 650 655

Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro
660 665 670

Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu
675 680 685

His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala
690 695 700

Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser
705 710 715 720

Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
725 730 735

<210> 93
<211> 734
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự mã hóa protein dung hợp

<400> 93

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Ser Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys
420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser

465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
580 585 590

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
595 600 605

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
610 615 620

Gly Gly Ser His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His
625 630 635 640

Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu
645 650 655

Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser
660 665 670

Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His
675 680 685

Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser
690 695 700

Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu
705 710 715 720

Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
725 730

<210> 94
<211> 735
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự mã hóa protein dung hợp

<400> 94

Glu Phe His His His His His His Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala
1 5 10 15

His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu
20 25 30

Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Gln Ser Pro Phe Glu Asp His Val

35 40 45

Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp
50 55 60

Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp
65 70 75 80

Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala
85 90 95

Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln
100 105 110

His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val
115 120 125

Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys
130 135 140

Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro
145 150 155 160

Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys
165 170 175

Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu
180 185 190

Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys
195 200 205

Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val
210 215 220

Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser
225 230 235 240

Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys Cys His Gly
245 250 255

Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile
260 265 270

Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu
275 280 285

Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp
290 295 300

Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser
305 310 315 320

Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly
325 330 335

Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val
340 345 350

Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys
355 360 365

Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu
370 375 380

Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys
385 390 395 400

Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu
405 410 415

Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val
420 425 430

Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His
435 440 445

Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val
450 455 460

Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg
465 470 475 480

Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe
485 490 495

Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala
500 505 510

Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu
515 520 525

Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys
530 535 540

Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala
545 550 555 560

Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe
565 570 575

Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly
580 585 590

Leu Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
595 600 605

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Val Leu Phe Gln Gly Pro Ala
610 615 620

Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu
625 630 635 640

His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val
645 650 655

Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro
660 665 670

Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu
675 680 685

His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala
690 695 700

Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser
705 710 715 720

Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile

725 730 735

<210> 95
<211> 2205
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự mã hóa protein dung hợp

<400> 95
gatgcacaca agagtgaggt tgctcatcgg tttaaagatt tgggagaaga aaatttcaaa 60

gccttggtgt tgattgcctt tgctcagtat cttcagcagt ccccatttga agatcatgta 120

aaattagtga atgaagtaac tgaatttgca aaaacatgtg ttgctgatga gtcagctgaa 180

aattgtgaca aatcacttca tacccttttt ggagacaaat tatgcacagt tgcaactctt 240

cgtgaaacct atggtgaaat ggctgactgc tgtgcaaaac aagaacctga gagaaatgaa 300

tgcttcttgc aacacaaaga tgacaaccca aacctccccc gattggtgag accagaggtt 360

gatgtgatgt gcactgcttt tcatgacaat gaagagacat ttttgaaaaa atacttatat 420

gaaattgcca gaagacatcc ttacttttat gccccggaac tccttttctt tgctaaaagg 480

tataaagctg cttttacaga atgttgccaa gctgctgata aagctgcctg cctgttgcca 540

aagctcgatg aacttcggga tgaagggaag gcttcgtctg ccaaacagag actcaagtgt 600

gccagtctcc aaaaatttgg agaaagagct ttcaaagcat gggcagtagc tcgcctgagc 660

cagagatttc ccaaagctga gtttgcagaa gtttccaagt tagtgacaga tcttaccaaa 720

gtccacacgg aatgctgcca tggagatctg cttgaatgtg ctgatgacag ggcggacctt 780

gccaagtata tctgtgaaaa tcaagattcg atctccagta aactgaagga atgctgtgaa 840

aaacctctgt tggaaaaatc ccactgcatt gccgaagtgg aaaatgatga gatgcctgct 900

gacttgcctt cattagctgc tgattttgtt gaaagtaagg atgtttgcaa aaactatgct 960

gaggcaaagg atgtcttcct gggcatgttt ttgtatgaat atgcaagaag gcatcctgat 1020

tactctgtcg tgctgctgct gagacttgcc aagacatatg aaaccactct agagaagtgc 1080

tgtgccgctg cagatcctca tgaatgctat gccaaagtgt tcgatgaatt taaacctctt 1140

gtggaagagc ctcagaattt aatcaaacaa aattgtgagc tttttgagca gcttggagag 1200

tacaaattcc agaatgcgct attagttcgt tacaccaaga aagtacccca agtgtcaact 1260

ccaactcttg tagaggtctc aagaaaccta ggaaaagtgg gcagcaaatg ttgtaaacat 1320

cctgaagcaa aaagaatgcc ctgtgcagaa gactatctat ccgtggtcct gaaccagtta 1380

tgtgtgttgc atgagaaaac gccagtaagt gacagagtca ccaaatgctg cacagaatcc 1440

ttggtgaaca ggcgaccatg cttttcagct ctggaagtcg atgaaacata cgttcccaaa 1500

gagtttaatg ctgaaacatt caccttccat gcagatatat gcacactttc tgagaaggag 1560

agacaaatca agaaacaaac tgcacttgtt gagctcgtga aacacaagcc caaggcaaca 1620

aaagagcaac tgaaagctgt tatggatgat ttcgcagctt ttgtagagaa gtgctgcaag 1680

gctgacgata aggagacctg ctttgccgag gagggtaaaa aacttgttgc tgcaagtcaa 1740

gctgccttag ggcttggaag cggcggaggg gggagtggcg gcggtggctc ggggggggc 1800

ggatccggcg gaggggggcag cgggggtgga gggagtggcg ggggaggatc agggggagga 1860

ggatcaggag ggggcggaag tgatcattgc cctctcgggc ccggacggtg ttgccgcctc 1920

cacactgtga gggcttcact tgaagacctt ggatgggccg actgggtgct gtccccaaga 1980

gaggtacaag tcacaatgtg tattggcgcc tgccccagcc agtttcgcgc cgctaacatg 2040

cacgcccaga taaaaaccag cctgcaccgc ctgaagcccg acacggtgcc agcgccctgc 2100

tgcgtgcccg ccagctacaa tcccatggtg ctcattcaaa agaccgacac cggggtgtcg 2160

ctccagacct atgatgactt gttagccaaa gactgccact gcata 2205

<210> 96
<211> 327
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Biến thể GDF15

<400> 96
ggggaccact gtccgctcgg gcccgggcgt tgctgccgtc tgcacacggt ccgcgcgtcg 60

ctggaagacc tgggctgggc cgattgggtg ctgtcgccac gggaggtgca agtgaccatg 120

tgcatcggcg cgtgcccgag ccagttccgg gcggcaaaca tgcacgcgca gatcaagacg 180

agcctgcacc gcctgaagcc cgacacggtg ccagcgccct gctgcgtgcc cgccagctac 240

aatcccatgg tgctcattca aaagaccgac accggggtgt cgctccagac ctatgatgac 300

ttgttagcca aagactgcca ctgcata 327

<210> 97
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Biến thể GDF15

<400> 97
gaccactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc tgccgtctgc acacggtccg cgcgtcgctg 60

gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc 120

atcggcgcgt gcccgagcca gttccgggcg gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc 180

ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca gcgccctgct gcgtgcccgc cagctacaat 240

cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg 300

ttagccaaag actgccactg cata 324

<210> 98
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Biến thể GDF15

<400> 98
gatcattgcc ctctcgggcc cggacggtgt tgccgcctcc acactgtgag ggcttcactt 60

gaagaccttg gatgggccga ctgggtgctg tccccaagag aggtacaagt cacaatgtgt 120

attggcgcct gccccagcca gtttcgcgcc gctaacatgc acgcccagat aaaaaccagc 180

ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca gcgccctgct gcgtgcccgc cagctacaat 240

cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg 300

ttagccaaag actgccactg cata 324

<210> 99
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Biến thể GDF15

<400> 99
gatcattgtc cccttggacc gggtagatgc tgtcgcctgc acactgtgcg ggcttcactg 60

gaggacctcg gctgggctga ctgggtgctg tccccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc 120

atcggcgcct gtccttcgca attccgggcc gcgaatatgc acgcccagat caagacctcc 180

ctgcatcgcc tcaagcccga cactgtgcct gctccatgct gtgtgccggc ctcctataac 240

cccatggtgc tgatccagaa aaccgatacc ggcgtcagcc tgcagacgta tgatgatctg 300

ctggccaagg actgccattg catc 324

<210> 100
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Biến thể GDF15

<400> 100
cactgtccgc tcgggcccgg gcgttgctgc cgtctgcaca cggtccgcgc gtcgctggaa 60

gacctgggct gggccgattg ggtgctgtcg ccacgggagg tgcaagtgac catgtgcatc 120

ggcgcgtgcc cgagccagtt ccgggcggca aacatgcacg cgcagatcaa gacgagcctg 180

caccgcctga agcccgacac ggtgccagcg ccctgctgcg tgcccgccag ctacaatccc 240

atggtgctca ttcaaaagac cgacaccggg gtgtcgctcc agacctatga tgacttgtta 300

gccaaagact gccactgcat a 321

<210> 101
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Biến thể GDF15

<400> 101
cattgccctc tcgggcccgg acggtgttgc cgcctccaca ctgtgagggc ttcacttgaa 60

gaccttggat gggccgactg ggtgctgtcc ccaagagagg tacaagtcac aatgtgtatt 120

ggcgcctgcc ccagccagtt tcgcgccgct aacatgcacg cccagataaa aaccagcctg 180

caccgcctga agcccgacac ggtgccagcg ccctgctgcg tgcccgccag ctacaatccc 240

atggtgctca ttcaaaagac cgacaccggg gtgtcgctcc agacctatga tgacttgtta 300

gccaaagact gccactgcat a 321

<210> 102
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Biến thể GDF15

<400> 102
cattgtcccc ttggaccggg tagatgctgt cgcctgcaca ctgtgcgggc ttcactggag 60

gacctcggct gggctgactg ggtgctgtcc ccacgggagg tgcaagtgac catgtgcatc 120

ggcgcctgtc cttcgcaatt ccgggccgcg aatatgcacg cccagatcaa gacctccctg 180

catcgcctca agcccgacac tgtgcctgct ccatgctgtg tgccggcctc ctataacccc 240

atggtgctga tccagaaaac cgataccggc gtcagcctgc agacgtatga tgatctgctg 300

gccaaggact gccattgcat c 321

<210> 103
<211> 318
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Biến thể GDF15

<400> 103
tgtccgctcg ggcccgggcg ttgctgccgt ctgcacacgg tccgcgcgtc gctggaagac 60

ctgggctggg ccgattgggt gctgtcgcca cgggaggtgc aagtgaccat gtgcatcggc 120

gcgtgcccga gccagttccg ggcggcaaac atgcacgcgc agatcaagac gagcctgcac 180

cgcctgaagc ccgacacggt gccagcgccc tgctgcgtgc ccgccagcta caatcccatg 240

gtgctcattc aaaagaccga caccggggtg tcgctccaga cctatgatga cttgttagcc 300

aaagactgcc actgcata 318

<210> 104
<211> 318
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Biến thể GDF15

<400> 104
tgccctctcg ggcccggacg gtgttgccgc ctccacactg tgagggcttc acttgaagac 60

cttggatggg ccgactgggt gctgtcccca agagaggtac aagtcacaat gtgtattggc 120

gcctgcccca gccagtttcg cgccgctaac atgcacgccc agataaaaac cagcctgcac 180

cgcctgaagc ccgacacggt gccagcgccc tgctgcgtgc ccgccagcta caatcccatg 240

gtgctcattc aaaagaccga caccggggtg tcgctccaga cctatgatga cttgttagcc 300

aaagactgcc actgcata 318

<210> 105
<211> 318
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Biến thể GDF15

<400> 105
tgtcccctg gaccgggtag atgctgtcgc ctgcacactg tgcgggcttc actggaggac 60

ctcggctggg ctgactgggt gctgtcccca cgggaggtgc aagtgaccat gtgcatcggc 120

gcctgtcctt cgcaattccg ggccgcgaat atgcacgccc agatcaagac ctccctgcat 180

cgcctcaagc ccgacactgt gcctgctcca tgctgtgtgc cggcctccta taaccccatg 240

gtgctgatcc agaaaaccga taccggcgtc agcctgcaga cgtatgatga tctgctggcc 300

aaggactgcc attgcatc 318

<210> 106
<211> 294
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Biến thể GDF15

<400> 106
tgccgtctgc acacggtccg cgcgtcgctg gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg 60

tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc atcggcgcgt gcccgagcca gttccgggcg 120

gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca 180

gcgccctgct gcgtgcccgc cagctacaat cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc 240

ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg ttagccaaag actgccactg cata 294

<210> 107
<211> 294
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Biến thể GDF15

<400> 107
tgccgcctcc acactgtgag ggcttcactt gaagaccttg gatgggccga ctgggtgctg 60

tccccaagag aggtacaagt cacaatgtgt attggcgcct gccccagcca gtttcgcgcc 120

gctaacatgc acgcccagat aaaaaccagc ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca 180

gcgccctgct gcgtgcccgc cagctacaat cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc 240

ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg ttagccaaag actgccactg cata 294

<210> 108
<211> 294
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Biến thể GDF15

<400> 108
tgtcgcctgc acactgtgcg ggcttcactg gaggacctcg gctgggctga ctgggtgctg 60

tccccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc atcggcgcct gtccttcgca attccgggcc 120

gcgaatatgc acgcccagat caagacctcc ctgcatcgcc tcaagcccga cactgtgcct 180

gctccatgct gtgtgccggc ctcctataac cccatggtgc tgatccagaa aaccgatacc 240

ggcgtcagcc tgcagacgta tgatgatctg ctggccaagg actgccattg catc 294

<210> 109
<211> 2217
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự mã hóa protein dung hợp

<400> 109
gatgcgcaca agtcggaagt ggcccatcgc tttaaggacc tgggagaaga gaacttcaag 60

gccctggtcc tgatcgcgtt cgcccagtac ctccagcagt ccccgtttga ggaccacgtc 120

aagcttgtga acgaagtgac cgagttcgca aagacttgtg tggccgatga gtccgccgaa 180

aactgcgaca agtccctgca caccttgttc ggagacaagc tgtgcaccgt cgcgactttg 240

cgggagactt acggcgaaat ggcggactgc tgcgcaaagc aggagcccga aaggaacgag 300

tgcttcctgc aacacaagga cgacaacccg aaccttccga gactcgtgcg gcctgaggtc 360

gacgtgatgt gcactgcatt ccatgataac gaagaaacat tcctgaagaa gtacctgtat 420

gaaattgcca gacgccaccc gtacttctac gcccccgaac tgctgttctt cgccaagaga 480

tacaaggccg cctttaccga atgttgtcaa gccgccgata aggcagcgtg cctgctgccg 540

aagttggacg agctcaggga cgaaggaaag gcctcgtccg ccaagcagag gctgaagtgc 600

gcgtcgctcc agaagtttgg agagcgggct tttaaggcct gggcagtggc taggttgagc 660

cagaggttcc ccaaggcgga gtttgccgaa gtgtccaagc tcgtgactga cctgactaaa 720

gtccataccg aatgctgcca cggcgatctg ctcgaatgcg cagatgaccg ggcggatttg 780

gccaagtaca tttgcgaaaa ccaagactcc ataagctcca agctgaagga gtgctgtgaa 840

aagcctctgc tcgagaagtc ccactgtatc gccgaggtgg agaacgacga aatgccggca 900

gacctcccta gcctggcagc cgacttcgtc gaatccaagg acgtgtgcaa gaactacgcc 960

gaagcgaagg acgtgttcct gggaatgttc ctgtacgagt acgccagacg gcatccagac 1020

tactccgtgg tgcttctctt gcggctggcc aagacttatg aaacgaccct ggagaaatgt 1080

tgcgctgctg ctgacccaca cgagtgctac gccaaagtgt tcgacgagtt taagcctctc 1140

gtggaggaac cccagaacct catcaagcag aactgcgaac ttttcgagca gctcggggag 1200

tacaagttcc aaaacgcgct gcttgtccgc tacaccaaga aagtgccgca agtgtccaca 1260

ccgaccctcg tggaagtgtc caggaacctg ggcaaagtcg gaagcaaatg ttgcaagcac 1320

cccgaagcca agcgcatgcc gtgcgcagag gactaccttt cggtggtgtt gaaccagctc 1380

tgcgtcctgc acgaaaagac cccggtgtca gaccgcgtga ccaagtgctg taccgaaagc 1440

ctcgtgaatc ggcgcccctg cttctcggcc ctggaggtgg acgaaactta cgtgccgaaa 1500

gagttcaacg cggaaacctt caccttttcat gccgatatct gcaccctgtc cgagaaggag 1560

cggcagatca agaagcagac cgccctggtg gagcttgtga aacacaagcc gaaggccact 1620

aaggaacagc tgaaggccgt catggacgat ttcgctgcct tcgtcgagaa gtgctgcaag 1680

gccgacgaca aggagacttg cttcgctgaa gaagggaaga agcttgtggc cgctagccag 1740

gctgcactgg gactgggtag cggtggaggg ggatcagggg gtggtggatc gggaggagga 1800

ggatcaggag gtggcggctc aggaggaggc ggatcaggcg gtggaggatc cggaggcgga 1860

ggatcgggtg gaggaggctc agcgaggaac ggggatcatt gtccccttgg accgggtaga 1920

tgctgtcgcc tgcacactgt gcgggcttca ctggaggacc tcggctgggc tgactgggtg 1980

ctgtccccac gggaggtgca agtgaccatg tgcatcggcg cctgtccttc gcaattccgg 2040

gccgcgaata tgcacgccca gatcaagacc tccctgcatc gcctcaagcc cgacactgtg 2100

cctgctccat gctgtgtgcc ggcctcctat aaccccatgg tgctgatcca gaaaaccgat 2160

accggcgtca gcctgcagac gtatgatgat ctgctggcca aggactgcca ttgcatc 2217

<210> 110
<211> 2205
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự mã hóa protein dung hợp

<400> 110
gatgcgcaca agtcggaagt ggcccatcgc tttaaggacc tgggagaaga gaacttcaag 60

gccctggtcc tgatcgcgtt cgcccagtac ctccagcagt ccccgtttga ggaccacgtc 120

aagcttgtga acgaagtgac cgagttcgca aagacttgtg tggccgatga gtccgccgaa 180

aactgcgaca agtccctgca caccttgttc ggagacaagc tgtgcaccgt cgcgactttg 240

cgggagactt acggcgaaat ggcggactgc tgcgcaaagc aggagcccga aaggaacgag 300

tgcttcctgc aacacaagga cgacaacccg aaccttccga gactcgtgcg gcctgaggtc 360

gacgtgatgt gcactgcatt ccatgataac gaagaaacat tcctgaagaa gtacctgtat 420

gaaattgcca gacgccaccc gtacttctac gcccccgaac tgctgttctt cgccaagaga 480

tacaaggccg cctttaccga atgttgtcaa gccgccgata aggcagcgtg cctgctgccg 540

aagttggacg agctcaggga cgaaggaaag gcctcgtccg ccaagcagag gctgaagtgc 600

gcgtcgctcc agaagtttgg agagcgggct tttaaggcct gggcagtggc taggttgagc 660

cagaggttcc ccaaggcgga gtttgccgaa gtgtccaagc tcgtgactga cctgactaaa 720

gtccataccg aatgctgcca cggcgatctg ctcgaatgcg cagatgaccg ggcggatttg 780

gccaagtaca tttgcgaaaa ccaagactcc ataagctcca agctgaagga gtgctgtgaa 840

aagcctctgc tcgagaagtc ccactgtatc gccgaggtgg agaacgacga aatgccggca 900

gacctcccta gcctggcagc cgacttcgtc gaatccaagg acgtgtgcaa gaactacgcc 960

gaagcgaagg acgtgttcct gggaatgttc ctgtacgagt acgccagacg gcatccagac 1020

tactccgtgg tgcttctctt gcggctggcc aagacttatg aaacgaccct ggagaaatgt 1080

tgcgctgctg ctgacccaca cgagtgctac gccaaagtgt tcgacgagtt taagcctctc 1140

gtggaggaac cccagaacct catcaagcag aactgcgaac ttttcgagca gctcggggag 1200

tacaagttcc aaaacgcgct gcttgtccgc tacaccaaga aagtgccgca agtgtccaca 1260

ccgaccctcg tggaagtgtc caggaacctg ggcaaagtcg gaagcaaatg ttgcaagcac 1320

cccgaagcca agcgcatgcc gtgcgcagag gactaccttt cggtggtgtt gaaccagctc 1380

tgcgtcctgc acgaaaagac cccggtgtca gaccgcgtga ccaagtgctg taccgaaagc 1440

ctcgtgaatc ggcgcccctg cttctcggcc ctggaggtgg acgaaactta cgtgccgaaa 1500

gagttcaacg cggaaacctt caccttttcat gccgatatct gcaccctgtc cgagaaggag 1560

cggcagatca agaagcagac cgccctggtg gagcttgtga aacacaagcc gaaggccact 1620

aaggaacagc tgaaggccgt catggacgat ttcgctgcct tcgtcgagaa gtgctgcaag 1680

gccgacgaca aggagacttg cttcgctgaa gaagggaaga agcttgtggc cgctagccag 1740

gctgcactgg gactgggtag cggtggaggg ggatcagggg gtggtggatc gggaggagga 1800

ggatcaggag gtggcggctc aggaggaggc ggatcaggcg gtggaggatc cggaggcgga 1860

ggatcgggtg gaggaggctc agatcattgt ccccttggac cgggtagatg ctgtcgcctg 1920

cacactgtgc gggcttcact ggaggacctc ggctgggctg actgggtgct gtccccacgg 1980

gaggtgcaag tgaccatgtg catcggcgcc tgtccttcgc aattccgggc cgcgaatatg 2040

cacgcccaga tcaagacctc cctgcatcgc ctcaagcccg acactgtgcc tgctccatgc 2100

tgtgtgccgg cctcctataa ccccatggtg ctgatccaga aaaccgatac cggcgtcagc 2160

ctgcagacgt atgatgatct gctggccaag gactgccatt gcatc 2205

<210> 111
<211> 734
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> protein dung hợp

<400> 111

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Ser Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys

225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys
420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
580 585 590

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
595 600 605

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
610 615 620

Gly Gly Ser His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His
625 630 635 640

Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu
645 650 655

Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser
660 665 670

Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His
675 680 685

Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser
690 695 700

Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu
705 710 715 720

Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
725 730

<210> 112
<211> 725

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> protein dung hợp

<400> 112

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Ser Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys
420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr

485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
580 585 590

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
595 600 605

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
610 615 620

Gly Gly Ser Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu
625 630 635 640

Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met
645 650 655

Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala
660 665 670

Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala
675 680 685

Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys
690 695 700

Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys
705 710 715 720

Asp Cys His Cys Ile
725

<210> 113
<211> 733
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> protein dung hợp

<400> 113

His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu Asn
1 5 10 15

Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Gln Ser
20 25 30

Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala
35 40 45

Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Leu

50 55 60

His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu Arg Glu
65 70 75 80

Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg
85 90 95

Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg
100 105 110

Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn
115 120 125

Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His
130 135 140

Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr Lys
145 150 155 160

Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu
165 170 175

Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala
180 185 190

Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala
195 200 205

Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala
210 215 220

Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His
225 230 235 240

Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala
245 250 255

Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys
260 265 270

Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile
275 280 285

Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala
290 295 300

Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala
305 310 315 320

Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His
325 330 335

Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Glu
340 345 350

Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr
355 360 365

Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn
370 375 380

Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys
385 390 395 400

Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val
405 410 415

Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly
420 425 430

Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu
435 440 445

Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys
450 455 460

Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val
465 470 475 480

Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val
485 490 495

Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys
500 505 510

Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val
515 520 525

Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala
530 535 540

Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp
545 550 555 560

Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala
565 570 575

Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
580 585 590

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
595 600 605

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
610 615 620

Ser Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr
625 630 635 640

Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser
645 650 655

Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln
660 665 670

Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg
675 680 685

Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr
690 695 700

Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln
705 710 715 720

Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
725 730

<210> 114

<211> 2199
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự mã hóa protein dung hợp

<400> 114
cacaagagtg aggttgctca tcggtttaaa gatttgggag aagaaaattt caaagccttg 60

gtgttgattg cctttgctca gtatcttcag cagtccccat ttgaagatca tgtaaaatta 120

gtgaatgaag taactgaatt tgcaaaaaca tgtgttgctg atgagtcagc tgaaaattgt 180

gacaaatcac ttcataccct ttttggagac aaattatgca cagttgcaac tcttcgtgaa 240

acctatggtg aaatggctga ctgctgtgca aaacaagaac ctgagagaaa tgaatgcttc 300

ttgcaacaca aagatgacaa cccaaacctc ccccgattgg tgagaccaga ggttgatgtg 360

atgtgcactg cttttcatga caatgaagag acatttttga aaaaatactt atatgaaatt 420

gccagaagac atccttactt ttatgccccg gaactccttt tctttgctaa aaggtataaa 480

gctgctttta cagaatgttg ccaagctgct gataaagctg cctgcctgtt gccaaagctc 540

gatgaacttc gggatgaagg gaaggcttcg tctgccaaac agagactcaa gtgtgccagt 600

ctccaaaaat ttggagaaag agctttcaaa gcatgggcag tagctcgcct gagccagaga 660

tttcccaaag ctgagtttgc agaagtttcc aagttagtga cagatcttac caaagtccac 720

acggaatgct gccatggaga tctgcttgaa tgtgctgatg acagggcgga ccttgccaag 780

tatatctgtg aaaatcaaga ttcgatctcc agtaaactga aggaatgctg tgaaaaacct 840

ctgttggaaa aatcccactg cattgccgaa gtggaaaatg atgagatgcc tgctgacttg 900

ccttcattag ctgctgattt tgttgaaagt aaggatgttt gcaaaaacta tgctgaggca 960

aaggatgtct tcctgggcat gtttttgtat gaatatgcaa gaaggcatcc tgattactct 1020

gtcgtgctgc tgctgagact tgccaagaca tatgaaacca ctctagagaa gtgctgtgcc 1080

gctgcagatc ctcatgaatg ctatgccaaa gtgttcgatg aatttaaacc tcttgtggaa 1140

gagcctcaga atttaatcaa acaaaattgt gagctttttg agcagcttgg agagtacaaa 1200

ttccagaatg cgctattagt tcgttacacc aagaaagtac cccaagtgtc aactccaact 1260

cttgtagagg tctcaagaaa cctaggaaaa gtgggcagca aatgttgtaa acatcctgaa 1320

gcaaaaagaa tgccctgtgc agaagactat ctatccgtgg tcctgaacca gttatgtgtg 1380

ttgcatgaga aaacgccagt aagtgacaga gtcaccaaat gctgcacaga atccttggtg 1440

aacaggcgac catgcttttc agctctggaa gtcgatgaaa catacgttcc caaagagttt 1500

aatgctgaaa cattcacctt ccatgcagat atatgcacac tttctgagaa ggagagacaa 1560

atcaagaaac aaactgcact tgttgagctc gtgaaacaca agcccaaggc aacaaaagag 1620

caactgaaag ctgttatgga tgatttcgca gcttttgtag agaagtgctg caaggctgac 1680

gataaggaga cctgctttgc cgaggagggt aaaaaacttg ttgctgcaag tcaagctgcc 1740

ttagggcttg gaagcggcgg agggggggagt ggcggcggtg gctccggggg gggcggatcc 1800

ggcggagggg gcagcggggg tggagggagt ggcgggggag gatcaggggg aggaggatca 1860

ggaggggggcg gaagtgatca ttgccctctc gggcccggac ggtgttgccg cctccacact 1920

gtgagggctt cacttgaaga ccttggatgg gccgactggg tgctgtcccc aagagaggta 1980

caagtcacaa tgtgtattgg cgcctgcccc agccagtttc gcgccgctaa catgcacgcc 2040

cagataaaaa ccagcctgca ccgcctgaag cccgacacgg tgccagcgcc ctgctgcgtg 2100

cccgccagct acaatcccat ggtgctcatt caaaagaccg acaccggggt gtcgctccag 2160

acctatgatg acttgttagc caaagactgc cactgcata 2199

<210> 115
<211> 735
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> protein dung hợp

<400> 115

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Ser Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys
420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala
580 585 590

Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly
595 600 605

Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly
610 615 620

Gly Gly Ala Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu
625 630 635 640

His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val
645 650 655

Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro

660 665 670

Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu
675 680 685

His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala
690 695 700

Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser
705 710 715 720

Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
725 730 735

<210> 116
<211> 2205
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự mã hóa protein dung hợp

<400> 116
gatgcacaca agagtgaggt tgctcatcgg tttaaagatt tgggagaaga aaatttcaaa 60

gccttggtgt tgattgcctt tgctcagtat cttcagcagt ccccatttga agatcatgta 120

aaattagtga atgaagtaac tgaatttgca aaaacatgtg ttgctgatga gtcagctgaa 180

aattgtgaca aatcacttca tacccttttt ggagacaaat tatgcacagt tgcaactctt 240

cgtgaaacct atggtgaaat ggctgactgc tgtgcaaaac aagaacctga gagaaatgaa 300

tgcttcttgc aacacaaaga tgacaaccca aacctccccc gattggtgag accagaggtt 360

gatgtgatgt gcactgcttt tcatgacaat gaagagacat ttttgaaaaa atacttatat 420

gaaattgcca gaagacatcc ttacttttat gccccggaac tccttttctt tgctaaaagg 480

tataaagctg cttttacaga atgttgccaa gctgctgata aagctgcctg cctgttgcca 540

aagctcgatg aacttcggga tgaagggaag gcttcgtctg ccaaacagag actcaagtgt 600

gccagtctcc aaaaatttgg agaaagagct ttcaaagcat gggcagtagc tcgcctgagc 660

cagagatttc ccaaagctga gtttgcagaa gtttccaagt tagtgacaga tcttaccaaa 720

gtccacacgg aatgctgcca tggagatctg cttgaatgtg ctgatgacag ggcggacctt 780

gccaagtata tctgtgaaaa tcaagattcg atctccagta aactgaagga atgctgtgaa 840

aaacctctgt tggaaaaatc ccactgcatt gccgaagtgg aaaatgatga gatgcctgct 900

gacttgcctt cattagctgc tgattttgtt gaaagtaagg atgtttgcaa aaactatgct 960

gaggcaaagg atgtcttcct gggcatgttt ttgtatgaat atgcaagaag gcatcctgat 1020

tactctgtcg tgctgctgct gagacttgcc aagacatatg aaaccactct agagaagtgc 1080

tgtgccgctg cagatcctca tgaatgctat gccaaagtgt tcgatgaatt taaacctctt 1140

gtggaagagc ctcagaattt aatcaaacaa aattgtgagc tttttgagca gcttggagag 1200

tacaaattcc agaatgcgct attagttcgt tacaccaaga aagtacccca agtgtcaact 1260

ccaactcttg tagaggtctc aagaaaccta ggaaaagtgg gcagcaaatg ttgtaaacat 1320

cctgaagcaa aaagaatgcc ctgtgcagaa gactatctat ccgtggtcct gaaccagtta 1380

tgtgtgttgc atgagaaaac gccagtaagt gacagagtca ccaaatgctg cacagaatcc 1440

ttggtgaaca ggcgaccatg cttttcagct ctggaagtcg atgaaacata cgttcccaaa 1500

gagtttaatg ctgaaacatt caccttccat gcagatatat gcacactttc tgagaaggag 1560

agacaaatca agaaacaaac tgcacttgtt gagctcgtga aacacaagcc caaggcaaca 1620

aaagagcaac tgaaagctgt tatggatgat ttcgcagctt ttgtagagaa gtgctgcaag 1680

gctgacgata aggagacctg ctttgccgag gagggtaaaa aacttgttgc tgcaagtcaa 1740

gctgccttag ggcttggtgc tggaggaggc ggggcgggcg gcgggggtgc cggtgggggt 1800

ggcgcagggg gaggtggtgc gggtggtggt ggggctggtg ggggaggtgc aggcggtggc 1860

ggtgccgggg ggggtggcgc ggatcattgc cctctcgggc ccggacggtg ttgccgcctc 1920

cacactgtga gggcttcact tgaagacctt ggatgggccg actgggtgct gtccccaaga 1980

gaggtacaag tcacaatgtg tattggcgcc tgccccagcc agtttcgcgc cgctaacatg 2040

cacgcccaga taaaaaccag cctgcaccgc ctgaagcccg acacggtgcc agcgccctgc 2100

tgcgtgcccg ccagctacaa tcccatggtg ctcattcaaa agaccgacac cggggtgtcg 2160

ctccagacct atgatgactt gttagccaaa gactgccact gcata 2205

<210> 117
<211> 713
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> protein dung hợp

<400> 117

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Ser Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

```
Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65                  70                  75                  80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
                85                  90                  95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
            100                 105                 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
        115                 120                 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
    130                 135                 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
145                 150                 155                 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
                165                 170                 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
            180                 185                 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
        195                 200                 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
    210                 215                 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
225                 230                 235                 240
```

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys
420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala

580 585 590

Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Asp His Cys
595 600 605

Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser
610 615 620

Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val
625 630 635 640

Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala
645 650 655

Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp
660 665 670

Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val
675 680 685

Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp
690 695 700

Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
705 710

<210> 118
<211> 2139
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự mã hóa protein dung hợp

<400> 118

gatgcacaca agagtgaggt tgctcatcgg tttaaagatt tgggagaaga aaatttcaaa 60

gccttggtgt tgattgcctt tgctcagtat cttcagcagt ccccatttga agatcatgta 120

aaattagtga atgaagtaac tgaatttgca aaaacatgtg ttgctgatga gtcagctgaa 180

aattgtgaca aatcacttca tacccttttt ggagacaaat tatgcacagt tgcaactctt 240

cgtgaaacct atggtgaaat ggctgactgc tgtgcaaaac aagaacctga gagaaatgaa 300

tgcttcttgc aacacaaaga tgacaaccca aacctccccc gattggtgag accagaggtt 360

gatgtgatgt gcactgcttt tcatgacaat gaagagacat ttttgaaaaa atacttatat 420

gaaattgcca gaagacatcc ttacttttat gccccggaac tccttttctt tgctaaaagg 480

tataaagctg cttttacaga atgttgccaa gctgctgata aagctgcctg cctgttgcca 540

aagctcgatg aacttcggga tgaagggaag gcttcgtctg ccaaacagag actcaagtgt 600

gccagtctcc aaaaatttgg agaaagagct ttcaaagcat gggcagtagc tcgcctgagc 660

cagagatttc ccaaagctga gtttgcagaa gtttccaagt tagtgacaga tcttaccaaa 720

gtccacacgg aatgctgcca tggagatctg cttgaatgtg ctgatgacag ggcggacctt 780

gccaagtata tctgtgaaaa tcaagattcg atctccagta aactgaagga atgctgtgaa 840

aaacctctgt tggaaaaatc ccactgcatt gccgaagtgg aaaatgatga gatgcctgct 900

gacttgcctt cattagctgc tgattttgtt gaaagtaagg atgtttgcaa aaactatgct 960

gaggcaaagg atgtcttcct gggcatgttt ttgtatgaat atgcaagaag gcatcctgat 1020

tactctgtcg tgctgctgct gagacttgcc aagacatatg aaaccactct agagaagtgc 1080

tgtgccgctg cagatcctca tgaatgctat gccaaagtgt tcgatgaatt taaacctctt 1140

gtggaagagc ctcagaattt aatcaaacaa aattgtgagc tttttgagca gcttggagag 1200

tacaaattcc agaatgcgct attagttcgt tacaccaaga aagtacccca agtgtcaact 1260

ccaactcttg tagaggtctc aagaaaccta ggaaaagtgg gcagcaaatg ttgtaaacat 1320

cctgaagcaa aaagaatgcc ctgtgcagaa gactatctat ccgtggtcct gaaccagtta 1380

tgtgtgttgc atgagaaaac gccagtaagt gacagagtca ccaaatgctg cacagaatcc 1440

ttggtgaaca ggcgaccatg cttttcagct ctggaagtcg atgaaacata cgttcccaaa 1500

gagtttaatg ctgaaacatt caccttccat gcagatatat gcacactttc tgagaaggag 1560

agacaaatca agaaacaaac tgcacttgtt gagctcgtga aacacaagcc caaggcaaca 1620

aaagagcaac tgaaagctgt tatggatgat ttcgcagctt ttgtagagaa gtgctgcaag 1680

gctgacgata aggagacctg ctttgccgag gagggtaaaa aacttgttgc tgcaagtcaa 1740

gctgccttag ggcttgcacc agcccctgcc cctgcacctg cacctgctcc cgcaccggct 1800

ccagccccag ctccggatca ttgccctctc gggcccggac ggtgttgccg cctccacact 1860

gtgagggctt cacttgaaga ccttggatgg gccgactggg tgctgtcccc aagagaggta 1920

caagtcacaa tgtgtattgg cgcctgcccc agccagtttc gcgccgctaa catgcacgcc 1980

cagataaaaa ccagcctgca ccgcctgaag cccgacacgg tgccagcgcc ctgctgcgtg 2040

cccgccagct acaatcccat ggtgctcatt caaaagaccg acaccggggt gtcgctccag 2100

acctatgatg acttgttagc caaagactgc cactgcata 2139

<210> 119
<211> 717
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> protein dung hợp

<400> 119

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Ser Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser

180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys
420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala
580 585 590

Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala
595 600 605

Pro Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr
610 615 620

Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser
625 630 635 640

Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln
645 650 655

Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg
660 665 670

Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr
675 680 685

Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln
690 695 700

Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
705 710 715

<210> 120
<211> 2151
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự mã hóa protein dung hợp

<400> 120
gatgcacaca agagtgaggt tgctcatcgg tttaaagatt tgggagaaga aaatttcaaa 60

gccttggtgt tgattgcctt tgctcagtat cttcagcagt ccccatttga agatcatgta 120

aaattagtga atgaagtaac tgaatttgca aaaacatgtg ttgctgatga gtcagctgaa 180

aattgtgaca aatcacttca tacccttttt ggagacaaat tatgcacagt tgcaactctt 240

cgtgaaacct atggtgaaat ggctgactgc tgtgcaaaac aagaacctga gagaaatgaa 300

tgcttcttgc aacacaaaga tgacaaccca aacctccccc gattggtgag accagaggtt 360

gatgtgatgt gcactgcttt tcatgacaat gaagagacat ttttgaaaaa atacttatat 420

gaaattgcca gaagacatcc ttacttttat gccccggaac tccttttctt tgctaaaagg 480

tataaagctg cttttacaga atgttgccaa gctgctgata aagctgcctg cctgttgcca 540

aagctcgatg aacttcggga tgaagggaag gcttcgtctg ccaaacagag actcaagtgt 600

gccagtctcc aaaaatttgg agaaagagct ttcaaagcat gggcagtagc tcgcctgagc 660

cagagatttc ccaaagctga gtttgcagaa gtttccaagt tagtgacaga tcttaccaaa 720

gtccacacgg aatgctgcca tggagatctg cttgaatgtg ctgatgacag ggcggacctt 780

gccaagtata tctgtgaaaa tcaagattcg atctccagta aactgaagga atgctgtgaa 840

aaacctctgt tggaaaaatc ccactgcatt gccgaagtgg aaaatgatga gatgcctgct 900

gacttgcctt cattagctgc tgattttgtt gaaagtaagg atgtttgcaa aaactatgct 960

gaggcaaagg atgtcttcct gggcatgttt ttgtatgaat atgcaagaag gcatcctgat 1020

tactctgtcg tgctgctgct gagacttgcc aagacatatg aaaccactct agagaagtgc 1080

tgtgccgctg cagatcctca tgaatgctat gccaaagtgt tcgatgaatt taaacctctt 1140

gtggaagagc ctcagaattt aatcaaacaa aattgtgagc tttttgagca gcttggagag 1200

tacaaattcc agaatgcgct attagttcgt tacaccaaga aagtacccca agtgtcaact 1260

ccaactcttg tagaggtctc aagaaaccta ggaaaagtgg gcagcaaatg ttgtaaacat 1320

cctgaagcaa aaagaatgcc ctgtgcagaa gactatctat ccgtggtcct gaaccagtta 1380

tgtgtgttgc atgagaaaac gccagtaagt gacagagtca ccaaatgctg cacagaatcc 1440

ttggtgaaca ggcgaccatg cttttcagct ctggaagtcg atgaaacata cgttcccaaa 1500

gagtttaatg ctgaaacatt caccttccat gcagatatat gcacactttc tgagaaggag 1560

agacaaatca agaaacaaac tgcacttgtt gagctcgtga aacacaagcc caaggcaaca 1620

aaagagcaac tgaaagctgt tatggatgat ttcgcagctt ttgtagagaa gtgctgcaag 1680

gctgacgata aggagacctg ctttgccgag gagggtaaaa aacttgttgc tgcaagtcaa 1740

gctgccttag ggcttgcacc agcccctgcc cctgcacctg cacctgctcc cgcaccggct 1800

ccagccccag ctccggctcc agctcctgat cattgccctc tcgggcccgg acggtgttgc 1860

cgcctccaca ctgtgagggc ttcacttgaa gaccttggat gggccgactg ggtgctgtcc 1920

ccaagagagg tacaagtcac aatgtgtatt ggcgcctgcc ccagccagtt tcgcgccgct 1980

aacatgcacg cccagataaa aaccagcctg caccgcctga agcccgacac ggtgccagcg 2040

ccctgctgcg tgcccgccag ctacaatccc atggtgctca ttcaaaagac cgacaccggg 2100

gtgtcgctcc agacctatga tgacttgtta gccaaagact gccactgcat a 2151

<210> 121
<211> 741
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> protein dung hợp

<400> 121

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Ser Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys
420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser

465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser
580 585 590

Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Glu Gly Lys Ser Ser Gly
595 600 605

Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
610 615 620

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp His Cys Pro Leu Gly Pro
625 630 635 640

Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu
645 650 655

Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met
660 665 670

Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala
675 680 685

Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala
690 695 700

Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys
705 710 715 720

Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys
725 730 735

Asp Cys His Cys Ile
740

<210> 122
<211> 2223
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự mã hóa protein dung hợp

<400> 122
gatgcacaca agagtgaggt tgctcatcgg tttaaagatt tgggagaaga aaatttcaaa 60

gccttggtgt tgattgcctt tgctcagtat cttcagcagt ccccatttga agatcatgta 120

aaattagtga atgaagtaac tgaatttgca aaaacatgtg ttgctgatga gtcagctgaa 180

aattgtgaca aatcacttca tacccttttt ggagacaaat tatgcacagt tgcaactctt 240

cgtgaaacct atggtgaaat ggctgactgc tgtgcaaaac aagaacctga gagaaatgaa 300

tgcttcttgc aacacaaaga tgacaaccca aacctccccc gattggtgag accagaggtt 360

gatgtgatgt gcactgcttt tcatgacaat gaagagacat ttttgaaaaa atacttatat 420

gaaattgcca gaagacatcc ttacttttat gccccggaac tccttttctt tgctaaaagg 480

tataaagctg cttttacaga atgttgccaa gctgctgata aagctgcctg cctgttgcca 540

aagctcgatg aacttcggga tgaagggaag gcttcgtctg ccaaacagag actcaagtgt 600

gccagtctcc aaaaatttgg agaaagagct ttcaaagcat gggcagtagc tcgcctgagc 660

cagagatttc ccaaagctga gtttgcagaa gtttccaagt tagtgacaga tcttaccaaa 720

gtccacacgg aatgctgcca tggagatctg cttgaatgtg ctgatgacag ggcggacctt 780

gccaagtata tctgtgaaaa tcaagattcg atctccagta aactgaagga atgctgtgaa 840

aaacctctgt tggaaaaatc ccactgcatt gccgaagtgg aaaatgatga gatgcctgct 900

gacttgcctt cattagctgc tgattttgtt gaaagtaagg atgtttgcaa aaactatgct 960

gaggcaaagg atgtcttcct gggcatgttt ttgtatgaat atgcaagaag gcatcctgat 1020

tactctgtcg tgctgctgct gagacttgcc aagacatatg aaaccactct agagaagtgc 1080

tgtgccgctg cagatcctca tgaatgctat gccaaagtgt tcgatgaatt taaacctctt 1140

gtggaagagc ctcagaattt aatcaaacaa aattgtgagc tttttgagca gcttggagag 1200

tacaaattcc agaatgcgct attagttcgt tacaccaaga aagtacccca agtgtcaact 1260

ccaactcttg tagaggtctc aagaaaccta ggaaaagtgg gcagcaaatg ttgtaaacat 1320

cctgaagcaa aaagaatgcc ctgtgcagaa gactatctat ccgtggtcct gaaccagtta 1380

tgtgtgttgc atgagaaaac gccagtaagt gacagagtca caaaatgctg tactgagagc 1440

ttggtcaaca ggcggccgtg cttcagcgcc ctcgaggtgg atgagactta tgtcccaaag 1500

gagtttaatg cggaaacttt tactttccac gcagacattt gcaccttgtc tgaaaaggaa 1560

agacagatta agaaacagac tgctcttgtg gaactggtaa aacataaacc aaaagctacg 1620

aaggagcagc ttaaggctgt tatggatgat ttcgccgcgt ttgtcgagaa gtgctgcaaa 1680

gcggacgata aggaaacttg ctttgcagag gaaggtaaga aactcgtagc ggcaagtcag 1740

gctgcgcttg gccttggagg cagtgaaggc aaatcctctg ggagtggctc tgaaagtaaa 1800

tccaccgagg gcaaatccag tggatctggg tctgaatcta agtctaccga ggggaagtct 1860

tctggcagtg ggtcagaatc taaatctaca ggcggctctg accattgccc gttgggacca 1920

ggacgctgct gtcgccttca tacagtgcga gcgagtttgg aagacctggg ctgggctgac 1980

tgggtgctta gccctcggga ggtccaggtc acaatgtgca ttggcgcgtg tcccagtcaa 2040

tttagagcag caaatatgca cgcccaaata aaaacctccc tgcataggct taagccagat 2100

actgtccccg caccatgctg tgtgcctgct tcttacaatc ctatggtact catccagaag 2160

accgacacgg gagttagcct ccagacttat gacgacctct tggctaaaga ttgccattgt 2220

att 2223

<210> 123
<211> 735
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> protein dung hợp

<400> 123

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln

20 25 30

Gln Ser Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys
420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Ser Pro Gly Gly Gly Ser
580 585 590

Pro Gly Gly Gly Ser Pro Gly Gly Gly Ser Pro Gly Gly Gly Ser Pro
595 600 605

Gly Gly Gly Ser Pro Gly Gly Gly Ser Pro Gly Gly Gly Ser Pro Gly
610 615 620

Gly Gly Ser Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu
625 630 635 640

His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val
645 650 655

Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro
660 665 670

Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu
675 680 685

His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala
690 695 700

Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser

705 710 715 720

Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
725 730 735

<210> 124
<211> 2205
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự mã hóa protein dung hợp

<400> 124
gatgcacaca agagtgaggt tgctcatcgg tttaaagatt tgggagaaga aaatttcaaa 60

gccttggtgt tgattgcctt tgctcagtat cttcagcagt ccccatttga agatcatgta 120

aaattagtga atgaagtaac tgaatttgca aaaacatgtg ttgctgatga gtcagctgaa 180

aattgtgaca aatcacttca tacccttttt ggagacaaat tatgcacagt tgcaactctt 240

cgtgaaacct atggtgaaat ggctgactgc tgtgcaaaac aagaacctga gagaaatgaa 300

tgcttcttgc aacacaaaga tgacaaccca aacctccccc gattggtgag accagaggtt 360

gatgtgatgt gcactgcttt tcatgacaat gaagagacat ttttgaaaaa atacttatat 420

gaaattgcca gaagacatcc ttacttttat gccccggaac tccttttctt tgctaaaagg 480

tataaagctg cttttacaga atgttgccaa gctgctgata aagctgcctg cctgttgcca 540

aagctcgatg aacttcggga tgaagggaag gcttcgtctg ccaaacagag actcaagtgt 600

gccagtctcc aaaaatttgg agaaagagct ttcaaagcat gggcagtagc tcgcctgagc 660

cagagatttc ccaaagctga gtttgcagaa gtttccaagt tagtgacaga tcttaccaaa 720

gtccacacgg aatgctgcca tggagatctg cttgaatgtg ctgatgacag ggcggacctt 780

gccaagtata tctgtgaaaa tcaagattcg atctccagta aactgaagga atgctgtgaa 840

aaacctctgt tggaaaaatc ccactgcatt gccgaagtgg aaaatgatga gatgcctgct 900

gacttgcctt cattagctgc tgattttgtt gaaagtaagg atgtttgcaa aaactatgct 960

gaggcaaagg atgtcttcct gggcatgttt ttgtatgaat atgcaagaag gcatcctgat 1020

tactctgtcg tgctgctgct gagacttgcc aagacatatg aaaccactct agagaagtgc 1080

tgtgccgctg cagatcctca tgaatgctat gccaaagtgt tcgatgaatt taaacctctt 1140

gtggaagagc ctcagaattt aatcaaacaa aattgtgagc tttttgagca gcttggagag 1200

tacaaattcc agaatgcgct attagttcgt tacaccaaga aagtacccca agtgtcaact 1260

ccaactcttg tagaggtctc aagaaaccta ggaaaagtgg gcagcaaatg ttgtaaacat 1320

cctgaagcaa aaagaatgcc ctgtgcagaa gactatctat ccgtggtcct gaaccagtta 1380

tgtgtgttgc atgagaaaac gccagtaagt gacagagtca cgaaatgttg cacagagtca 1440

ctggtcaaca ggagaccttg cttctccgct cttgaggttg acgaaacgta tgtcccaaaa 1500

gagttcaacg ccgaaacgtt tacgtttcat gcggacatat gcactctcag tgagaaggag 1560

cgacaaatca aaaaacagac tgctcttgta gagttggtaa aacacaaacc taaagcaaca 1620

aaagagcaat tgaaagctgt gatggacgat tttgcagctt tcgtagaaaa gtgctgcaag 1680

gccgacgata aagaaacctg tttcgctgaa gaaggcaaaa aacttgttgc ggcatctcag 1740

gccgctcttg gacttgggag cccgggtggc gggtctccag gcggaggctc tccgggcgga 1800

ggtagtcccg gagggggtag tccgggcggc ggttctccag gtggaggttc tcctggtggt 1860

ggcagtcctg gcggaggatc tgatcactgt ccccttgggc ccgggaggtg ctgccgactt 1920

catacagttc gcgccagcct tgaagatttg gggtgggccg actgggtgtt gagcccgaga 1980

gaggtccaag tcacgatgtg tattggagcc tgtccctctc aattccgagc cgcaaatatg 2040

catgcgcaaa taaagacgag tctccatcgg ttgaagcctg atactgtccc agctccgtgc 2100

tgcgtccccg cgagttataa tcccatggtc cttatacaga aaacagacac tggtgtcagc 2160

cttcagacgt atgacgattt gcttgctaaa gactgtcatt gtatt 2205

<210> 125
<211> 735
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> protein dung hợp

<400> 125

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Ser Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys
420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Ser Ala Gly Gly Gly Ser
580 585 590

Ala Gly Gly Gly Ser Ala Gly Gly Gly Ser Ala Gly Gly Gly Ser Ala
595 600 605

Gly Gly Gly Ser Ala Gly Gly Gly Ser Ala Gly Gly Gly Ser Ala Gly
610 615 620

Gly Gly Ser Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu

625 630 635 640

His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val
645 650 655

Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro
660 665 670

Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu
675 680 685

His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala
690 695 700

Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser
705 710 715 720

Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
725 730 735

<210> 126
<211> 2205
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự mã hóa protein dung hợp

<400> 126
gatgcacaca agagtgaggt tgctcatcgg tttaaagatt tgggagaaga aaatttcaaa 60

gccttggtgt tgattgcctt tgctcagtat cttcagcagt ccccatttga agatcatgta 120

aaattagtga atgaagtaac tgaatttgca aaaacatgtg ttgctgatga gtcagctgaa 180

aattgtgaca aatcacttca tacccttttt ggagacaaat tatgcacagt tgcaactctt 240

cgtgaaacct atggtgaaat ggctgactgc tgtgcaaaac aagaacctga gagaaatgaa 300

tgcttcttgc aacacaaaga tgacaaccca aacctccccc gattggtgag accagaggtt 360

gatgtgatgt gcactgcttt tcatgacaat gaagagacat ttttgaaaaa atacttatat 420

gaaattgcca gaagacatcc ttacttttat gccccggaac tccttttctt tgctaaaagg 480

tataaagctg cttttacaga atgttgccaa gctgctgata aagctgcctg cctgttgcca 540

aagctcgatg aacttcggga tgaagggaag gcttcgtctg ccaaacagag actcaagtgt 600

gccagtctcc aaaaatttgg agaaagagct ttcaaagcat gggcagtagc tcgcctgagc 660

cagagatttc ccaaagctga gtttgcagaa gtttccaagt tagtgacaga tcttaccaaa 720

gtccacacgg aatgctgcca tggagatctg cttgaatgtg ctgatgacag ggcggacctt 780

gccaagtata tctgtgaaaa tcaagattcg atctccagta aactgaagga atgctgtgaa 840

aaacctctgt tggaaaaatc ccactgcatt gccgaagtgg aaaatgatga gatgcctgct 900

gacttgcctt cattagctgc tgattttgtt gaaagtaagg atgtttgcaa aaactatgct 960

gaggcaaagg atgtcttcct gggcatgttt ttgtatgaat atgcaagaag gcatcctgat 1020

tactctgtcg tgctgctgct gagacttgcc aagacatatg aaaccactct agagaagtgc 1080

tgtgccgctg cagatcctca tgaatgctat gccaaagtgt tcgatgaatt taaacctctt 1140

gtggaagagc ctcagaattt aatcaaacaa aattgtgagc tttttgagca gcttggagag 1200

tacaaattcc agaatgcgct attagttcgt tacaccaaga aagtacccca agtgtcaact 1260

ccaactcttg tagaggtctc aagaaaccta ggaaaagtgg gcagcaaatg ttgtaaacat 1320

cctgaagcaa aaagaatgcc ctgtgcagaa gactatctat ccgtggtcct gaaccagtta 1380

tgtgtgttgc atgagaaaac gccagtaagt gacagagtca ctaaatgttg taccgagtct 1440

cttgttaata ggcggccatg cttcagtgca ttggaagtcg acgaaaccta tgtaccaaag 1500

gagttcaacg cagaaacatt tacattccat gctgatatct gcacattgag cgagaaagag 1560

agacagatta agaaacagac agcgcttgtt gaactggtta aacacaaacc aaaagctacc 1620

aaggagcagc ttaaggcagt aatggatgac ttcgcggcct ttgtcgagaa atgttgtaaa 1680

gcggatgata aagagacatg cttcgccgaa gagggcaaaa aacttgtagc ggcaagccag 1740

gccgcactgg gtctcggtag tgcgggcggt ggttcagcgg ggggaggatc tgcaggtggt 1800

ggctcagcgg gtggcggtag cgctgggggg ggctccgcag gtgggggatc agcaggcggc 1860

ggatcagccg gcggtggatc cgaccactgt cctctcgggc ctggtcggtg ttgccgcctc 1920

catactgtgc gcgcgtctct tgaggatctg gggtgggctg attgggttct ctctccccgc 1980

gaagtgcagg tgaccatgtg tattggtgct tgcccaagtc aattccgagc agctaacatg 2040

cacgcccaga tcaagactag cctgcatcgg cttaagcccg acactgttcc tgccccttgc 2100

tgtgttcctg catcttataa tccaatggtc ctgatccaga aaaccgatac gggtgtatca 2160

ttgcaaacat acgacgactt gcttgccaaa gattgccatt gcatt 2205

<210> 127
<211> 727
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> protein dung hợp

<400> 127

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Ser Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys
420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys

545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser
580 585 590

Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Glu Gly Lys Ser Ser Gly
595 600 605

Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp His Cys Pro Leu
610 615 620

Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu
625 630 635 640

Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val
645 650 655

Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met
660 665 670

His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val
675 680 685

Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile
690 695 700

Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu
705 710 715 720

Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
725

<210> 128
<211> 2181
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự mã hóa protein dung hợp

<400> 128

gatgcacaca agagtgaggt tgctcatcgg tttaaagatt tgggagaaga aaatttcaaa 60

gccttggtgt tgattgcctt tgctcagtat cttcagcagt ccccatttga agatcatgta 120

aaattagtga atgaagtaac tgaatttgca aaaacatgtg ttgctgatga gtcagctgaa 180

aattgtgaca aatcacttca tacccttttt ggagacaaat tatgcacagt tgcaactctt 240

cgtgaaacct atggtgaaat ggctgactgc tgtgcaaaac aagaacctga gagaaatgaa 300

tgcttcttgc aacacaaaga tgacaaccca aacctccccc gattggtgag accagaggtt 360

gatgtgatgt gcactgcttt tcatgacaat gaagagacat ttttgaaaaa atacttatat 420

gaaattgcca gaagacatcc ttacttttat gccccggaac tccttttctt tgctaaaagg 480

tataaagctg cttttacaga atgttgccaa gctgctgata aagctgcctg cctgttgcca 540

aagctcgatg aacttcggga tgaagggaag gcttcgtctg ccaaacagag actcaagtgt 600

gccagtctcc aaaaatttgg agaaagagct ttcaaagcat gggcagtagc tcgcctgagc 660

cagagatttc ccaaagctga gtttgcagaa gtttccaagt tagtgacaga tcttaccaaa 720

gtccacacgg aatgctgcca tggagatctg cttgaatgtg ctgatgacag ggcggacctt 780

gccaagtata tctgtgaaaa tcaagattcg atctccagta aactgaagga atgctgtgaa 840

aaacctctgt tggaaaaatc ccactgcatt gccgaagtgg aaaatgatga gatgcctgct 900

gacttgcctt cattagctgc tgattttgtt gaaagtaagg atgtttgcaa aaactatgct 960

gaggcaaagg atgtcttcct gggcatgttt ttgtatgaat atgcaagaag gcatcctgat 1020

tactctgtcg tgctgctgct gagacttgcc aagacatatg aaaccactct agagaagtgc 1080

tgtgccgctg cagatcctca tgaatgctat gccaaagtgt tcgatgaatt taaacctctt 1140

gtggaagagc ctcagaattt aatcaaacaa aattgtgagc tttttgagca gcttggagag 1200

tacaaattcc agaatgcgct attagttcgt tacaccaaga aagtacccca agtgtcaact 1260

ccaactcttg tagaggtctc aagaaaccta ggaaaagtgg gcagcaaatg ttgtaaacat 1320

cctgaagcaa aaagaatgcc ctgtgcagaa gactatctat ccgtggtcct gaaccagtta 1380

tgtgtgttgc atgagaaaac gccagtaagt gacagagtca cgaaatgctg tacagaatcc 1440

ctcgtgaata gaaggccctg cttctctgcc cttgaggtgg acgagactta cgtccctaag 1500

gagtttaacg ccgagacctt tacttttcat gctgatattt gcacccttcc cgaaaaggag 1560

cggcagatca agaaacaaac agccttggtg gaactcgtaa aacataaacc caaagccacc 1620

aaggaacaac ttaaagctgt tatggatgac ttcgcagcct tcgtcgagaa atgttgcaag 1680

gcggatgata aggaaacgtg ttttgctgag gaagggaaga agttggttgc tgcctctcaa 1740

gcggctctgg ggcttggcgg atcagagggg aagtcctccg ggtccggtag cgagtccaaa 1800

tctacggaag ggaagtcatc cggttctggg tcagagtcca aatccacagg aggatcagac 1860

cattgcccat tgggaccagg acgatgttgt cgcctgcata cggtaagagc gtctctggag 1920

gatctcggct gggccgattg ggttctctca ccacgagaag tacaggtcac aatgtgcata 1980

ggagcttgtc cgagccaatt ccgggcggct aatatgcacg cacagatcaa gacctctttg 2040

caccgcttga agcccgatac cgtgccagca ccgtgttgcg tcccagcatc ttacaaccct 2100

atggttttga tacagaaaac tgacacaggt gtgagcctcc agacatatga tgatttgctg 2160

gctaaggatt gccactgtat a 2181