(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) **1-0042976**

(51)[7] **C07K 14/705**; A61K 39/00; C07K 16/46; C07K 16/42; A61K 38/16; A61K 39/395

(13) **B**

(21) 1-2018-05111 (22) 14/04/2017

(86) PCT/US2017/027765 14/04/2017 (87) WO 2017/181109 19/10/2017

(30) 62/323,193 15/04/2016 US; 62/343,355 31/05/2016 US; 62/363,917 19/07/2016 US; 62/363,925 19/07/2016 US; 62/363,929 19/07/2016 US; 62/363,931 19/07/2016 US; 62/364,073 19/07/2016 US; 62/365,087 21/07/2016 US; 62/365,085 21/07/2016 US; 62/365,081 21/07/2016 US; 62/365,102 21/07/2016 US; 62/365,166 21/07/2016 US; 62/372,362 09/08/2016 US; 62/385,785 09/09/2016 US; 62/385,805 09/09/2016 US; 62/385,627 09/09/2016 US; 62/385,871 09/09/2016 US; 62/385,893 09/09/2016 US; 62/385,888 09/09/2016 US; 62/406,632 11/10/2016 US; 62/425,184 22/11/2016 US; PCT/US2017/027800 14/04/2017 US

(45) 27/01/2025 442 (43) 26/08/2019 377A

(73) 1. IMMUNEXT INC. (US)
1 Medical Center Drive Lebanon, NH 03756, United States of America
2. JANSSEN PHARMACEUTICALS, INC. (US)
1000 U.S. Route 202 South, Raritan, New Jersey 08869, United States of America

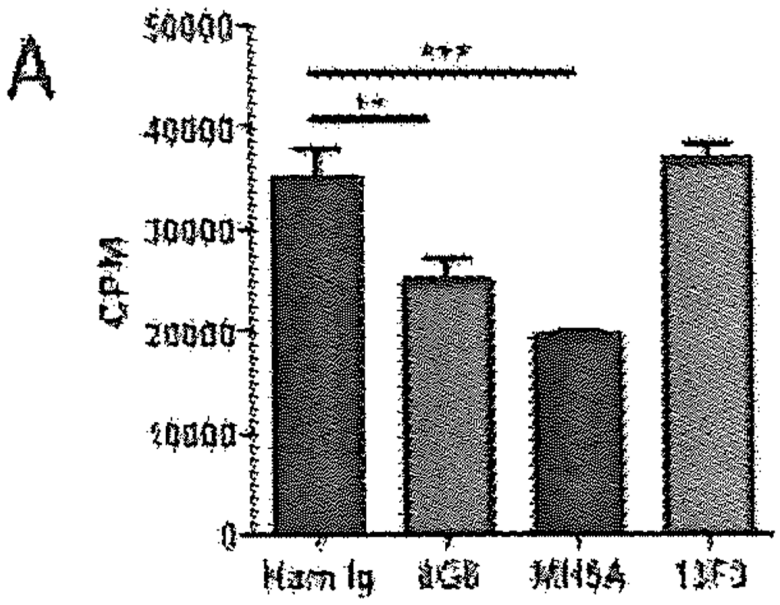
(72) MOLLOY, Michael (US); ROTHSTEIN, Jay (US); PECHENICK, Dov (US); SNYDER, Linda (US); POWERS, Gordon (US).

(74) Công ty TNHH dịch vụ sở hữu trí tuệ DREWMARKS (DREWMARKS CO .,LTD.)

(54) KHÁNG THỂ KHÁNG VISTA Ở NGƯỜI ĐƯỢC PHÂN LẬP VÀ CHẾ PHẨM CHỨA KHÁNG THỂ NÀY

(21) 1-2018-05111

(57) Sáng chế đề cập đến kháng thể đối vận và chủ vận kháng VISTA ở người và các mảnh kháng thể. Các kháng thể đối vận và các mảnh kháng thể này có thể được sử dụng để ức chế hoặc ngăn chặn tác dụng ức chế của VISTA đối với khả năng miễn dịch của tế bào T và do đó thúc đẩy khả năng miễn dịch của tế bào T. Các kháng thể chủ vận và các mảnh kháng thể này có thể được sử dụng để nâng cao hoặc tăng cường hoặc bắt chước tác dụng ức chế của VISTA đối với khả năng miễn dịch của tế bào T và do đó ức chế khả năng miễn dịch của tế bào T. Các kháng thể đối vận và các mảnh kháng thể này đặc biệt hữu ích trong điều trị ung thư và các tình trạng nhiễm trùng. Các kháng thể chủ vận và các mảnh kháng thể này đặc biệt hữu ích trong điều trị bệnh tự miễn dịch, dị ứng, tình trạng viêm, GVHD, nhiễm trùng huyết và thể nhận cấy ghép. Sáng chế cũng đề cập đến các chế phẩm và dược phẩm chứa kháng thể này.



Hình 1A

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế này đề cập đến việc xác định các kháng thể và mảnh kháng thể kháng VISTA ở người mới, tức là các kháng thể và mảnh kháng thể kháng VISTA ở người (protein ức chế có chứa globulin miễn dịch vùng V có chức năng ức chế hoạt hóa tế bào T). Cụ thể hơn, đơn đăng ký sáng chế này đề cập đến các chất chủ vận VISTA ở người mới, tức là các kháng thể và mảnh kháng thể kháng VISTA ở người mà chủ vận hoặc thúc đẩy tác dụng ức chế của VISTA ở người lên khả năng miễn dịch, đặc biệt là khả năng miễn dịch của tế bào T. Ngoài ra, sáng chế này cũng đề cập đến việc sử dụng các chất chủ vận đó để tăng cường hoặc bắt chước tác dụng ức chế của VISTA lên khả năng miễn dịch, chẳng hạn như tác dụng ức chế của nó lên khả năng tăng sinh tế bào T $CD4^+$ hoặc $CD8^+$, hoạt hóa tế bào T $CD4^+$ hoặc $CD8^+$ và tác dụng ức chế của nó đối với việc sản xuất các cytokin miễn dịch, đặc biệt là các cytokin tiền viêm. Ngoài ra, sáng chế này cũng đề cập đến việc sử dụng cụ thể của các kháng thể và mảnh kháng thể chủ vận này làm thuốc phòng bệnh hoặc trị liệu, đặc biệt là trong điều trị các tình trạng bệnh mà tại đó việc ngăn ngừa hoặc ức chế miễn dịch tế bào T và biểu hiện của các cytokin tiền viêm là có lợi về mặt trị liệu, chẳng hạn như tự miễn dịch, viêm, rối loạn dị ứng, nhiễm trùng huyết, bệnh ghép chống chủ (GVHD) hoặc làm giảm tác dụng phụ của viêm của một số tình trạng bệnh như ung thư.

Đơn đăng ký sáng chế này cũng đề cập đến các chất đối vận mới, tức là các kháng thể và mảnh kháng thể kháng VISTA ở người mà đối kháng hoặc ức chế các tác dụng ức chế của VISTA ở người lên khả năng miễn dịch, đặc biệt là tác dụng của VISTA lên khả năng miễn dịch của tế bào T. Ngoài ra, sáng chế này cũng liên quan đến việc sử dụng các chất đối vận mới đó để ngăn chặn hoặc ức chế các tác dụng ức chế của VISTA lên khả năng miễn dịch, chẳng hạn như tác dụng ức chế của nó lên khả năng tăng sinh tế bào T $CD4^+$ hoặc $CD8^+$, hoạt hóa tế bào T $CD4^+$ hoặc $CD8^+$ và sản xuất các cytokin miễn dịch. Ngoài ra, sáng chế này cũng đề cập đến việc sử dụng cụ thể của các kháng

thể và mảnh kháng thể đối kháng này làm thuốc phòng bệnh hoặc trị liệu, đặc biệt là trong điều trị các tình trạng bệnh mà tại đó việc thúc đẩy miễn dịch tế bào T là có lợi về mặt trị liệu, chẳng hạn như trong điều trị ung thư và các bệnh nhiễm trùng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các con đường điều hòa các điểm kiểm tra âm tính (NCR) miễn dịch đã được chứng minh là mục tiêu lâm sàng đặc biệt trong điều trị các bệnh liên quan đến miễn dịch ở người. Việc chặn hai NCR, CTLA-4 và PD-1, sử dụng các kháng thể đơn dòng (mAb) để tăng cường miễn dịch khối u đang cách mạng hóa việc điều trị ung thư và đã thiết lập các con đường này như mục tiêu được xác nhận về mặt lâm sàng trong điều trị bệnh ở người. Ngoài ra, các kiểu hòa tan của phối tử NCR mà kích hoạt con đường NCR đã được sử dụng tại bệnh viện như loại thuốc ức chế miễn dịch để điều trị tự miễn dịch (tức là AMP-110/B7-H4-Ig đối với viêm khớp dạng thấp).

VISTA (xem Tài liệu tham khảo 1) là một phối tử NCR có họ phát sinh loài gần nhất là PD-L1. VISTA có tính tương đồng với PD-L1 nhưng biểu thị một kiểu biểu hiện duy nhất bị giới hạn trong khoang tạo máu. Cụ thể, VISTA được biểu hiện về mặt cấu trúc và ở nồng độ cao trên các tế bào tủy xương CD11b ^{cao}, và được biểu hiện ở nồng độ thấp trên các tế bào T CD4$^+$ và CD8$^+$. Giống như PD-L1, VISTA là phối tử ức chế mạnh mẽ khả năng miễn dịch (Tài liệu tham khảo 1), và giống như PD-L1, việc chặn VISTA sẽ cho phép phát triển miễn dịch điều trị ung thư trong các mô hình ung thư tiền lâm sàng (xem Tài liệu tham khảo 2). Mặc dù việc chặn VISTA tăng cường khả năng miễn dịch, đặc biệt là khả năng miễn dịch của tế bào T trung gian CD8$^+$ và CD4$^+$, nhưng việc điều trị bằng protein dung hợp Ig hòa tan của vùng ngoại bào của VISTA (VISTA-Ig) lại ức chế khả năng miễn dịch và được chứng minh là kìm hãm sự tiến triển của nhiều mô hình bệnh tự miễn ở chuột.

Bằng chứng khoa học rõ ràng đã chỉ ra rằng VISTA là phối tử cảm ứng sự ức chế mạnh mẽ tế bào T. Nhiều kháng thể kháng VISTA ở người đối kháng đã được báo cáo bởi các nhóm khác nhau, trong đó có Trường Đại Học Dartmouth và Jannsen. Những kháng thể này rất hữu ích trong việc điều trị các tình trạng bệnh mà cần ức chế các tác

dụng ức chế miễn dịch của VISTA lên khả năng miễn dịch của tế bào T như ung thư và nhiễm trùng. Tuy nhiên, theo hiểu biết tốt nhất của các tác giả sáng chế thì trước đây chưa có kháng thể hoặc mảnh kháng thể kháng VISTA ở người nào được xác định mà chủ vận các tác dụng của VISTA ở người. Các kháng thể hoặc mảnh kháng thể kháng VISTA ở người chủ vận đó sẽ muốn có trong điều trị các tình trạng bệnh mà cần có sự ức chế khả năng miễn dịch, đặc biệt là khả năng miễn dịch của tế bào T và/hoặc các tình trạng bệnh mà trong đó sự biểu hiện VISTA được điều hoà giảm một cách khác thường.

Tài liệu tham khảo

Tài liệu tham khảo sau đây và tài liệu tham khảo khác được trích dẫn trong đơn sáng chế này được kết hợp bằng cách tham chiếu toàn bộ nội dung của chúng.

1 Dong, C., Juedes, A. E., Temann, U. A., Shresta, S., Allison, J. P., Ruddle, N. H. and Flavell, R. A., ICOS co-stimulatory receptor is essential for T-cell activation and function. Nature 2001. 409: 97-101.

2 Suh, W. K., Gajewska, B. U., Okada, H., Gronski, M. A., Bertram, E. M., Dawicki, W., Duncan, G. S., Bukczynski, J., Plyte, S., Elia, A., Wakeham, A., Itie, A., Chung, S., Da Costa, J., Arya, S., Horan, T., Campbell, P., Gaida, K., Ohashi, P. S., Watts, T. H., Yoshinaga, S. K., Bray, M. R., Jordana, M. and Mak, T. W., The B7 family member B7-H3 preferentially down-regulates T helper type 1-mediated immune responses. Nat Immunol 2003. 4: 899-906.

3 Borriello, F., Sethna, M. P., Boyd, S. D., Schweitzer, A. N., Tivol, E. A., Jacoby, D., Strom, T. B., Simpson, E. M., Freeman, G. J. and Sharpe, A. H., B7-1 and B7-2 have overlapping, critical roles in immunoglobulin class switching and germinal center formation. Immunity 1997. 6: 303-313.

4 Chambers, C. A., Sullivan, T. J. and Allison, J. P., Lymphoproliferation in CTLA-4-deficient mice is mediated by costimulation-dependent activation of CD4+ T cells. Immunity 1997. 7: 885-895.

5 Waterhouse, P., Penninger, J. M., Timms, E., Wakeham, A., Shahinian, A., Lee, K. P., Thompson, C. B., Griesser, H. and Mak, T. W., Lymphoproliferative disorders

with early lethality in mice deficient in Ctla-4. Science 1995. 270: 985-988.

6 Tivol, E. A., Borriello, F., Schweitzer, A. N., Lynch, W. P., Bluestone, J. A. and Sharpe, A. H., Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4. Immunity 1995. 3: 541-547.

7 Nishimura, H., Nose, M., Hiai, H., Minato, N. and Honjo, T., Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. Immunity 1999. 11: 141-151.

8 Keir, M. E., Liang, S. C., Guleria, I., Latchman, Y. E., Qipo, A., Albacker, L. A., Koulmanda, M., Freeman, G. J., Sayegh, M. H. and Sharpe, A. H., Tissue expression of PD-L1 mediates peripheral T cell tolerance. J Exp Med 2006. 203: 883-895.

9 Ortler, S., Leder, C., Mittelbronn, M., Zozulya, A. L., Knolle, P. A., Chen, L., Kroner, A. and Wiendl, H., B7-H1 restricts neuroantigen-specific T cell responses and confines inflammatory CNS damage: implications for the lesion pathogenesis of multiple sclerosis. Eur J Immunol 2008. 38: 1734-1744.

10 Zhu, G., Augustine, M. M., Azuma, T., Luo, L., Yao, S., Anand, S., Rietz, A. C., Huang, J., Xu, H., Flies, A. S., Flies, S. J., Tamada, K., Colonna, M., van Deursen, J. M. and Chen, L., B7-H4-deficient mice display augmented neutrophil-mediated innate immunity. Blood 2009. 113: 1759-1767.

11 Chen, Y., Wang, Q., Shi, B., Xu, P., Hu, Z., Bai, L. and Zhang, X., Development of a sandwich ELISA for evaluating soluble PD-L1 (CD274) in human sera of different ages as well as supernatants of PD-L1(+) cell lines. Cytokine 2011.

12 Greenwald, R. J., Freeman, G. J. and Sharpe, A. H., The B7 family revisited. Annu Rev Immunol 2005. 23: 515-548.

13 Zhu, Y., Yao, S., Iliopoulou, B. P., Han, X., Augustine, M. M., Xu, H., Phennicie, R. T., Flies, S. J., Broadwater, M., Ruff, W., Taube, J. M., Zheng, L., Luo, L., Zhu, G., Chen, J. and Chen, L., B7-H5 costimulates human T cells via CD28H. Nat Commun

2013. 4: 2043.

14 Brandt, C. S., Baratin, M., Yi, E. C., Kennedy, J., Gao, Z., Fox, B., Haldeman, B., Ostrander, C. D., Kaifu, T., Chabannon, C., Moretta, A., West, R., Xu, W., Vivier, E. and Levin, S. D., The B7 family member B7-H6 is a tumor cell ligand for the activating natural killer cell receptor NKp30 in humans. J Exp Med 2009. 206: 1495-1503.

15 Wang, L., Rubinstein, R., Lines, J. L., Wasiuk, A., Ahonen, C., Guo, Y., Lu, L. F., Gondek, D., Wang, Y., Fava, R. A., Fiser, A., Almo, S. and Noelle, R. J., VISTA, a novel mouse Ig superfamily ligand that negatively regulates T cell responses. J Exp Med 2011. 208: 577-592.

16 Lines, J. L., Sempere, L. F., Wang, L., Panttazi, E., Mak, J., O'Connell, S., Ceeraz, S., Suriawinata, A. A., Yan, S., Ernstoff, M. S. and Noelle, R. J., VISTA is an immune checkpoint regulator for human T cells. in revision (Cancer Research).

17 LeMercier, I., Lines, J. L., Sergent, P., Li, J., Noelle, R. J. and Wang, L., VISTA regulates the development of protective anti-tumor immunity. in revision (Cancer Research).

18 Wolchok, J. D., Kluger, H., Callahan, M. K., Postow, M. A., Rizvi, N. A., Lesokhin, A. M., Segal, N. H., Ariyan, C. E., Gordon, R. A., Reed, K., Burke, M. M., Caldwell, A., Kronenberg, S. A., Agunwamba, B. U., Zhang, X., Lowy, I., Inzunza, H. D., Feely, W., Horak, C. E., Hong, Q., Korman, A. J., Wigginton, J. M., Gupta, A. and Sznol, M., Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med 2013. 369: 122-133.

19 Iliopoulos, D., Kavousanaki, M., Ioannou, M., Boumpas, D. and Verginis, P., The negative costimulatory molecule PD-1 modulates the balance between immunity and tolerance via miR-21. Eur J Immunol 2011. 41: 1754-1763.

20 Ansari, M. J., Salama, A. D., Chitnis, T., Smith, R. N., Yagita, H., Akiba, H., Yamazaki, T., Azuma, M., Iwai, H., Khoury, S. J., Auchincloss, H., Jr. and Sayegh, M. H., The programmed death-1 (PD-1) pathway regulates autoimmune diabetes in

nonobese diabetic (NOD) mice. J Exp Med 2003. 198: 63-69.

21 Bertsias, G. K., Nakou, M., Choulaki, C., Raptopoulou, A., Papadimitraki, E., Goulielmos, G., Kritikos, H., Sidiropoulos, P., Tzardi, M., Kardassis, D., Mamalaki, C. and Boumpas, D. T., Genetic, immunologic, and immunohistochemical analysis of the programmed death 1/programmed death ligand 1 pathway in human systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2009. 60: 207-218.

22 Prokunina, L., Castillejo-Lopez, C., Oberg, F., Gunnarsson, I., Berg, L., Magnusson, V., Brookes, A. J., Tentler, D., Kristjansdottir, H., Grondal, G., Bolstad, A. I., Svenungsson, E., Lundberg, I., Sturfelt, G., Jonssen, A., Truedsson, L., Lima, G., Alcocer-Varela, J., Jonsson, R., Gyllensten, U. B., Harley, J. B., Alarcon-Segovia, D., Steinsson, K. and Alarcon-Riquelme, M. E., A regulatory polymorphism in PDCD1 is associated with susceptibility to systemic lupus erythematosus in humans. Nat Genet 2002. 32: 666-669.

23 Ozkaynak, E., Wang, L., Goodearl, A., McDonald, K., Qin, S., O'Keefe, T., Duong, T., Smith, T., Gutierrez-Ramos, J. C., Rottman, J. B., Coyle, A. J. and Hancock, W. W., Programmed death-1 targeting can promote allograft survival. J Immunol 2002. 169: 6546-6553.

24 Watson, M. P., George, A. J. and Larkin, D. F., Differential effects of costimulatory pathway modulation on corneal allograft survival. Invest Ophthalmol Vis Sci 2006. 47: 3417-3422.

25 Podojil, J. R., Liu, L. N., Marshall, S. A., Chiang, M. Y., Goings, G. E., Chen, L., Langermann, S. and Miller, S. D., B7-H4Ig inhibits mouse and human T-cell function and treats EAE via IL-10/Treg-dependent mechanisms. J Autoimmun 2013. 44: 71-81.

26 Sica, G. L., Choi, I. H., Zhu, G., Tamada, K., Wang, S. D., Tamura, H., Chapoval, A. I., Flies, D. B., Bajorath, J. and Chen, L., B7-H4, a molecule of the B7 family, negatively regulates T cell immunity. Immunity 2003. 18: 849-861.

27 Wang, X., Hao, J., Metzger, D. L., Mui, A., Ao, Z., Verchere, C. B., Chen, L.,

Ou, D. and Warnock, G. L., B7-H4 induces donor-specific tolerance in mouse islet allografts. Cell Transplant 2012. 21: 99-111.

28 Yamaura, K., Watanabe, T., Boenisch, O., Yeung, M., Yang, S., Magee, C. N., Padera, R., Datta, S., Schatton, T., Kamimura, Y., Azuma, M. and Najafian, N., In vivo function of immune inhibitory molecule B7-H4 in alloimmune responses. Am J Transplant 2010. 10: 2355-2362.

29 Yi, K. H. and Chen, L., Fine tuning the immune response through B7-H3 and B7-H4. Immunol Rev 2009. 229: 145-151.

30 Wang, X., Hao, J., Metzger, D. L., Ao, Z., Chen, L., Ou, D., Verchere, C. B., Mui, A. and Warnock, G. L., B7-H4 Treatment of T Cells Inhibits ERK, JNK, p38, and AKT Activation. PLoS One 2012. 7: e28232.

31 Terawaki, S., Tanaka, Y., Nagakura, T., Hayashi, T., Shibayama, S., Muroi, K., Okazaki, T., Mikami, B., Garboczi, D. N., Honjo, T. and Minato, N., Specific and high-affinity binding of tetramerized PD-L1 extracellular domain to PD-1-expressing cells: possible application to enhance T cell function. Int Immunol 2007. 19: 881-890.

32 Sedy, J. R., Gavrieli, M., Potter, K. G., Hurchla, M. A., Lindsley, R. C., Hildner, K., Scheu, S., Pfeffer, K., Ware, C. F., Murphy, T. L. and Murphy, K. M., B and T lymphocyte attenuator regulates T cell activation through interaction with herpesvirus entry mediator. Nat Immunol 2005. 6: 90-98.

33 Parisi, S., Battista, M., Musto, A., Navarra, A., Tarantino, C. and Russo, T., A regulatory loop involving Dies1 and miR-125a controls BMP4 signaling in mouse embryonic stem cells. FASEB J 2012. 26: 3957-3968.

34 Youngnak, P., Kozono, Y., Kozono, H., Iwai, H., Otsuki, N., Jin, H., Omura, K., Yagita, H., Pardoll, D. M., Chen, L. and Azuma, M., Differential binding properties of B7-H1 and B7-DC to programmed death-1. Biochem Biophys Res Commun 2003. 307: 672-677.

35 Butte, M. J., Keir, M. E., Phamduy, T. B., Sharpe, A. H. and Freeman, G. J.,

Programmed death-1 ligand 1 interacts specifically with the b7-1 costimulatory molecule to inhibit T cell responses. Immunity 2007. 27: 111-122.

36 Sharpe, A. H. and Freeman, G. J., The B7-CD28 superfamily. Nat Rev Immunol 2002. 2: 116-126.

37 Bartel P.L. et al. (1993) Using the two-hybrid system to detect protein-protein interactions. In Cellular Interactions in Development: A Practical Approach, D. A. Hartley, Ed., Oxford University Press, Oxford; pp 153-179.

38 Béranger F. et al. (1997) Getting more from the two-hybrid system : N-terminal fusions to LexA are efficient and sensitive baits for two-hybrid studies. NAR 25: 2035-36.

39 Formstecher E. et al. (2005) Protein interaction mapping: a Drosophila case study. Genome Res. 15: 376¬84.

40 Fromont-Racine M., Rain J.C., and Legrain P. (1997) Toward a functional analysis of the yeast genome through exhaustive two-hybrid screens. Nat. Genet. 16: 277-82.

41 Rain J.C. et al. (2001) The protein-protein interaction map of Helicobacter pylori. Nature 409: 211-15.

42 Vojtek A. and Hollenberg S.M. (1995) Ras-Raf interaction: two-hybrid analysis. Methods Enzymol. 255: 331¬42.

43 Wojcik J., Boneca I.G., and Legrain P. (2002) Prediction, assessment and validation of protein interaction maps in bacteria. J. Mol. Biol. 323: 763-70.

44. Franklin EC, Kunkel HG. Immunologic Differences Between the 19 S and 7 S Components of Normal Human γ-Globulin. The Journal of Immunology. 1957;78(1):11-8.

45. Roda G, Jharap B, Neeraj N, Colombel J-F. Loss of Response to Anti-TNFs: Definition, Epidemiology, and Management. Clin Trans Gastroenterol. 2016;7:e135.

doi: 10.1038/ctg.2015.63.

46. Greenwald RJ, Freeman GJ, Sharpe AH. The B7 family revisited. Annual review of immunology. 2005;23:515-48. PubMed PMID: 15771580.

47. Lines JL, Pantazi E, Mak J, Sempere LF, Wang L, O'Connell S, Ceeraz S, Suriawinata AA, Yan S, Ernstoff MS, Noelle R. VISTA is an immune checkpoint molecule for human T cells. Cancer research. 2014;74(7):1924-32. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1504. PubMed PMID: 24691993; PMCID: 3979527.

48. Le Mercier I, Chen W, Lines JL, Day M, Li J, Sergent P, Noelle RJ, Wang L. VISTA Regulates the Development of Protective Antitumor Immunity. Cancer research. 2014;74(7):1933-44. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1506. PubMed PMID: 24691994; PMCID: PMC4116689.

49. Flies DB, Han X, Higuchi T, Zheng L, Sun J, Ye JJ, Chen L. Coinhibitory receptor PD-1H preferentially suppresses CD4(+) T cell-mediated immunity. The Journal of clinical investigation. 2014;124(5):1966-75. doi: 10.1172/JCI74589. PubMed PMID: 24743150; PMCID: 4001557.

50. Lines JL, Sempere LF, Broughton T, Wang L, Noelle R. VISTA Is a Novel Broad-Spectrum Negative Checkpoint Regulator for Cancer Immunotherapy. Cancer immunology research. 2014;2(6):510-7. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0072. PubMed PMID: 24894088.

51. Wang L, Le Mercier I, Putra J, Chen W, Liu J, Schenk AD, Nowak EC, Suriawinata AA, Li J, Noelle RJ. Disruption of the immune-checkpoint VISTA gene imparts a proinflammatory phenotype with predisposition to the development of autoimmunity. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2014;111(41):14846-51. doi: 10.1073/pnas.1407447111. PubMed PMID: 25267631; PMCID: 4205642.

52. Wang L, Rubinstein R, Lines JL, Wasiuk A, Ahonen C, Guo Y, Lu LF, Gondek D, Wang Y, Fava RA, Fiser A, Almo S, Noelle RJ. VISTA, a novel mouse Ig superfamily ligand that negatively regulates T cell responses. The Journal of

experimental medicine. 2011;208(3):577-92. Epub 2011/03/09. doi: jem.20100619 [pii] 10.1084/jem.20100619. PubMed PMID: 21383057; PMCID: 3058578.

53. Flies DB, Han X, Higuchi T, Zheng L, Sun J, Ye JJ, Chen L. Coinhibitory receptor PD-1H preferentially suppresses CD4(+) T cell–mediated immunity. The Journal of clinical investigation. 2014;124(5):1966-75. doi: 10.1172/JCI74589. PubMed PMID: PMC4001557.

54. Yoon KW, Byun S, Kwon E, Hwang SY, Chu K, Hiraki M, Jo SH, Weins A, Hakroush S, Cebulla A, Sykes DB, Greka A, Mundel P, Fisher DE, Mandinova A, Lee SW. Control of signaling-mediated clearance of apoptotic cells by the tumor suppressor p53. Science. 2015;349(6247):1261669. doi: 10.1126/science.1261669. PubMed PMID: 26228159.

55. Bettelli E, Pagany M, Weiner HL, Linington C, Sobel RA, Kuchroo VK. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein–specific T Cell Receptor Transgenic Mice Develop Spontaneous Autoimmune Optic Neuritis. The Journal of experimental medicine. 2003;197(9):1073-81. doi: 10.1084/jem.20021603.

56. Ceeraz S, Sergent P, Plummer S, Schned A, Pechenick D, Burns C, Noelle R. VISTA deficiency accelerates the development of fatal murine lupus nephritis. Arthritis and Rheumatology. 2016;submitted.

57. Liu J, Yuan Y, Chen W, Putra J, Suriawinata AA, Schenk AD, Miller HE, Guleria I, Barth RJ, Huang YH, Wang L. Immune-checkpoint proteins VISTA and PD-1 nonredundantly regulate murine T-cell responses. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2015;112(21):6682-7. doi: 10.1073/pnas.1420370112. PubMed PMID: 25964334; PMCID: PMC4450438.

58. Flies DB, Higuchi T, Chen L. Mechanistic Assessment of PD-1H Coinhibitory Receptor-Induced T Cell Tolerance to Allogeneic Antigens. Journal of immunology. 2015;194(11):5294-304. doi: 10.4049/jimmunol.1402648. PubMed PMID: 25917101; PMCID: PMC4433880.

59. DiLillo DJ, Ravetch JV. Fc-Receptor Interactions Regulate Both Cytotoxic and

Immunomodulatory Therapeutic Antibody Effector Functions. Cancer immunology research. 2015;3(7):704-13. doi: 10.1158/2326-6066.cir-15-0120.

60. White AL, Chan HT, French RR, Willoughby J, Mockridge CI, Roghanian A, Penfold CA, Booth SG, Dodhy A, Polak ME, Potter EA, Ardern-Jones MR, Verbeek JS, Johnson PW, Al-Shamkhani A, Cragg MS, Beers SA, Glennie MJ. Conformation of the human immunoglobulin G2 hinge imparts superagonistic properties to immunostimulatory anticancer antibodies. Cancer Cell. 2015;27(1):138-48. doi: 10.1016/j.ccell.2014.11.001. PubMed PMID: 25500122; PMCID: PMC4297290.

61. Dubey AK, Handu SS, Dubey S, Sharma P, Sharma KK, Ahmed QM. Belimumab: First targeted biological treatment for systemic lupus erythematosus. J Pharmacol Pharmacother. 2011;2(4):317-9. doi: 10.4103/0976-500X.85930. PubMed PMID: 22025872; PMCID: PMC3198539.

62. Wallace DJ, Hobbs K, Clowse ME, Petri M, Strand V, Pike M, Merrill JT, Leszczynski P, Neuwelt CM, Jeka S, Houssiau F, Keiserman M, Ordi-Ros J, Bongardt S, Kilgallen B, Galateanu C, Kalunian K, Furie R, Gordon C. Long-term safety and efficacy of epratuzumab in the treatment of moderate-to-severe systemic lupus erythematosus: results from an open-label extension study. Arthritis Care Res (Hoboken). 2015. doi: 10.1002/acr.22694. PubMed PMID: 26316325.

63. Van Wauwe JP, De Mey JR, Goossens JG. OKT3: a monoclonal anti-human T lymphocyte antibody with potent mitogenic properties. The Journal of Immunology. 1980;124(6):2708-13.

64. Robertson JM, Jensen PE, Evavold BD. DO11.10 and OT-II T Cells Recognize a C-Terminal Ovalbumin 323–339 Epitope. The Journal of Immunology. 2000;164(9):4706-12. doi: 10.4049/jimmunol.164.9.4706.

65. Wang H-X, Liu M, Weng S-Y, Li J-J, Xie C, He H-L, Guan W, Yuan Y-S, Gao J. Immune mechanisms of Concanavalin A model of autoimmune hepatitis. World Journal of Gastroenterology: WJG. 2012;18(2):119-25. doi: 10.3748/wjg.v18.i2.119. PubMed PMID: PMC3257438.

66. Weiner GJ. Building better monoclonal antibody-based therapeutics. Nat Rev Cancer. 2015;15(6):361-70. doi: 10.1038/nrc3930. PubMed PMID: 25998715; PMCID: PMC4491443.

67. Ravetch JV, Bolland S. IgG Fc receptors. Annual review of immunology. 2001;19:275-90. doi: 10.1146/annurev.immunol.19.1.275. PubMed PMID: 11244038.

68. Li F, Smith P, Ravetch JV. Inhibitory Fcγ receptor is required for the maintenance of tolerance through distinct mechanisms(). Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950). 2014;192(7):3021-8. doi: 10.4049/jimmunol.1302934. PubMed PMID: PMC3967505.

69. Hinton PR, Johlfs MG, Xiong JM, Hanestad K, Ong KC, Bullock C, Keller S, Tang MT, Tso JY, Vasquez M, Tsurushita N. Engineered human IgG antibodies with longer serum half-lives in primates. The Journal of biological chemistry. 2004;279(8):6213-6. doi: 10.1074/jbc.C300470200. PubMed PMID: 14699147.

70. Vaccaro C, Zhou J, Ober RJ, Ward ES. Engineering the Fc region of immunoglobulin G to modulate in vivo antibody levels. Nature biotechnology. 2005;23(10):1283-8. doi: 10.1038/nbt1143. PubMed PMID: 16186811.

71. Borrok MJ, Wu Y, Beyaz N, Yu X-Q, Oganesyan V, Dall'Acqua WF, Tsui P. pH-dependent Binding Engineering Reveals an FcRn Affinity Threshold That Governs IgG Recycling. The Journal of biological chemistry. 2015;290(7):4282-90. doi: 10.1074/jbc.M114.603712. PubMed PMID: PMC4326836.

72. Oyarzun P, Ellis JJ, Gonzalez-Galarza FF, Jones AR, Middleton D, Boden M, Kobe B. A bioinformatics tool for epitope-based vaccine design that accounts for human ethnic diversity: Application to emerging infectious diseases. Vaccine. 2015;33(10):1267-73. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.01.040.

73. Haskins K, Kubo R, White J, Pigeon M, Kappler J, Marrack P. The major histocompatibility complex-restricted antigen receptor on T cells. I. Isolation with a monoclonal antibody. The Journal of experimental medicine. 1983;157(4):1149-69. Epub 1983/04/01. PubMed PMID: 6601175; PMCID: Pmc2186983.

74. Markees TG, Phillips NE, Noelle RJ, Shultz LD, Mordes JP, Greiner DL, Rossini AA. Prolonged survival of mouse skin allografts in recipients treated with donor splenocytes and antibody to CD40 ligand. Transplantation. 1997;64(2):329-35.

75. Ehst BD, Ingulli E, Jenkins MK. Development of a novel transgenic mouse for the study of interactions between CD4 and CD8 T cells during graft rejection. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2003;3(11):1355-62. PubMed PMID: 14525595.

76. Wu S, Jin L, Vence L, Radvanyi LG. Development and application of 'phosphoflow' as a tool for immunomonitoring. Expert Rev Vaccines. 2010;9(6):631-43. doi: 10.1586/erv.10.59. PubMed PMID: 20518718; PMCID: PMC2933839.

77. Weissmuller S, Kronhart S, Kreuz D, Schnierle B, Kalinke U, Kirberg J, Hanschmann KM, Waibler Z. TGN1412 Induces Lymphopenia and Human Cytokine Release in a Humanized Mouse Model. PloS one. 2016;11(3):e0149093. doi: 10.1371/journal.pone.0149093. PubMed PMID: 26959227; PMCID: PMC4784892.

78. Piccotti JR, Alvey JD, Reindel JF, Guzman RE. T-cell-dependent antibody response: assay development in cynomolgus monkeys. J Immunotoxicol. 2005;2(4):191-6. doi: 10.1080/15476910500362838. PubMed PMID: 18958673.

79. Muller PY, Brennan FR. Safety assessment and dose selection for first-in-human clinical trials with immunomodulatory monoclonal antibodies. Clin Pharmacol Ther. 2009;85(3):247-58. doi: 10.1038/clpt.2008.273. PubMed PMID: 19177065

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Một mục đích của sáng chế là nhằm đề xuất các kháng thể và mảnh kháng thể mới liên kết đặc hiệu với VISTA ở người và các biến thể của chúng, ví dụ như các kháng thể VISTA ở người, dạng khảm, nhân bản hoặc kháng thể kháng VISTA ở người đa đặc hiệu mà liên kết đặc hiệu với VISTA ở người và thúc đẩy hoặc bắt chước các tác dụng của VISTA ở người lên khả năng miễn dịch.

Một mục đích cụ thể của sáng chế này là nhằm đề xuất kháng thể hoặc mảnh kháng thể chủ vận bao gồm vùng liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu với VISTA ở người, trong đó kháng thể hoặc mảnh kháng thể chủ vận đó liên kết với cùng một quyết định kháng nguyên hoặc một quyết định kháng nguyên chồng lấp như bất kỳ kháng thể kháng VISTA ở người nào mà có CDR và các polypeptit ở vùng biến đổi chuỗi nhẹ và chuỗi nặng như được thể hiện trong Hình 4.

Một mục đích cụ thể của sáng chế này là nhằm đề xuất kháng thể được phân lập hoặc mảnh kháng thể bao gồm vùng liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu với protein ức chế chứa globulin miễn dịch (Ig) vùng V ở người có chức năng ức chế hoạt hóa tế bào T (VISTA ở người), tại đó kháng thể hoặc mảnh kháng thể đó chủ vận hoặc thúc đẩy một hoặc nhiều tác dụng của VISTA lên khả năng miễn dịch, ví dụ, bao gồm vùng Fc hoặc vùng hằng định của IgG2 ở người tại đó vùng Fc hoặc vùng hằng định của IgG2 ở người đó liên kết với các thụ thể Fc gamma bao gồm CD32A ở người và/hoặc chứa vùng Fc hoặc vùng hằng định của IgG2 bao gồm IgG2 nguyên bản ở người liên kết với các thụ thể Fc gamma và/hoặc một IgG2 liên kết với các FcyR bao gồm một hoặc nhiều trong số hFcγRI(CD64), FcyRIIA hoặc hFcyRIIB, (CD32 hoặc CD32A) và FcγRIIIA (CD16A) hoặc FcγRIIIB (CD16B).

Một mục đích cụ thể của sáng chế này là nhằm đề xuất kháng thể hoặc mảnh kháng thể chủ vận bao gồm vùng liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu với VISTA ở người, trong đó kháng thể hoặc mảnh kháng thể chủ vận đó liên kết với một quyết định kháng nguyên VISTA, quyết định kháng nguyên này bao gồm hoặc chồng lấp lên một quyết định kháng nguyên được bao quanh bởi kháng thể kháng VISTA ở người bất kỳ có chuỗi như trong Hình 4.

Một mục đích cụ thể của sáng chế này là nhằm đề xuất kháng thể hoặc mảnh kháng thể chủ vận bao gồm vùng liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu với VISTA ở người, trong đó kháng thể hoặc mảnh kháng thể chủ vận đó liên kết hoặc tương tác với một hoặc nhiều gốc của quyết định kháng nguyên bao gồm các gốc là LLDSGLYCCLVVEIRHHHSEHRVH.

Một mục đích cụ thể của sáng chế này là nhằm cung cấp kháng thể hoặc mảnh

kháng thể chủ vận bao gồm vùng liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu với VISTA ở người, trong đó kháng thể hoặc mảnh kháng thể chủ vận đó liên kết hoặc tương tác với một hoặc nhiều gốc của quyết định kháng nguyên bao gồm các gốc là 79EVQTCSERRPIR90, 48NVTLTCRLLGPV60, 153HHHSEHRVHGAM164, 52LTCRLLGPV60 , 56LLGPVDKGHDVTFYK70, 113LAQRHGLESASDHHG127, 153HHHSEHRVHGAM164, 93TFQDLHLHHGGHQAA107, 146CLVVEIRHHHSEH158, 53TCRLLGPVDKG63, 123SDHHG127 và/hoặc 153HHHSEHRVHGAM164.

Một mục đích cụ thể của sáng chế này là nhằm cung cấp kháng thể hoặc mảnh kháng thể chủ vận bao gồm vùng liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu với VISTA ở người, trong đó kháng thể hoặc mảnh kháng thể chủ vận đó liên kết hoặc tương tác với một hoặc nhiều gốc của quyết định kháng nguyên bao gồm các gốc là 79EVQTCSERRPIR90.

Một mục đích cụ thể của sáng chế này là nhằm đề xuất kháng thể hoặc mảnh kháng thể chủ vận bao gồm vùng liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu với VISTA ở người, trong đó kháng thể hoặc mảnh kháng thể chủ vận đó thúc đẩy hoặc tăng cường ít nhất một tác động của VISTA ở người lên khả năng miễn dịch, ví dụ như tác dụng ức chế lên khả năng miễn dịch của một hay nhiều tế bào T, hoạt hóa tế bào đơn nhân, cảm ứng tăng sinh tế bào T; cảm ứng hoặc ức chế biểu hiện cytokin, tăng khả năng sống sót của tế bào đơn nhân, cảm ứng gây độc tế bào được điều tiết bởi tế bào phụ thuộc kháng thể (ADCC) trong các tế bào biểu hiện VISTA; và cảm ứng thực bào do tế bào phụ thuộc kháng thể (ADCP) trong các tế bào biểu hiện VISTA.

Một mục đích cụ thể của sáng chế này là nhằm đề xuất kháng thể hoặc mảnh kháng thể chủ vận bao gồm vùng liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu với VISTA ở người, trong đó kháng thể hoặc mảnh kháng thể chủ vận đó bao gồm vùng liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu với VISTA ở người, trong đó kháng thể hoặc mảnh kháng thể đó bao gồm các chuỗi nhẹ và chuỗi nặng biến đổi có các polypeptit CDR giống hệt với một kháng thể bất kỳ trong các kháng thể kháng VISTA ở người có CDR và các polypeptit ở vùng biến đổi chuỗi nhẹ và chuỗi nặng như được thể hiện trong Hình 4, với

điều kiện là nếu kháng thể hoặc mảnh kháng thể đó bao gồm kháng thể hoặc mảnh kháng thể kháng VISTA ở người đối kháng thì nó không có cùng CDR với kháng thể bất kỳ trong số những kháng thể sau: VSTB112, VSTB116, VSTB95, VSTB50, VSTB53 hoặc VSTB60.

Một mục đích cụ thể của sáng chế này là nhằm đề xuất kháng thể hoặc mảnh kháng thể chủ vận bao gồm vùng liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu với VISTA ở người, trong đó nếu kháng thể hoặc mảnh kháng thể chủ vận đó bao gồm kháng thể hoặc mảnh kháng thể kháng VISTA ở người đối kháng thì nó không có cùng CDR với kháng thể bất kỳ trong số những kháng thể sau: VSTB112, VSTB116, VSTB95, VSTB50, VSTB53 hoặc VSTB60.

Một mục đích cụ thể của sáng chế này là nhằm đề xuất kháng thể hoặc mảnh kháng thể chủ vận bao gồm vùng liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu với VISTA ở người, trong đó kháng thể hoặc mảnh kháng thể chủ vận đó bao gồm một chuỗi polypeptit nặng biến đổi và/hoặc nhẹ biến đổi có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với trình tự của kháng thể kháng VISTA ở người được chọn bất kỳ trong số từ VSTB49 đến VSTB116, trong đó trình tự polypeptit ở vùng biến đổi chuỗi nhẹ và chuỗi nặng nêu trên được thể hiện trong Hình 4, với điều kiện là nếu kháng thể hoặc mảnh kháng thể đó bao gồm kháng thể hoặc mảnh kháng thể kháng VISTA ở người đối kháng thì nó không có cùng CDR với kháng thể bất kỳ trong số những kháng thể sau: VSTB112, VSTB116, VSTB95, VSTB50, VSTB53 hoặc VSTB60.

Một mục đích cụ thể của sáng chế này là nhằm đề xuất kháng thể hoặc mảnh kháng thể chủ vận bao gồm vùng liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu với VISTA ở người, trong đó kháng thể hoặc mảnh kháng thể chủ vận đó bao gồm polypeptit nặng biến đổi và/hoặc nhẹ biến đổi có ít nhất 95% độ tương đồng trình tự với trình tự của kháng thể kháng VISTA ở người được chọn bất kỳ trong số từ VSTB49 đến VSTB116. Trình tự polypeptit chuỗi nhẹ và chuỗi nặng biến đổi nêu trên được thể hiện trong Hình 4, với điều kiện là nếu kháng thể hoặc mảnh kháng thể đó bao gồm kháng thể hoặc mảnh kháng thể kháng VISTA ở người đối kháng thì nó không có cùng CDR với kháng thể bất kỳ trong số những kháng thể sau: VSTB112, VSTB116, VSTB95, VSTB50,

VSTB53 hoặc VSTB60.

Một mục đích cụ thể của sáng chế này là nhằm đề xuất kháng thể hoặc mảnh kháng thể chủ vận bao gồm vùng liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu với VISTA ở người, trong đó kháng thể hoặc mảnh kháng thể chủ vận đó bao gồm chuỗi polypeptit nặng biến đổi và/hoặc nhẹ biến đổi có ít nhất 96-99% độ tương đồng trình tự với trình tự của kháng thể kháng VISTA ở người được chọn bất kỳ trong số từ VSTB49 đến VSTB116. Trình tự polypeptit ở vùng biến đổi chuỗi nhẹ và chuỗi nặng nêu trên được thể hiện trong Hình 4, với điều kiện là nếu kháng thể hoặc mảnh kháng thể đó bao gồm một kháng thể hoặc mảnh kháng thể kháng VISTA ở người đối kháng thì nó không có cùng CDR với kháng thể bất kỳ trong số những kháng thể sau: VSTB112, VSTB116, VSTB95, VSTB50, VSTB53 hoặc VSTB60.

Một mục đích cụ thể của sáng chế này là nhằm đề xuất kháng thể hoặc mảnh kháng thể chủ vận bao gồm vùng liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu với VISTA ở người, trong đó kháng thể hoặc mảnh kháng thể chủ vận đó bao gồm một chuỗi polypeptit nặng biến đổi và/hoặc nhẹ biến đổi giống hệt với trình tự của kháng thể kháng VISTA ở người được chọn bất kỳ trong số từ VSTB49 đến VSTB116. Trình tự polypeptit ở vùng biến đổi chuỗi nhẹ và chuỗi nặng nêu trên được thể hiện trong Hình 4, với điều kiện là nếu kháng thể hoặc mảnh kháng thể đó bao gồm một kháng thể hoặc mảnh kháng thể kháng VISTA ở người đối kháng thì nó không có cùng CDR với kháng thể bất kỳ trong số những kháng thể sau: VSTB112, VSTB116, VSTB95, VSTB50, VSTB53 hoặc VSTB60.

Một mục đích cụ thể của sáng chế này là nhằm đề xuất kháng thể hoặc mảnh kháng thể đối kháng bao gồm vùng liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu với VISTA ở người theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên mà đối kháng hoặc ngăn chặn ít nhất một tác động của VISTA ở người lên khả năng miễn dịch.

Một mục đích cụ thể của sáng chế này là nhằm đề xuất kháng thể hoặc mảnh kháng thể chủ vận bao gồm vùng liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu với VISTA ở người theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên mà chủ vận hoặc thúc đẩy ít nhất một tác động của VISTA ở người lên khả năng miễn dịch.

Một mục đích cụ thể của sáng chế này là nhằm đề xuất kháng thể hoặc mảnh kháng thể chủ vận bao gồm vùng liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu với VISTA ở người theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên mà bao gồm một vùng hằng định ở người.

Một mục đích cụ thể của sáng chế này là nhằm đề xuất kháng thể hoặc mảnh kháng thể chủ vận bao gồm vùng liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu với VISTA ở người theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên mà bao gồm một vùng hằng định ở người trong số IgG1, IgG2, IgG3 và IgG4, có thể được điều chỉnh tuỳ ý, ví dụ bằng cách xóa bỏ, thay thế hoặc bổ sung các đột biến, hoặc bất kỳ cách kết hợp nào của các cách trên.

Một mục đích cụ thể của sáng chế này là nhằm đề xuất kháng thể hoặc mảnh kháng thể chủ vận bao gồm vùng liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu với VISTA ở người theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên, trong đó mảnh kháng thể có chứa hoặc là mảnh kháng thể Fab, F(ab')2, hoặc scFv.

Một mục đích cụ thể của sáng chế này là nhằm đề xuất kháng thể hoặc mảnh kháng thể đối kháng bao gồm vùng liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu với VISTA ở người theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên mà ngăn chặn hoặc ức chế ít nhất một trong những tác động của VISTA ở người lên khả năng miễn dịch, ví dụ như được chọn từ tác dụng ức chế của nó lên khả năng miễn dịch của tế bào T, hoạt hóa tế bào đơn nhân, hoặc tăng sinh tế bào T; cảm ứng hoặc ức chế biểu hiện cytokin, tăng khả năng sống sót của tế bào đơn nhân, ức chế gây độc tế bào được điều tiết bởi tế bào phụ thuộc kháng thể (ADCC) trong các tế bào biểu hiện VISTA; và ức chế thực bào do tế bào phụ thuộc kháng thể (ADCP) trong các tế bào biểu hiện VISTA.

Một mục đích cụ thể của sáng chế này là nhằm đề xuất kháng thể hoặc mảnh kháng thể chủ vận bao gồm vùng liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu với VISTA ở người theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên mà thúc đẩy hoặc tăng cường ít nhất một trong những tác động của VISTA ở người lên khả năng miễn dịch, ví dụ như được chọn từ tác dụng ức chế của nó lên khả năng miễn dịch của tế bào T, hoạt hóa tế bào đơn nhân, hoặc tăng sinh tế bào T; cảm ứng hoặc ức chế biểu hiện cytokin, tăng khả

năng sống sót của tế bào đơn nhân, ức chế gây độc tế bào được điều tiết bởi tế bào phụ thuộc kháng thể (ADCC) trong các tế bào biểu hiện VISTA; và ức chế thực bào do tế bào phụ thuộc kháng thể (ADCP) trong các tế bào biểu hiện VISTA.

Một mục đích cụ thể của sáng chế này là nhằm đề xuất kháng thể hoặc mảnh kháng thể chủ vận bao gồm vùng liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu với VISTA ở người theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên mà bao gồm vùng Fc hoặc vùng hằng định của IgG2 ở người.

Một mục đích cụ thể của sáng chế này là nhằm đề xuất kháng thể hoặc mảnh kháng thể chủ vận bao gồm vùng liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu với VISTA ở người theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên mà thúc đẩy hoặc tăng cường tác dụng ức chế của VISTA ở người lên khả năng miễn dịch, ví dụ như tác động của nó lên khả năng miễn dịch của một hay nhiều tế bào T, hoạt hóa tế bào đơn nhân, tăng sinh tế bào T; biểu hiện cytokin, khả năng sống sót của tế bào đơn nhân, gây độc tế bào được điều tiết bởi tế bào phụ thuộc kháng thể (ADCC) trong các tế bào biểu hiện VISTA; và thực bào do tế bào phụ thuộc kháng thể (ADCP) trong các tế bào biểu hiện VISTA.

Một mục đích cụ thể của sáng chế này là nhằm đề xuất kháng thể hoặc mảnh kháng thể chủ vận bao gồm vùng liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu với VISTA ở người theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên mà ức chế khả năng miễn dịch của tế bào T và/hoặc biểu hiện cytokin tiền viêm.

Một mục đích cụ thể của sáng chế này là nhằm đề xuất kháng thể hoặc mảnh kháng thể chủ vận bao gồm vùng liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu với VISTA ở người theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên mà là kháng thể người, kháng thể nhân hóa hoặc kháng thể khảm bao gồm một vùng Fc ở người, ví dụ như IgG1, IgG2, IgG3 và IgG4 ở người hoặc thể khảm của bất kỳ trong số đã nêu trên.

Một mục đích cụ thể của sáng chế này là nhằm đề xuất kháng thể hoặc mảnh kháng thể chủ vận bao gồm vùng liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu với VISTA ở người theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên mà là thể khảm, có ở người hoặc được nhân hóa.

Một mục đích cụ thể của sáng chế này là nhằm đề xuất kháng thể hoặc mảnh kháng thể chủ vận bao gồm vùng liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu với VISTA ở người theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên mà có chứa một vùng Fc hoặc vùng hằng định của IgG2 có khả năng làm đột biến được.

Một mục đích cụ thể của sáng chế này là nhằm đề xuất kháng thể hoặc mảnh kháng thể chủ vận bao gồm vùng liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu với VISTA ở người theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên mà có chứa một vùng hằng định của IgG2 ở người hoặc mảnh kháng thể của nó, hoặc chứa một hIgG1, hIgG3, hIgG4, IgA, IgD, IgE, hoặc IgM, mà tại đó toàn bộ hoặc phần lớn vùng bản lề và các vùng CH1 của kháng thể đã nêu và, không bắt buộc, toàn bộ hoặc phần lớn vùng hằng định của chuỗi nhẹ đã được thay thế bằng toàn bộ hoặc phần lớn các vùng chuỗi nhẹ, vùng bản lề và vùng CH1 tương ứng ("các vùng H2") của hIgG2.

Một mục đích cụ thể của sáng chế này là nhằm đề xuất kháng thể hoặc mảnh kháng thể chủ vận bao gồm vùng liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu với VISTA ở người theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên mà (i) bao gồm một vùng Fc của IgG2 mà tại đó một trong hai hoặc cả hai gốc cystein của chuỗi nặng ở vị trí 127 và gốc cystein của chuỗi nhẹ ở vị trí 214 (số được đánh theo hệ thống đánh số Kabat) bị xóa hoặc biến đổi thành một gốc axit amin khác, dẫn đến sự gia tăng các đặc tính chủ vận của kháng thể điều chỉnh cuối so với kháng thể mà có các gốc này được giữ nguyên không đổi; (ii) gốc cystein ở vị trí 214 trong vùng H2 của kháng thể nêu trên bị đột biến hoặc bị thay thế bằng một axit amin khác, và/hoặc một hoặc nhiều gốc cystein ở các vị trí 127, 232 hoặc 233 của chuỗi nặng bị xóa hoặc thay thế bằng một axit amin khác; (iii) bao gồm vùng hằng định của IgG2 ở người mà tại đó ít nhất một gốc cystein bị xóa hoặc thay đổi thành axit amin khác; và (iv) cạnh tranh hoặc liên kết với cùng một quyết định kháng nguyên trên VISTA ở người như VSTB95 (chuỗi nhẹ và chuỗi nặng biến đổi như được thể hiện trong Hình 4).

Một mục đích cụ thể của sáng chế này là nhằm đề xuất kháng thể hoặc mảnh kháng thể chủ vận bao gồm vùng liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu với VISTA ở người theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên mà:

(i) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 100, 101 và 102 và các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 103, 104 và 105;

(ii) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 110, 111 và 112 và các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 113, 114 và 115;

(iii) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 120, 121 và 122 và các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 123, 124 và 125;

(iv) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 130, 131 và 132 và các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 133, 134 và 135;

(v) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 140, 141 và 142 và các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 143, 144 và 145;

(vi) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 150, 151 và 152 và các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 153, 154 và 155;

(vii) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 160, 161 và 162 và các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 163, 164 và 165;

(viii) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 170, 171 và 172 và các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 173, 174 và 175;

(ix) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 180, 181 và 182 và các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 183, 184 và 185;

(x) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 190, 191 và 192 và các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 193, 194 và 195;

(xi) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 200, 201 và 202 và các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 203, 204 và 205;

(xii) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 210, 211 và 212 và các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 213, 214 và 215;

(xiii) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 220, 221 và 222 và các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 223, 224 và 225;

(xiv) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 230, 231 và 232 và các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 233, 234 và 235;

(xv) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 240, 241 và 242 và các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 243, 244 và 245;

(xvi) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 250, 251 và 252 và các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 253, 254 và 255;

(xvii) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 260, 261 và 262 và các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 263, 264 và 265;

(xviii) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 270, 271 và 272 và các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 273, 274 và 275;

(xix) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 280, 281 và 282 và các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 283, 284 và 285;

(xx) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 290, 291 và 292 và các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 293, 294 và 295;

(xxi) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 300, 301 và 302 và các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 303, 304 và 305;

(xxii) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 310, 311 và 312 và các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 313, 314 và 315;

(xxiii) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 320, 321 và 322 và các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 323, 324 và 325;

(xxiv) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 330, 331 và 332 và các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 333, 334 và 335;

(xxv) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 340, 341 và 342 và các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 343, 344 và 345;

(xxvi) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 350, 351 và 352 và các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 353, 354 và 355;

(xxvii) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 360, 361 và 362 và các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 363, 364 và 365;

(xxviii) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 370, 371 và 372 và các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 373, 374 và 375;

(xxix) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 380, 381 và 382 và các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 383, 384 và 385;

(xxx) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 390, 391 và 392 và các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 393, 394 và 395;

(xxxi) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 400, 401 và 402 và các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 403, 404 và 405;

(xxxii) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 410, 411 và 412 và các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 413, 414 và 415;

(xxxiii) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 420, 421 và 422 và các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 423, 424 và 425;

(xxxiv) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 430, 431 và 432 và các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 433, 434 và 435;

(xxxv)bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 440, 441 và 442 và các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 443, 444 và 445;

(xxxvi) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 450, 451 và 452 và các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 453, 454 và 455;

(xxxvii) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 460, 461 và 462 và các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 463, 464 và 465;

(xxxviii) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 470, 471 và 472 và các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 473, 474 và 475;

(xxxix) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 480, 481 và 482 và các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 483, 484 và 485;

(xl) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 490, 491 và 492 và các polypeptit vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 493, 494 và 495;

(xli) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 500, 501 và 502 và các polypeptit vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 503, 504 và 505;

(xlii) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 510, 511 và 512 và các polypeptit vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 513, 514 và 515;

(xliii) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 520, 521 và 522 và các polypeptit vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 523, 524 và 525;

(xliv) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 530, 531 và 532 và các polypeptit vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 533, 534 và 535;

(xlv) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 540, 541 và 542 và các polypeptit vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 543, 544 và 545;

(xlvi) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 550, 551 và 552 và các polypeptit vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 553, 554 và 555;

(xlvii) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 560, 561 và 562 và các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 563, 564 và 565;

(xlviii) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 570, 571 và 572 và các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 573, 574 và 575;

(xlix) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 580, 581 và 582 và các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 583, 584 và 585;

(l) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 590, 591 và 592 và các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 593, 594 và 595;

(li) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 600, 601 và 602 và các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 603, 604 và 605;

(lii) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 610, 611 và 612 và các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 613, 614 và 615;

(liii) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 620, 621 và 622 và các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 623, 624 và 625;

(liv) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 630, 631 và 632 và các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 633, 634 và 635;

(lv) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 640, 641 và 642 và các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 643, 644 và 645;

(lvi) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 650, 651 và 652 và các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 653, 654 và 655;

(lvii) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 660, 661 và 662 và các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 663, 664 và 665;

(lviii) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 670, 671 và 672 và các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 673, 674 và 675;

(lix) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 680, 681 và 682 và các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 683, 684 và 685;

(lx) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 690, 691 và 692 và các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 693, 694 và 695;

(lxi) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 700, 701 và 702 và các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 703, 704 và 705;

(lxii) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 710, 711 và 712 và các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 713, 714 và 715;

(lxiii) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 720, 721 và 722 và các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 723, 724 và 725;

(lxiv) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 730, 731 và 732 và các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 733, 734 và 735;

(lxv) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 740, 741 và 742 và các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 743, 744 và 745;

(lxvi) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 750, 751 và 752 và các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 753, 754 và 755;

(lxvii) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 760, 761 và 762 và các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 763, 764 và 765;

(lxviii) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 770, 771 và 772 và các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 773, 774 và 775;

(lxix) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 780, 781 và 782 và các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 783, 784 và 785;

(lxx) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 790, 791 và 792 và các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 793, 794 và 795;

(lxxi) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 800, 801 và 802 và các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 803, 804 và 805;

(lxxii) bao gồm các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nặng (V_H CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 810, 811 và 812 và các vùng CDR nằm trên vùng V của chuỗi nhẹ (V_L CDR) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 813, 814 và 815.

Một mục đích của sáng chế này là nhằm đề xuất chất chủ vận VISTA theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên mà:

(i) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 106 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 108;

(ii) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 116 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 118;

(iii) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 126 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 128;

(iv) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 136 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 138;

(v) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 146 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 148;

(vi) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 156 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 158;

(vii) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 166 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự

axit amin SEQ ID NO: 168;

(viii) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 176 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 178;

(ix) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 186 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 188;

(x) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 196 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 198;

(xi) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 206 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 208;

(xii) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 216 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 218;

(xiii) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 226 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 228;

(xiv) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 236 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 238;

(xv) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 246 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 248;

(xvi) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 256 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 258;

(xvii) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 266 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự

axit amin SEQ ID NO: 268;

(xviii) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 276 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 278;

(xix) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 286 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 288;

(xx) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 296 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 298;

(xxi) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 306 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 308;

(xxii) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 316 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 318;

(xxiii) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 326 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 328;

(xxiv) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 336 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 338;

(xxv) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 346 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 348;

(xxvi) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 356 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 358;

(xxvii) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 366 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có

trình tự axit amin SEQ ID NO: 368;

(xxviii) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 376 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 378;

(xxix) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 386 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 388;

(xxx) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 396 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 398;

(xxxi) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 406 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 408;

(xxxii) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 416 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 418;

(xxxiii) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 426 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 428;

(xxxiv) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 436 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 438;

(xxxv)bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 446 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 448;

(xxxvi) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 456 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 458;

(xxxvii) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 466 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có

trình tự axit amin SEQ ID NO: 468;

(xxxviii) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 476 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 478;

(xxxix) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 486 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 488;

(xl) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 496 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 498;

(xli) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 506 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 508;

(xlii) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 516 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 518;

(xliii) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 526 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 528;

(xliv) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 536 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 533, 534 và 535;

(xlv) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 546 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 548;

(xlvi) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 556 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 558;

(xlvii) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 566 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự

axit amin SEQ ID NO: 568;

(xlviii) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 576 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 578;

(xlix) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 586 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 588;

(l) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 596 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 598;

(li) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 606 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 608;

(lii) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 616 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 618;

(liii) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 626 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 628;

(liv) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 636 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 638;

(lv) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 646 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 648;

(lvi) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 656 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 658;

(lvii) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 666 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự

axit amin SEQ ID NO: 668;

(lviii) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 676 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 678;

(lix) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 686 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 688;

(lx) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 696 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 698;

(lxi) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 706 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 708;

(lxii) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 716 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 718;

(lxiii) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 726 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 728;

(lxiv) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 736 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 738;

(lxv) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 746 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 748;

(lxvi) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 756 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 758;

(lxvii) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 766 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự

axit amin SEQ ID NO: 768;

(lxviii) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 776 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 778;

(lxix) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 786 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 788;

(lxx) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 796 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 798;

(lxxi) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 806 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 808; và

(lxxii) bao gồm polypeptit vùng V của chuỗi nặng (V_H polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 816 và polypeptit vùng V của chuỗi nhẹ (V_L polypeptit) có trình tự axit amin SEQ ID NO: 818.

Một mục đích cụ thể của sáng chế này là nhằm đề xuất kháng thể hoặc mảnh kháng thể chủ vận bao gồm vùng liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu với VISTA ở người theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên mà có chứa một vùng hằng định của IgG2 ở người, tại đó có thể có tùy chọn là ít nhất một gốc cystein được xóa bỏ hoặc biến đổi thành axit amin khác.

Một mục đích cụ thể của sáng chế này là nhằm đề xuất kháng thể hoặc mảnh kháng thể chủ vận bao gồm vùng liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu với VISTA ở người theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên mà điều tiết tác động bất kỳ hoặc cho một cách kết hợp của ít nhất một trong các tác động ức chế miễn dịch sau: (i) giảm đáp ứng miễn dịch, (ii) giảm hoạt hóa tế bào T, (iii) giảm hoạt tính tế bào T gây độc tế bào, (iv) giảm hoạt tính tế bào tiêu diệt tự nhiên (tế bào NK), (v) giảm hoạt tính tế bào T, (vi) giảm tiết cytokin tiền viêm, (vii) giảm tiết IL-2; (viii) giảm sản xuất interferon-γ, (ix) giảm đáp ứng Th1, (x) giảm đáp ứng Th2, (xi) tăng số lượng tế bào

và/hoặc tăng hoạt tính của các tế bào T điều hòa, (xii) tăng hoạt tính của tế bào điều hòa và/hoặc một hoặc nhiều tế bào ức chế có nguồn gốc từ tủy xương (MDSC), iMC, tế bào mô đệm trung mô, tế bào đơn nhân biểu hiện TIE2, (xiii) tăng hoạt tính của tế bào điều hòa và/hoặc hoạt tính của một hoặc nhiều tế bào ức chế tế bào ức chế có nguồn gốc từ tủy xương (MDSC), iMC, các tế bào mô đệm trung mô, tế bào đơn nhân biểu hiện TIE2, (xiii) tăng đại thực bào M2, (xiv) tăng hoạt tính của đại thực bào M2, (xv) tăng bạch cầu trung tính N2, (xvi) tăng hoạt tính của bạch cầu trung tính N2, (xvii) tăng ức chế hoạt hóa tế bào T, (xviii) tăng ức chế hoạt hóa tế bào T gây độc tế bào (CTL), (xix) tăng ức chế tế bào NK, (xx) tăng sự suy giảm chức năng tế bào T, (xxi) giảm đáp ứng tế bào T, (xxii) giảm hoạt tính của các tế bào gây độc tế bào, (xxiii) giảm đáp ứng bộ nhớ đặc hiệu kháng nguyên, (xxiv) ức chế quá trình chết tế bào theo chương trình hoặc tiêu bào, (xxv) giảm tác động gây độc tế bào hoặc kìm tế bào đối với tế bào, (xxvi) giảm hoạt động trực tiếp giết tế bào, (xxvii) giảm hoạt tính Thl7, và/hoặc (xxviii) giảm gây độc tế bào phụ thuộc bổ thể và/hoặc gây độc tế bào phụ thuộc kháng thể, với điều kiện là kháng thể kháng VISTA hoặc mảnh liên kết kháng nguyên đó có thể dẫn đến tác động trái ngược đối với một hoặc nhiều trong số các tác động từ (i) đến (xxviii) và, không bắt buộc, được sử dụng để điều trị tự miễn dịch, dị ứng, viêm, cấy ghép hoặc nhiễm trùng huyết.

Một mục đích cụ thể của sáng chế này là nhằm đề xuất chế phẩm dược phẩm hoặc chẩn đoán bao gồm kháng thể hoặc mảnh kháng thể chủ vận mà có vùng liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu với VISTA ở người theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên.

Một mục đích cụ thể của sáng chế này là nhằm đề xuất phương pháp điều trị và/hoặc chẩn đoán, hoặc việc sử dụng chế phẩm có chứa ít nhất một kháng thể hoặc mảnh kháng thể đối kháng theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên đối với việc sử dụng trong chẩn đoán hoặc trị liệu, phương pháp hoặc việc sử dụng nào bao gồm việc cho một đối tượng đang cần dùng ít nhất một liều hoặc một chế phẩm bao gồm một lượng có hiệu quả trị liệu hoặc chẩn đoán của ít nhất một kháng thể hoặc mảnh kháng thể đối kháng theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên, ví dụ ung thư hoặc rối loạn nhiễm trùng, tuỳ ý trong đó dạng ung thư đó là ung thư máu hoặc khối u rắn, ví

dụ như khối u này được bao bọc bởi mô đệm u bao gồm các tế bào tủy, tế bào T, hoặc kết hợp các tế bào tủy và tế bào T hoặc bệnh ung thư được lựa chọn từ bệnh bạch cầu, ung thư hạch bạch huyết, hội chứng rối loạn sinh tủy hoặc u tủy, ung thư phổi hoặc kết hợp các dạng ung thư nêu trên hoặc bệnh bạch cầu bao gồm bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính (ALL), bệnh bạch cầu lympho bào mãn tính (CLL), bệnh bạch cầu nguyên bào tủy cấp tính (AML), bệnh bạch cầu nguyên bào tủy mãn tính (CML); bệnh bạch cầu tế bào lông, bệnh bạch cầu tiền lympho bào tế bào T, bệnh bạch cầu lympho bào hạt lớn, hoặc bệnh bạch cầu tế bào T ở người lớn.

Một mục đích cụ thể của sáng chế này là nhằm đề xuất phương pháp điều trị và/hoặc chẩn đoán, hoặc việc sử dụng chế phẩm có chứa ít nhất một kháng thể hoặc mảnh kháng thể chủ vận theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên đối với việc sử dụng cho chẩn đoán hoặc trị liệu, phương pháp hoặc việc sử dụng nào bao gồm việc cho một đối tượng đang cần dùng ít nhất một liều hoặc một chế phẩm bao gồm một lượng có hiệu quả trị liệu hoặc chẩn đoán của ít nhất một kháng thể hoặc mảnh kháng thể chủ vận theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên hoặc chế phẩm có chứa kháng thể theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên.

Một mục đích cụ thể của sáng chế này là nhằm đề xuất phương pháp hoặc phương án sử dụng kháng thể hoặc mảnh kháng thể chủ vận bất kỳ theo như bất kỳ cái nào trong các nêu trên nhằm tạo ra tác động trong ống nghiệm (in vitro) hoặc trên cơ thể sống (in vivo) cho một tác động bất kỳ hoặc cho một cách kết hợp của ít nhất một trong các tác dụng ức chế miễn dịch sau: (i) giảm đáp ứng miễn dịch, (ii) giảm hoạt hóa tế bào T, (iii) giảm hoạt tính tế bào T gây độc tế bào, (iv) giảm hoạt tính tế bào tiêu diệt tự nhiên (tế bào NK), (v) giảm hoạt tính tế bào T, (vi) giảm tiết cytokin tiền viêm, (vii) giảm tiết IL-2; (viii) giảm sản xuất interferon-γ, (ix) giảm đáp ứng Th1, (x) giảm đáp ứng Th2, (xi) tăng số lượng tế bào và/hoặc tăng hoạt tính của các tế bào T điều hòa, (xii) tăng hoạt tính của tế bào điều hòa và/hoặc một hoặc nhiều tế bào ức chế có nguồn gốc từ tủy xương (MDSC), iMC, tế bào mô đệm trung mô, tế bào đơn nhân biểu hiện TIE2, (xiii) tăng hoạt tính của tế bào điều hòa và/hoặc hoạt tính của một hoặc nhiều tế bào ức chế tế bào ức chế có nguồn gốc từ tủy xương (MDSC), iMC, các tế bào mô đệm trung mô, tế

bào đơn nhân biểu hiện TIE2, (xiii) tăng đại thực bào M2, (xiv) tăng hoạt tính của đại thực bào M2, (xv) tăng bạch cầu trung tính N2, (xvi) tăng hoạt tính của bạch cầu trung tính N2, (xvii) tăng ức chế hoạt hóa tế bào T, (xviii) tăng ức chế hoạt hóa tế bào T gây độc tế bào (CTL), (xix) tăng ức chế tế bào NK, (xx) tăng sự suy giảm chức năng tế bào T, (xxi) giảm đáp ứng tế bào T, (xxii) giảm hoạt tính của các tế bào gây độc tế bào, (xxiii) giảm đáp ứng bộ nhớ đặc hiệu kháng nguyên, (xxiv) ức chế quá trình chết tế bào theo chương trình hoặc tiêu bào, (xxv) giảm tác động gây độc tế bào hoặc kìm tế bào đối với tế bào, (xxvi) giảm hoạt động trực tiếp giết tế bào, (xxvii) giảm hoạt tính Thl7, và/hoặc (xxviii) giảm gây độc tế bào phụ thuộc bổ thể và/hoặc gây độc tế bào phụ thuộc kháng thể, với điều kiện là kháng thể kháng VISTA hoặc mảnh liên kết kháng nguyên đó có thể dẫn đến tác động trái ngược đối với một hoặc nhiều khả năng từ (i)-(xxviii) và, không bắt buộc, được sử dụng để điều trị tự miễn dịch, dị ứng, viêm, cấy ghép hoặc nhiễm trùng huyết.

Một mục đích cụ thể của sáng chế này là nhằm đề xuất phương pháp hoặc việc sử dụng kháng thể hoặc mảnh kháng thể chủ vận bất kỳ theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên để sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa dị ứng, tự miễn dịch, cấy ghép, liệu pháp gen, viêm, ung thư, bệnh ghép chống chủ (GVHD) hoặc nhiễm trùng huyết, hoặc để điều trị, ngăn ngừa các tác dụng phụ của viêm, tự miễn dịch hoặc dị ứng liên quan đến bất kỳ phương pháp hoặc việc sử dụng đã nêu trên đối tượng là con người.

Kháng thể kháng VISTA hoặc mảnh liên kết kháng nguyên hoặc chế phẩm, hoặc phương pháp hoặc việc sử dụng theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên, bao gồm thêm một kháng thể điều hòa miễn dịch hoặc protein dung hợp khác được chọn lọc trong số các kháng thể ức chế miễn dịch hoặc protein dung hợp hướng đích đến một hoặc nhiều CTLA4, PD-1, PDL-1, LAG-3, TIM-3, BTLA, B7-H4, B7-H3, VISTA, và/hoặc các kháng thể chủ vận hoặc protein dung hợp hướng đích đến một hoặc nhiều CD40, CD137, OX40, GITR, CD27, CD28 hoặc ICOS.

Phương pháp hoặc việc sử dụng theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên, bao gồm xét nghiệm protein VISTA bằng các tế bào của cá nhân hoặc bằng dịch cơ thể trước, trong và/hoặc sau khi điều trị.

Phương pháp hoặc việc sử dụng theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên, bao gồm xét nghiệm mức VISTA trên các tế bào sinh huyết.

Phương pháp hoặc việc sử dụng theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên, bao gồm xét nghiệm mức VISTA trên các tế bào sinh huyết được chọn từ một hoặc nhiều trong số các tế bào dòng tủy và/hoặc tế bào lympho, tế bào đơn nhân hoặc bạch cầu trung tính, tế bào T, tế bào B, tế bào tiêu diệt tự nhiên (NK) hoặc tế bào T tiêu diệt tự nhiên (NKT).

Phương pháp hoặc việc sử dụng theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên, trong đó kháng thể hoặc mảnh kháng thể kháng VISTA ở người chủ vận có cùng CDR với kháng thể được chọn tróng số từ VSTB49 đến VSTB116 và vùng Fc của IgG2 ở người mà tuỳ chọn có thể được gây đột biến hoặc trong đó vùng hằng định hoặc vùng Fc của IgG2 còn giữ nguyên liên kết FcR nguyên bản và/hoặc khả năng liên kết CD32A.

Kháng thể, chế phẩm, phương pháp hoặc việc sử dụng theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên mà trong đó kháng thể hoặc mảnh kháng thể kháng ở người có ái lực hoặc KD đối với VISTA ở người là 50M hoặc thấp hơn, như được xác định bởi cộng hưởng plasmon bề mặt ở 37°C.

Kháng thể, chế phẩm, phương pháp hoặc việc sử dụng theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên mà trong đó kháng thể hoặc mảnh kháng thể kháng VISTA ở người có ái lực hoặc KD đối với VISTA ở người là 1nM hoặc thấp hơn, như được xác định bởi cộng hưởng plasmon bề mặt ở 37°C.

Một mục đích cụ thể của sáng chế này là nhằm đề xuất các kháng thể kháng VISTA ở người chủ vận hoặc đối kháng được phân lập và mảnh kháng thể chủ vận bao gồm vùng liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu với VISTA ở người, tại đó kháng thể hoặc mảnh kháng thể đó bao gồm các trình tự chuỗi nhẹ và chuỗi nặng biến đổi có các polypeptit CDR của một kháng thể bất kỳ trong các kháng thể kháng VISTA ở người có các trình tự như được thể hiện trên Hình 4, với điều kiện là nếu kháng thể hoặc mảnh kháng thể đã nêu bao gồm kháng thể hoặc mảnh kháng thể kháng VISTA ở người đối

kháng thì kháng thể hoặc mảnh kháng thể đó không có cùng CDR với kháng thể bất kỳ trong số những kháng thể sau: VSTB112, VSTB116, VSTB95, VSTB50, VSTB53 hoặc VSTB60.

Một mục đích cụ thể của sáng chế này là nhằm đề xuất các kháng thể kháng VISTA ở người chủ vận hoặc đối kháng được phân lập và mảnh kháng thể chủ vận bao gồm vùng liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu với VISTA ở người, tại đó kháng thể hoặc mảnh kháng thể đó bao gồm các trình tự vùng biến đổi chuỗi nhẹ và chuỗi nặng có các polypeptit CDR của kháng thể kháng VISTA ở người được chọn trong số từ VSTB49 đến VSTB116, với điều kiện là nếu kháng thể hoặc mảnh kháng thể đó bao gồm kháng thể hoặc mảnh kháng thể kháng VISTA ở người đối kháng thì kháng thể hoặc mảnh kháng thể kháng VISTA ở người đó không có cùng CDR với kháng thể bất kỳ trong số những kháng thể sau: VSTB112, VSTB116, VSTB95, VSTB50, VSTB53 hoặc VSTB60.

Một mục đích cụ thể khác của sáng chế này là nhằm đề xuất các kháng thể hoặc mảnh kháng thể chủ vận và đối kháng được phân lập bao gồm các CDR của một kháng thể kháng VISTA ở người được chọn từ VSTB49-VSTB116, mà bao gồm polypeptit vùng biến đổi chuỗi nặng và/hoặc nhẹ có ít nhất 90%, 95% hoặc 96-99% độ tương đồng trình tự với trình tự polypeptit ở vùng biến đổi chuỗi nhẹ và chuỗi nặng của VSTB49-VSTB116, với điều kiện là nếu kháng thể hoặc mảnh kháng thể đó bao gồm kháng thể hoặc mảnh kháng thể kháng VISTA ở người đối kháng thì kháng thể hoặc mảnh kháng thể đó không có cùng CDR với kháng thể bất kỳ trong số những kháng thể sau: VSTB112, VSTB116, VSTB95, VSTB50, VSTB53 hoặc VSTB60.

Một mục đích cụ thể khác của sáng chế này là nhằm đề xuất các kháng thể hoặc mảnh kháng thể chủ vận và đối kháng được phân lập có cùng CDR với kháng thể bất kỳ trong số từ VSTB49 đến VSTB116, mà bao gồm polypeptit của vùng biến đổi chuỗi nặng và/hoặc nhẹ có trình tự tương đồng với trình tự polypeptit ở vùng biến đổi chuỗi nhẹ và chuỗi nặng của VSTB49-VSTB116, với điều kiện là nếu kháng thể hoặc mảnh kháng thể đó bao gồm một kháng thể hoặc mảnh kháng thể kháng VISTA ở người đối kháng thì nó không có cùng CDR với kháng thể bất kỳ trong số những kháng thể sau:

VSTB112, VSTB116, VSTB95, VSTB50, VSTB53 hoặc VSTB60.

Một mục đích cụ thể khác của sáng chế này là nhằm đề xuất các kháng thể hoặc mảnh kháng thể kháng VISTA ở người chủ vận hoặc đối kháng được phân lập thể khảm, có ở người, nhân hóa, đa đặc hiệu (ví dụ, đặc hiệu kép) bao gồm vùng liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu với VISTA ở người, bao gồm các trình tự vùng biến đổi chuỗi nhẹ và chuỗi nặng có các polypeptit CDR như kháng thể bất kỳ trong các kháng thể kháng VISTA ở người có CDR và các polypeptit vùng biến đổi chuỗi nhẹ và nặng như được thể hiện trong Hình 4, với điều kiện là nếu kháng thể hoặc mảnh kháng thể đó bao gồm kháng thể hoặc mảnh kháng thể kháng VISTA ở người đối kháng thì kháng thể hoặc mảnh kháng thể đó không có cùng CDR với kháng thể bất kỳ trong số những kháng thể sau: VSTB112, VSTB116, VSTB95, VSTB50, VSTB53 hoặc VSTB60.

Một mục đích cụ thể khác của sáng chế này là nhằm đề xuất các chất ức chế miễn dịch mới, đó là các kháng thể hoặc mảnh kháng thể kháng VISTA ở người, ví dụ như các kháng thể hoặc mảnh kháng thể có chứa các vùng Fc của IgG2 hoặc vùng hằng định của IgG2 ở người, tuỳ ý trong đó khả năng liên kết FcR của các vùng Fc của IgG2 hoặc vùng hằng định của IgG2 ở người được giữ nguyên hoặc tăng cường so với các vùng Fc của IgG2 hoặc vùng hằng định của IgG2 ở người tự nhiên mà chủ vận, gợi ra hoặc bắt chước các tác động của VISTA ở người lên khả năng miễn dịch, ví dụ, các tác dụng ức chế của nó lên hoạt động, biệt hóa và tăng sinh của tế bào T và các tác dụng ức chế của nó lên biểu hiện của các cytokin tiền viêm.

Một mục đích cụ thể khác của sáng chế này là nhằm đề xuất các chất đối vận mới, tức là các kháng thể và mảnh kháng thể kháng VISTA ở người mới mà đối kháng hoặc ngăn chặn các tác động của VISTA ở người lên khả năng miễn dịch, đặc biệt là các tác động ức chế của nó lên hoạt động, biệt hóa và tăng sinh của tế bào T và các tác động ức chế của nó lên biểu hiện của các cytokin tiền viêm.

Một mục đích cụ thể khác của sáng chế này là nhằm đề xuất các kháng thể và mảnh kháng thể ức chế miễn dịch mới mà tăng cường hoặc bắt chước tác động ức chế của VISTA lên khả năng miễn dịch của tế bào T, tức là ức chế tăng sinh tế bào T $CD4^+$ hoặc $CD8^+$, hoạt hóa tế bào T $CD4^+$ hoặc $CD8^+$ và ức chế việc sản xuất các cytokin miễn

dịch, đặc biệt là các cytokin tiền viêm như IL-2, IL-4, IL-6, IL-17, TNF-α, và/hoặc GM-CSF (yếu tố kích thích bạch cầu hạt và đại thực bào), và tác dụng thúc đẩy của nó lên biểu hiện của các chemokin hoặc chất hóa hướng động như KC (chất hóa hướng động do tế bào keratin) hoặc MIP-2 (protein viêm đại thực bào-2).

Một mục đích cụ thể khác của sáng chế này là nhằm đề xuất các kháng thể và mảnh kháng thể mới mà ngăn chặn hoặc làm giảm tác dụng ức chế của VISTA lên khả năng miễn dịch của tế bào T, tức là tăng cường tăng sinh tế bào T $CD4^+$ hoặc $CD8^+$, hoạt hóa tế bào T $CD4^+$ hoặc $CD8^+$, và tác dụng ức chế của nó đối với việc sản xuất các cytokin miễn dịch tiền viêm, đặc biệt là các cytokin tiền viêm như IL-2, IL-4, IL-6, IL-17, TNF-α, và/hoặc GM-CSF (yếu tố kích thích bạch cầu hạt và đại thực bào), và tác động thúc đẩy của nó lên biểu hiện của các chemokin hoặc chất hóa hướng động như KC (chất hóa hướng động do tế bào keratin) hoặc MIP-2 (protein viêm đại thực bào-2).

Một mục đích cụ thể khác của sáng chế này là nhằm đề xuất các kháng thể hoặc mảnh kháng thể kháng VISTA ở người chủ vận hoặc ức chế miễn dịch mới có tính đặc hiệu với quyết định kháng nguyên cụ thể hoặc cạnh tranh để liên kết với VISTA ở người với các kháng thể kháng VISTA ở người cụ thể.

Một mục đích cụ thể khác của sáng chế này là nhằm đề xuất các kháng thể hoặc mảnh kháng thể kháng VISTA ở người chủ vận hoặc ức chế miễn dịch mới có tính đặc hiệu với quyết định kháng nguyên cụ thể hoặc cạnh tranh để liên kết với VISTA ở người với các kháng thể kháng VISTA ở người đặc hiệu mà chủ vận (tăng cường, gợi ra hoặc bắt chước) tác động ức chế của VISTA lên khả năng miễn dịch, ví dụ như tác dụng ức chế của nó lên khả năng miễn dịch của tế bào T, tức là tăng sinh tế bào T $CD4^+$ hoặc $CD8^+$, hoạt hóa tế bào T $CD4^+$ hoặc $CD8^+$, và/hoặc ức chế việc sản xuất các cytokin miễn dịch tiền viêm như IL-2, IL-4, IL-6, IL-17, TNF-α, và/hoặc GM-CSF (yếu tố kích thích bạch cầu hạt và đại thực bào), và tác động thúc đẩy của nó lên biểu hiện của các chemokin hoặc chất hóa hướng động như KC (chất hóa hướng động do tế bào keratin) hoặc MIP-2 (protein viêm đại thực bào-2).

Ngoài ra, sáng chế này cũng đề xuất việc sử dụng cụ thể của các kháng thể và mảnh kháng thể kháng VISTA ở người chủ vận này làm thuốc phòng bệnh hoặc trị liệu,

đặc biệt là trong điều trị các tình trạng bệnh mà tại đó việc ngăn ngừa hoặc ức chế hoặc làm giảm các đáp ứng miễn dịch là có lợi về mặt trị liệu, và cụ thể hơn là tại đó việc ngăn ngừa hoặc ức chế hoặc làm giảm khả năng miễn dịch của tế bào T, hoặc cụ thể hơn là khả năng miễn dịch của tế bào T trung gian $CD4^+$ hoặc $CD8^+$ là có lợi về mặt trị liệu, chẳng hạn như tự miễn dịch, viêm, rối loạn dị ứng, nhiễm trùng huyết, bệnh ghép chống chủ (GVHD), hoặc làm giảm tác dụng phụ của viêm của một số tình trạng bệnh như ung thư.

Ngoài ra, sáng chế này cũng đề xuất việc sử dụng các kháng thể và mảnh kháng thể kháng VISTA ở người đối kháng mới làm thuốc phòng bệnh hoặc trị liệu, đặc biệt là trong điều trị các tình trạng bệnh mà tại đó việc thúc đẩy khả năng miễn dịch là được mong muốn, ví dụ khả năng miễn dịch của tế bào T hoặc khả năng miễn dịch của tế bào T trung gian $CD4^+$ hoặc $CD8^+$ là có lợi về mặt trị liệu, chẳng hạn như ung thư và các bệnh nhiễm trùng.

Một mục đích cụ thể khác của sáng chế này là nhằm đề xuất kháng thể kháng VISTA ở người chủ vận hoặc đối kháng theo như sáng chế này mà được gắn với một nhãn, cầu nối (linker) hoặc gốc trị liệu có thể phát hiện được.

Một mục đích cụ thể khác của sáng chế này là nhằm đề xuất chế phẩm có tác dụng chẩn đoán hoặc trị liệu gồm có một lượng kháng thể kháng VISTA ở người chủ vận hoặc đối kháng hiệu quả về mặt chẩn đoán hoặc trị liệu theo như sáng chế này, ví dụ, kháng thể có cùng CDR với kháng thể bất kỳ trong số các kháng thể có các trình tự như được thể hiện trong Hình 4, phù hợp để sử dụng trong trị liệu ở người, chẳng hạn như một chế phẩm tiêm tĩnh mạch, tiêm dưới da hay tiêm bắp.

Một mục đích cụ thể khác của sáng chế này là nhằm đề xuất các phương pháp chẩn đoán hoặc trị liệu sử dụng kháng thể chủ vận theo sáng chế này cùng với chất chủ vận miễn dịch khác, ví dụ như chất chủ vận PD-1 hoặc PD-L1, trong đó chất chủ vận PD-1 hoặc PD-L1 đó được chọn từ kháng thể hoặc mảnh kháng thể kháng PD-1, kháng thể hoặc mảnh kháng thể kháng PD-L1, một polypeptit PD-L1 hoặc mảnh của nó mà có thể là loại đơn hoá trị hoặc đa phân tử, polypeptit PD-1 hoặc mảnh của nó mà có thể là loại đơn hoá trị hoặc đa phân tử, hoặc protein phức hợp hoặc dung hợp có chứa loại bất

kỳ trong những loại nêu trên.

Một mục đích cụ thể khác của sáng chế này là nhằm đề xuất các phương pháp chẩn đoán hoặc trị liệu sử dụng kháng thể đối kháng theo sáng chế này cùng với chất đối vận miễn dịch khác, ví dụ như chất đối vận PD-1 hoặc PD-L1, trong đó chất chủ vận PD-1 hoặc PD-L1 đó được chọn từ kháng thể hoặc mảnh kháng thể kháng PD-1 đối vận, kháng thể hoặc mảnh kháng thể kháng PD-L1 đối vận.

Một mục đích cụ thể khác của sáng chế này là nhằm đề xuất các phương pháp cho các tế bào miễn dịch tiếp xúc *trong ống nghiệm (in vitro)* hoặc *trên cơ thể sống (in vivo)* với kháng thể chủ vận hoặc đối kháng theo sáng chế này, ví dụ, trong đó các tế bào đã tiếp xúc được truyền vào một đối tượng là con người, chẳng hạn như người bị mắc ung thư hoặc bệnh nhiễm trùng hoặc người có tình trạng viêm, dị ứng hoặc tự miễn.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1A-D thể hiện các xét nghiệm sàng lọc trong ống nghiệm và trên cơ thể sống có thể được sử dụng để xác định các kháng thể đơn dòng (mAb) VISTA ức chế. A) Các tế bào T tinh khiết được phủ trên kháng thể kháng CD3 với sự có mặt của mAb chỉ định trong 72 giờ. Khả năng tăng sinh được đo bằng cách kết hợp H3. B) Các tế bào T DO11.10 tinh khiết được kích thích bằng các tế bào trình diện kháng nguyên (APC) được xung bằng ISQ trong 6 ngày với sự có mặt của kháng thể chỉ định. Khả năng tăng sinh được đo lường bằng cách sử dụng chất chỉ thị màu pha loãng CTV. C) Bệnh ghép chống chủ (GVHD) được gây ra bằng cách truyền các tế bào C57BL/6 vào đối tượng nhận là chuột BALB/c được chiếu xạ. Chuột được tiêm phúc mô 200 µg kháng thể vào ngày thứ 0, 2 và 4 sau khi truyền và sau đó phân tích khả năng sống sót. D) Chuột được điều trị bằng 10 mpk kháng thể chỉ định 3 giờ trước khi cho dùng ConA (15 mpk) và IL-2 được phân tích trong huyết tương ở mức 6 bằng Luminex.

Hình 2A-F thể hiện các kháng thể VISTA chủ vận có tính năng ức chế miễn dịch trong nhiều mô hình bệnh tự miễn. A) Chuột F1 NZB/W được điều trị với tần suất 3X/tuần bằng 8G8 hoặc Ham Ig (200 µg) bắt đầu ở thời điểm 25 tuần cho đến khi kết thúc thử nghiệm. "X" biểu thị các điểm thời gian mà nhóm được điều trị bằng mẫu đối

chứng đã bị hy sinh hết. B) Chuột được điều trị bằng 200 μg kháng thể 3 giờ trước khi cho dùng 15 mg/kg (mpk) ConA và theo dõi khả năng sống sót trong 80 giờ. C) Chuột được điều trị theo thứ tự bằng kháng thể đơn dòng Collagen II, sau đó là LPS và sau đó đo lường mức viêm khớp bằng cách đo lường mức độ sưng móng. Cho dùng 8G8 và Ham-Ig (200 μg) 3X hai ngày một. D) Bôi thuốc Imiquimod vào tai chuột hàng ngày. Khi được 14 ngày, cứ cách ngày lại cho dùng 8G8 hoặc Ham-Ig (200 μg) và dùng thước kẹp để đo độ dày của tai. E, F) Bôi thuốc Imiquimod vào lưng chuột hàng ngày. Vào ngày thứ 9, chuột sẽ được cho an tử (chết nhân đạo), da chuột sẽ được cắt rạch và nhuộm màu để biểu hiện CD3 bằng IHC.

Hình 3 thể hiện sự biểu hiện của VISTA trong chuột WT và hV-KI. Các tế bào T CD4+, tế bào T $CD8^+$, tế bào Treg ($CD4^+$ $FoxP3^+$), và các tế bào đơn nhân, $CD11b^+$, $Ly6C^+$, $Ly6G^-$ được tách biệt khỏi các hạch bạch huyết của chuột WT và VISTA KI, và được nhuộm bằng các kháng thể αVISTA chống protein ở chuột và ở người, tương ứng.

Hình 4 chứa các trình tự kháng thể kháng VISTA ở người khác nhau, gồm có INX800, INX801, và INX900-INX919.

Hình 5 thể hiện tác dụng của các kháng thể kháng VISTA ở người ví dụ, tức là INX800 và INX801 trong một mô hình viêm gan ConA, đánh giá tác động của chúng đối với biểu hiện của các cytokin, chemokin và chất hóa hướng động khác nhau.

Hình 6 thể hiện tác dụng của các kháng thể kháng VISTA ở người ví dụ, tức là INX800 và INX801 trong một mô hình bệnh ghép chống chủ (GVHD) trên cơ thể động vật sống.

Hình 7 thể hiện tác dụng của các kháng thể kháng VISTA ở người chủ vận ví dụ, tức là INX800 hoặc INX801 đối với các đáp ứng miễn dịch của tế bào T điều khiển bởi kháng thể CD3.

Hình 8 thể hiện tác dụng của các kháng thể kháng VISTA ở người chủ vận ví dụ, tức là INX800 hoặc INX801 đối với số lượng quần thể tế bào T đặc hiệu hoặc đối với tổng số lượng tế bào T.

Hình 9 so sánh tác dộng của các kháng thể kháng VISTA ở người mẫu trong các

xét nghiệm ConA và lên biểu hiện của các cytokin tiền viêm đã chọn và các chất đánh dấu viêm, tức là IL-2, γ interferon và IL-12p70.

Hình 10A-C thể hiện các đồng dạng (isoform) khác nhau của IgG2. (A) Việc làm xáo trộn disulfua dẫn đến các đồng dạng A và B, cùng với sự biến đổi đối với A/B (số liệu từ Zhang, A. et al., 2015). (B) Các đồng dạng có thể phân biệt được bằng RP-HPLC. (C) Sắc ký đồ RP-HPLC đã được quan sát đối với INX901.

Hình 11 thể hiện sự làm giàu hóa học của các đồng dạng A và B của IgG2. (Đường màu đen, trên đỉnh) Sắc ký đồ thể hiện đỉnh chính ở vị trí trái nhất mà xác định dạng B. (Đường màu đỏ, dưới cùng) Sắc ký đồ cho thấy đỉnh chính ở vị trí phải nhất mà xác định dạng A.

Hình 12 so sánh các biến thể Fc im lặng INX901 đối với sự xáo trộn disulfua. (Trên đỉnh) INX901 trên mạch chính IgG2 thể hiện một hỗn hợp dự kiến các đồng dạng A, A/B, và B. (Giữa) INX901Si trên mạch chính IgG1 im lặng tồn tại dưới dạng đồng đạng đơn. (Dưới cùng) INX901HSi sở hữu một vùng Fc im lặng của IgG1 có một vùng Ch1/bản lề từ IgG2, cho phép xáo trộn disulfua tương ứng với IgG2 nguyên bản.

Hình 13 là các dạng INX901 bị lệch về mặt sinh hóa vẫn có thể làm giảm sản xuất cytokin trong MLR. Các chất nổi trên bề mặt (supernatant) từ hai MLR riêng biệt được phân tích về sản xuất cytokin tại thời điểm 72 giờ bằng phân tích Luminex. Độ lệch của dạng bất xứng A (A skew) và độ lệch của dạng bất xứng B (B skew), thuộc kháng thể mẹ INX901 đều làm giảm sản xuất TNFα và IL-2 theo cách phụ thuộc vào liều lượng.

Hình 14 là các dạng INX901 bị khóa gen vẫn có thể làm giảm sản xuất cytokin trong MLR, nhưng các biến thể Fc im lặng thì không thể. Các chất nổi trên bề mặt (supernatant) từ mỗi một MLR được phân tích về sản xuất cytokin tại thời điểm 72 giờ bằng phân tích Luminex. Khóa dạng A và khóa dạng B, thuộc kháng thể mẹ INX901 đều làm giảm sản xuất TNFα và IL-2 theo cách phụ thuộc vào liều lượng. Các biến thể Si và Hsi có chứa các đột biến để làm vùng Fc im lặng không ức chế việc sản xuất cytokin một cách đồng nhất.

Hình 15 là các dạng INX908 bị khóa gen vẫn có thể làm giảm sản xuất cytokin trong MLR, nhưng các biến thể Fc im lặng thì không thể. Các chất nổi trên bề mặt (supernatant) từ mỗi một MLR được phân tích về sản xuất cytokin tại thời điểm 72 giờ bằng phân tích Luminex. Khóa dạng A và khóa dạng B, thuộc kháng thể mẹ INX908 đều làm giảm sản xuất TNFα và IL-2 theo cách phụ thuộc vào liều lượng. Các biến thể Si và Hsi có chứa các đột biến để làm vùng Fc im lặng không ức chế việc sản xuất cytokin một cách đồng nhất.

Hình 16 mô tả sơ lược công nghệ Pepscan® được sử dụng để xác định các quyết định kháng nguyên tuyến tính và không liên tục được gắn kết bởi các kháng thể kháng VISTA ở người chủ vận.

Hình 17 thể hiện rằng các kháng thể kháng VISTA ở người chủ vận liên kết với cùng một trình tự mã gốc (core sequence).

Hình 18 tóm tắt phân tích quyết định kháng nguyên cho các kháng thể kháng VISTA ở người khác nhau theo như sáng chế này.

Hình 19 thể hiện các quyết định kháng nguyên gắn kết bởi các kháng thể kháng VISTA ở người chủ vận và xác định hơn nữa các gốc quan trọng liên quan đến liên kết.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trừ khi được định nghĩa khác, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học được sử dụng trong tài liệu này có cùng nghĩa như những thuật ngữ thường được hiểu bởi một người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực mà sáng chế này thuộc về. Mặc dù các phương pháp và tài liệu tương tự hoặc tương đương với các phương pháp và tài liệu được mô tả trong tài liệu này có thể được sử dụng trong sáng chế hoặc thử nghiệm của sáng chế này, nhưng các phương pháp và tài liệu thích hợp được mô tả trong tài liệu này. Các tài liệu, phương pháp và ví dụ chỉ mang tính chất minh họa và không nhằm mục đích giới hạn. Các thuật ngữ sử dụng liên quan, và các quy trình và kỹ thuật của phòng thí nghiệm về, hóa học phân tích, hóa hữu cơ tổng hợp, và hóa dược được mô tả trong tài liệu này là những thứ phổ biến và thường được sử dụng trong lĩnh vực này. Các

kỹ thuật tiêu chuẩn có thể được sử dụng cho tổng hợp hóa học, phân tích hóa học, điều chế dược phẩm, phát triển công thức thuốc, và phân phối, và điều trị cho bệnh nhân

Như được sử dụng trong phần mô tả trong tài liệu này và xuyên suốt phần yêu cầu bảo hộ sau đây, nghĩa của các từ thể hiện số ít bao gồm cả nghĩa thể hiện số nhiều trừ khi ngữ cảnh chỉ rõ là nghĩa khác.

"Thụ thể hoạt hóa," như được sử dụng trong tài liệu này, đề cập chủ yếu đến các thụ thể tế bào miễn dịch mà liên kết kháng nguyên, kháng nguyên phức hợp (ví dụ, khi nói về phân tử MHC), các protein dung hợp Ig, phối tử hoặc kháng thể. Thụ thể hoạt hóa không giới hạn ở các thụ thể tế bào T (TCR), thụ thể tế bào B (BCR), thụ thể cytokin, thụ thể LPS, thụ thể bổ thể và thụ thể Fc. Ví dụ, các thụ thể tế bào T có mặt trên các tế bào T và có liên quan đến các phân tử CD3. Các thụ thể tế bào T được kích thích bởi kháng nguyên khi nói về phân tử MHC (cũng như bởi các thuốc thử hoạt hóa tế bào T đa dòng). Hoạt hóa tế bào T thông qua TCR dẫn đến nhiều thay đổi, ví dụ, phosphoryl hóa protein, thay đổi lipit màng, dòng chảy ion, thay đổi nucleotit tuần hoàn, thay đổi sao chép ARN, thay đổi tổng hợp protein và thay đổi thể tích tế bào. Ví dụ, các thụ thể tế bào T có mặt trên các tế bào T và có liên quan đến các phân tử CD3. Các thụ thể tế bào T được kích thích bởi kháng nguyên khi nói về phân tử MHC (cũng như bởi các thuốc thử hoạt hóa tế bào T đa dòng). Hoạt hóa tế bào T thông qua TCR dẫn đến nhiều thay đổi, ví dụ, phosphoryl hóa protein, thay đổi lipit màng, dòng chảy ion, thay đổi nucleotit tuần hoàn, thay đổi sao chép ARN, thay đổi tổng hợp protein và thay đổi thể tích tế bào.

"Tá chất" như được sử dụng trong tài liệu này, đề cập đến tác nhân được sử dụng để kích thích hệ thống miễn dịch và tăng đáp ứng với vắc-xin mà không có bất kỳ tác dụng kháng nguyên đặc hiệu nào trong chính nó.

"Chất chủ vận" trong tài liệu này đề cập đến phân tử, thường là kháng thể hoặc các protein dung hợp giúp tăng cường hoặc bắt chước các tác động của một phân tử cụ thể lên khả năng miễn dịch. Thường trong đơn đăng ký xin cấp bằng sáng chế hiện tại, thuật ngữ này sẽ đề cập đến các kháng thể và mảnh kháng thể chủ vận kháng VISTA ở người mà tăng cường hoặc bắt chước tác động của VISTA ở người lên khả năng miễn

dịch, đặc biệt là các tác động ức chế của VISTA lên khả năng miễn dịch của tế bào T (lên khả năng miễn dịch của tế bào T CD4+ và/hoặc CD8+), biểu hiện của các cytokin tiền viêm và tác dụng của nó đến biểu hiện của các chemokin và chất hóa hướng động đặc hiệu.

"Hỗ trợ trong chẩn đoán" hoặc "hỗ trợ trong phát hiện" bệnh trong tài liệu này có nghĩa là mức biểu hiện của một polypeptit đánh dấu cụ thể hoặc ARN biểu hiện được phát hiện một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất đánh dấu khác để đánh giá xem liệu một đối tượng có các tế bào đặc trưng của một tình trạng bệnh cụ thể hoặc khởi phát một tình trạng bệnh cụ thể hoặc bị rối loạn chức năng miễn dịch hay không, chẳng hạn như ức chế miễn dịch đặc trưng bởi biểu hiện VISTA hoặc sự điều hòa tăng miễn dịch bất thường đặc trưng bởi các tế bào có mức VISTA giảm, chẳng hạn như trong tự miễn dịch, viêm hoặc đáp ứng dị ứng, ví dụ ở những người mắc bệnh mãn tính và không mãn tính.

"Bệnh dị ứng," như được sử dụng trong tài liệu này, đề cập chung đến một căn bệnh liên quan đến các phản ứng dị ứng. Cụ thể hơn, "bệnh dị ứng" được xác định là một căn bệnh mà xác định được chất gây dị ứng cho căn bệnh đó, tại đó có mối tương quan mạnh mẽ giữa việc tiếp xúc với chất gây dị ứng đó và sự bắt đầu thay đổi bệnh lý, và tại đó sự thay đổi bệnh lý này đã được chứng minh là có cơ chế miễn dịch học. Trong tài liệu này, cơ chế miễn dịch học có nghĩa là bạch cầu biểu hiện đáp ứng miễn dịch đối với sự kích thích của chất gây dị ứng.

"Axit amin," như được sử dụng trong tài liệu này, đề cập chung đến các axit amin tổng hợp và xuất hiện tự nhiên, cũng như các chất tương tự axit amin và chất giả axit amin có chức năng tương tự như các axit amin xuất hiện tự nhiên. Các axit amin xuất hiện tự nhiên là những axit amin được mã hóa bởi mã gen, cũng như là các axit amin mà sau này được sửa đổi (ví dụ, hydroxyprolin, γ -carboxyglutamat và O-phosphoserin). Các chất tương tự axit amin đề cập đến các hợp chất có cùng cấu trúc hóa học cơ bản với axit amin xuất hiện tự nhiên (nghĩa là cacbon liên kết với hydro, nhóm carboxyl, nhóm amino) và nhóm R (ví dụ, homoserin, norleuxin, methionin sulfoxit, methionin metyl sulfoni.) Các chất tương tự có thể có các nhóm R được sửa đổi (ví dụ, norleuxin)

hoặc các mạch chính peptit được sửa đổi, nhưng vẫn giữ nguyên cấu trúc hóa học cơ bản giống như một axit amin xuất hiện tự nhiên. Chất giả axit amin đề cập đến các hợp chất hóa học có cấu trúc khác với cấu trúc hóa học chung của một axit amin nhưng có chức năng tương tự như một axit amin xuất hiện tự nhiên.

"Mất đáp ứng" hoặc "dung nạp" hoặc "ức chế tế bào T đặc hiệu kháng nguyên kéo dài" hoặc "ức chế miễn dịch kéo dài" như được sử dụng trong tài liệu này đề cập chung đến tính khúc xạ đối với kích thích được điều tiết bởi thụ thể hoạt hóa. Khúc xạ thường có tính đặc hiệu kháng nguyên và vẫn tồn tại sau khi đã ngừng tiếp xúc với kháng nguyên dung nạp. Ví dụ, mất đáp ứng trong các tế bào T (trái ngược với không có đáp ứng) được đặc trưng bởi việc thiếu sản xuất cytokin, ví dụ, IL-2. Mất đáp ứng tế bào T xảy ra khi các tế bào T tiếp xúc với kháng nguyên và nhận tín hiệu thứ nhất (tín hiệu được điêu tiết bởi thụ thể tế bào T hoặc CD-3) khi không có tín hiệu thứ hai (tín hiệu kích thích). Ở những tình trạng bệnh này, việc các tế bào tái tiếp xúc với cùng một kháng nguyên (ngay cả khi việc tái tiếp xúc này diễn ra khi có sự có mặt của phân tử đồng kích thích) dẫn đến việc không sản xuất được cytokin và do đó, không thể tăng sinh. Tuy nhiên, các tế bào T mất đáp ứng có thể tăng đáp ứng ứng với các kháng nguyên không liên quan và có thể tăng sinh nếu được nuôi cấy với các cytokin (ví dụ, IL-2). Ví dụ, mất đáp ứng tế bào T cũng có thể được quan sát bằng sự thiếu sản xuất IL-2 bởi các bạch huyết bào T như được đo bằng ELISA hoặc bằng xét nghiệm tăng sinh sử dụng dòng tế bào chỉ thị. Ngoài ra, có thể sử dụng cấu trúc gen của chất báo cáo. Ví dụ, các tế bào T mất đáp ứng không khởi tạo được quá trình phiên mã gen IL-2 gây ra bởi vùng gen khởi động dị loại dưới sự kiểm soát của vùng gen tăng cường 5' IL- 2 hoặc bởi cấu trúc multime của trình tự API mà có thể được tìm thấy trong vùng tăng cường (Kang et al. (1992) Science 257: 1134). Điều biến tín hiệu đồng kích thích dẫn đến điều biến chức năng phản ứng với kích thích của tế bào miễn dịch.

"Chất đối vận" trong tài liệu này đề cập đến phân tử, thường là kháng thể hoặc protein dung hợp giúp ngăn chặn hoặc làm giảm tác động của một phân tử cụ thể đối với khả năng miễn dịch. Thường trong đơn đăng ký xin cấp bằng sáng chế hiện tại, thuật ngữ này sẽ đề cập đến các kháng thể và mảnh kháng thể đối vận kháng VISTA ở người

mà ngăn chặn hoặc làm giảm tác động của VISTA ở người lên khả năng miễn dịch, đặc biệt là các tác động ức chế của VISTA lên khả năng miễn dịch của tế bào T (lên khả năng miễn dịch của tế bào T CD4+ và/hoặc CD8+), biểu hiện của các cytokin tiền viêm và tác dụng của VISTA đến biểu hiện của các chemokin và chất hóa hướng động đặc hiệu.

"Kháng thể", như được sử dụng trong bản mô tả này, đề cập chung đến "phần liên kết kháng nguyên" của kháng thể (cũng được sử dụng thay thế cho "phần kháng thể", "mảnh liên kết kháng nguyên", "mảnh kháng thể"), cũng như toàn bộ phân tử kháng thể. Thuật ngữ "phần liên kết kháng nguyên", như được sử dụng trong bản mô tả này, đề cập đến một hoặc nhiều mảnh kháng thể giữ khả năng liên kết đặc hiệu với kháng nguyên (ví dụ, VISTA hoặc các phần đặc hiệu của nó)). Thuật ngữ "kháng thể" như được đề cập trong bản mô tả này bao gồm toàn bộ kháng thể đa dòng và đơn dòng và bất kỳ mảnh liên kết kháng nguyên nào (tức là, "phần liên kết kháng nguyên") hoặc chuỗi đơn của chúng cũng như các kháng thể đặc hiệu kép và đa đặc hiệu, ví dụ, những kháng thể liên kết với nhiều kháng nguyên hoặc nhiều quyết định kháng nguyên kháng nguyên. "Kháng thể" đề cập đến glycoprotein bao gồm ít nhất hai chuỗi nặng (H) và hai chuỗi nhẹ (L) được liên kết với nhau bằng liên kết disulfua, hoặc phần liên kết kháng nguyên của chúng. Mỗi chuỗi nặng bao gồm ít nhất một vùng biến đổi của chuỗi nặng (trong bản mô tả này được viết tắt là VH) và vùng hằng định của chuỗi nặng. Vùng cố định chuỗi nặng bao gồm ba vùng C_{H1}, Cm và Cm- Mỗi chuỗi nhẹ bao gồm ít nhất vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (trong bản mô tả này được viết tắt là V_L) và vùng hằng định của chuỗi nhẹ. Vùng cố định chuỗi nhẹ bao gồm một vùng, CL - Các vùng V_H và V_L có thể được chia nhỏ hơn nữa thành các vùng siêu biến thiên, được gọi là các vùng xác định bổ trợ (CDR), xen kẽ với các vùng được bảo tồn nhiều hơn, được gọi là các vùng khung (FR). Mỗi VH và VL bao gồm ba CDR và bốn FR, được sắp xếp từ đầu amino đến đầu carboxy theo thứ tự sau: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, và FR4. Các vùng biến đổi của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ chứa vùng liên kết tương tác với kháng nguyên. Các vùng hằng định của kháng thể có thể điều tiết cho sự liên kết của globulin miễn dịch với các mô hoặc yếu tố của vật chủ, bao gồm các tế bào khác nhau của hệ thống miễn dịch

(ví dụ, tế bào phản ứng với kích thích) và thành phần thứ nhất (C1q) của hệ thống bổ thể cổ điển. Tổng quát hơn, thuật ngữ "kháng thể" được dùng để bao gồm bất kỳ cấu trúc phân tử chứa chuỗi polypeptit nào có hình dạng cụ thể phù hợp và nhận ra quyết định kháng nguyên, trong đó một hoặc nhiều tương tác liên kết không cộng hóa trị làm ổn định phức hợp giữa cấu trúc phân tử và quyết định kháng nguyên. Phân tử kháng thể nguyên mẫu là globulin miễn dịch và tất cả các loại globulin miễn dịch, IgG, IgM, IgA, IgE, IgD, v.v., từ tất cả các nguồn, ví dụ như người, động vật gặm nhấm, thỏ, bò, cừu, lợn, chó, động vật có vú khác, gà, các loài chim khác, v.v., được coi là "kháng thể".

Chức năng liên kết kháng nguyên của kháng thể có thể được thực hiện bằng các mảnh của kháng thể có chiều dài đầy đủ. Các ví dụ không giới hạn về các mảnh liên kết kháng nguyên được bao hàm trong thuật ngữ "phần liên kết kháng nguyên" của kháng thể bao gồm (a) mảnh Fab, mảnh hóa trị một chỉ chứa các vùng V_L, V_H, C_L và C_{H1}; (b) mảnh $F(ab')_2$, mảnh hóa trị hai bao gồm hai mảnh Fab được liên kết bởi cầu nối disulfua tại vùng bản lề; (c) mảnh Fd bao gồm các vùng V_H và C_{H1}; (d) mảnh Fv bao gồm các vùng VL và VH của nhánh đơn của kháng thể; (e) mảnh dAb (Ward, et al. (1989) *Nature* 341 : 544-546), mà chỉ chứa vùng VH; và (f) vùng xác định bổ thể (CDR) được phân lập. Hơn nữa, mặc dù hai vùng của mảnh Fv, V_L và V_H, được mã hóa bởi các gen riêng biệt, nhưng chúng có thể được nối với nhau, bằng các phương pháp tái tổ hợp, bằng cầu nối tổng hợp cho phép chúng được tạo thành chuỗi protein đơn trong đó các vùng V_L và V_H ghép cặp để tạo thành các phân tử hóa trị một (được gọi là Fv chuỗi đơn (scFv). Xem ví dụ, Bird, et al. (1988) *Science* 242: 423-426; Huston, et al. (1988) *Proc Natl. Acad. Sci.* USA 85: 5879-5883; và Osbourn, et al. (1998) *Nat. Biotechnol.* 16: 778. Các kháng thể chuỗi đơn cũng dự định sẽ được bao hàm trong thuật ngữ "phần liên kết với kháng nguyên" của kháng thể. Trình tự V_H và V_L bất kỳ của scFv đặc hiệu đều có thể được liên kết với cADN hoặc trình tự bộ gen của vùng hằng định của globulin miễn dịch ở người, để tạo ra các vectơ biểu hiện mã hóa các phân tử IgG hoàn chỉnh hoặc các kiểu đồng dạng khác. VH và V_L cũng có thể được sử dụng trong việc tạo ra Fab, Fv hoặc các mảnh globulin miễn dịch khác bằng cách sử dụng công nghệ hóa học protein hoặc tái tổ hợp ADN. Các dạng khác của kháng thể chuỗi đơn, chẳng hạn như thể đôi cũng được bao

hàm. Thể đôi là các kháng thể hóa trị hai, đặc hiệu kép, trong đó các vùng V_H và V_L được biểu hiện trên chuỗi polypeptit đơn, nhưng sử dụng trình tự liên kết quá ngắn để cho phép ghép cặp giữa hai vùng trên cùng một chuỗi, do đó buộc các vùng này phải ghép cặp với các vùng bổ sung của chuỗi khác và tạo ra hai vị trí liên kết kháng nguyên. Xem ví dụ, Holliger, et al. (1993) *Proc Natl. Acad. Sci. USA* 90: 6444-6448; Poljak, et al. (1994) *Structure 2*: 1121-1123. Hơn nữa, kháng thể hoặc phần liên kết với kháng nguyên của nó (mảnh liên kết kháng nguyên, mảnh kháng thể, phần kháng thể) có thể là một phần của phân tử gắn kết miễn dịch lớn hơn, được tạo thành bởi sự liên kết cộng hóa trị hoặc không cộng hóa trị của kháng thể hoặc phần kháng thể với một hoặc nhiều protein hoặc peptit khác. Ví dụ về các phân tử gắn kết miễn dịch bao gồm việc sử dụng vùng lõi streptavidin để tạo ra phân tử scFv tetrame (Kipriyanov, et al. (1995) *Hum. Antibodies Hybridomas* 6: 93-101) và sử dụng gốc cystein, peptit đánh dấu và nhãn polyhistidin ở đầu C để tạo ra các phân tử scFv hóa trị hai và được biotinyl hóa. Kipriyanov, et al. (1994) *Mol. Immunol.* 31: 1047-1058. Các phần kháng thể, chẳng hạn như các mảnh Fab và $F(ab')_2$, có thể được điều chế từ toàn bộ kháng thể bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường, chẳng hạn như tiêu hóa papain hoặc pepsin, tương ứng, của toàn bộ kháng thể. Hơn nữa, các kháng thể, phần kháng thể và phân tử gắn kết miễn dịch có thể thu được bằng cách sử dụng các kỹ thuật ADN tái tổ hợp tiêu chuẩn, như được mô tả trong bản mô tả này. Kháng thể có thể là loại đa dòng, đơn dòng, khác loài, cùng loài, cùng gen hoặc các dạng biến đổi của chúng, ví dụ, kháng thể nhân hóa, khảm, đặc hiệu kép hoặc đa đặc hiệu.

"Kháng thể nhận diện kháng nguyên" và "kháng thể đặc hiệu đối với kháng nguyên" được sử dụng thay thế cho nhau trong bản mô tả này với thuật ngữ "kháng thể liên kết đặc hiệu với kháng nguyên" và đề cập đến globulin miễn dịch hoặc mảnh của nó liên kết đặc hiệu với kháng nguyên.

"Kháng nguyên," như được sử dụng trong bản mô tả này, đề cập chung đến phân tử hoặc một phần của phân tử có khả năng được liên kết bởi kháng thể mà kháng thể này cũng có khả năng cảm ứng động vật tạo ra kháng thể có khả năng liên kết với quyết định kháng nguyên của kháng nguyên đó. Một kháng nguyên có thể có một quyết định kháng

nguyên hoặc có nhiều quyết định kháng nguyên. Phản ứng đặc hiệu được đề cập trong bản mô tả này chỉ ra rằng kháng nguyên sẽ phản ứng, theo cách có tính chọn lọc cao, với kháng thể tương ứng của nó chứ không phải với vô số kháng thể khác mà có thể được gợi ra bởi các kháng nguyên khác. Trong trường hợp đáp ứng miễn dịch tăng cường được mong đợi đối với các kháng nguyên cụ thể được quan tâm, các kháng nguyên bao gồm, nhưng không giới hạn ở; các kháng nguyên bệnh truyền nhiễm mà phản ứng miễn dịch bảo vệ có thể được gợi ra là ví dụ.

"Tế bào trình diện kháng nguyên," như được sử dụng trong bản mô tả này, đề cập chung đến các tế bào trình diện kháng nguyên chuyên nghiệp (ví dụ, tế bào lympho B, bạch cầu đơn nhân, tế bào đuôi gai, và tế bào Langerhans) cũng như các tế bào trình diện kháng nguyên khác (ví dụ, tế bào sừng, tế bào nội mô, tế bào hình sao, nguyên bào sợi, và tế bào thần kinh đệm ít gai).

"Phân tử axit nucleic đối nghĩa," như được sử dụng trong bản mô tả này, đề cập chung đến trình tự nucleotit bổ trợ cho axit nucleic "có nghĩa" mã hóa protein (ví dụ, bổ trợ cho chuỗi mã hóa của phân tử cADN sợi đôi) bổ trợ cho trình tự mARN hoặc bổ trợ cho chuỗi mã hóa của gen. Theo đó, các phân tử axit nucleic đối nghĩa có thể liên kết hydro để có nghĩa với các phân tử axit nucleic.

"Sự chết theo chương trình," như được sử dụng trong bản mô tả này, đề cập chung đến quá trình chết theo chương trình của tế bào mà có thể được đặc trưng bằng cách sử dụng các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Sự chết tế bào theo chương trình có thể được đặc trưng bởi sự co rút tế bào, phồng lên bất thường ở màng, và ngưng tụ nhiễm sắc lên đến cực điểm trong phân mảnh tế bào. Các tế bào trải qua quá trình chết theo chương trình cũng thể hiện kiểu đặc trưng của sự phân cắt ADN trong nhân tế bào.

"Tự miễn dịch" hoặc "bệnh hoặc tình trạng tự miễn dịch," như được sử dụng trong bản mô tả này, đề cập chung đến bệnh hoặc rối loạn phát sinh từ và nhắm thẳng vào các mô của chính cá nhân hoặc sự đồng phân ly hoặc biểu hiện của chúng hoặc tình trạng phát sinh từ đó, và bao gồm. Trong bản mô tả này, các tình trạng tự miễn dịch bao gồm các tình trạng viêm hoặc dị ứng, ví dụ, các bệnh mãn tính được đặc trưng bởi phản

ứng miễn dịch của vật chủ chống lại các kháng nguyên tự thân có khả năng liên quan đến sự phá hủy mô như viêm khớp dạng thấp.

"Thụ thể tế bào B" (BCR)," như được sử dụng trong bản mô tả này, được đề cập đến phức hợp giữa Ig màng (mIg) và polypeptit xuyên màng khác (ví dụ, IgA và Ig) được tìm thấy trên các tế bào B. Chức năng tải nạp tín hiệu của mlg được kích hoạt bằng cách liên kết chéo các phân tử thụ thể bằng các kháng nguyên oligome hoặc multime. Các tế bào B cũng có thể được hoạt hóa bởi các kháng thể kháng globulin miễn dịch. Khi hoạt hóa BCR, nhiều thay đổi xảy ra trong các tế bào B, bao gồm cả quá trình phosphoryl hóa tyrosin.

"Ung thư," như được sử dụng trong bản mô tả này, đề cập đến chung bệnh ung thư bất kỳ (dù là xâm lấn hay di căn) được đặc trưng bởi sự phân chia bất thường và không kiểm soát của tế bào được gây ra u hoặc khối u ác tính (ví dụ, sự phát triển của tế bào không được kiểm soát.) Thuật ngữ "ung thư" hoặc “liên quan đến ung thư" như được sử dụng trong bản mô tả này nên được hiểu là bao gồm bệnh ung thư bất kỳ (dù xâm lấn, không xâm lấn hoặc di căn) được đặc trưng bởi sự phân chia tế bào bất thường và không kiểm soát được gây ra khối u hoặc khối u ác tính, ví dụ không giới hạn về được mô tả trong bản mô tả này. Điều này bao gồm tình trạng sinh lý bất kỳ ở động vật có vú thường được đặc trưng bởi sự phát triển tế bào không được kiểm soát. Ví dụ về bệnh ung thư được minh họa trong các ví dụ làm việc. Các bệnh ung thư khác bao gồm, nhưng không giới hạn ở ung thư biểu mô, ung thư hạch bạch huyết, u nguyên bào, ung thư mô liên kết và bệnh bạch cầu. Các ví dụ cụ thể hơn của các bệnh ung thư đó bao gồm ung thư tế bào vảy, ung thư phổi (bao gồm ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư phổi tế bào không nhỏ, ung thư biểu mô tuyến phổi, ung thư biểu mô vảy của phổi), ung thư màng bụng, ung thư tế bào gan, ung thư dạ dày (bao gồm ung thư đường tiêu hóa), ung thư tuyến tụy, u nguyên bào thần kinh đệm, ung thư cổ tử cung, ung thư buồng trứng, ung thư gan, ung thư bàng quang, ung thư gan (hepatoma), ung thư vú, ung thư kết trực tràng, ung thư đại trực tràng, ung thư tử cung hoặc nội mạc tử cung, ung thư tuyến nước bọt, ung thư thận, ung thư gan, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư âm hộ, ung thư tuyến giáp, ung thư biểu mô gan và các loại ung thư đầu và cổ, cũng như ung thư hạch bạch

huyết tế bào B (bao gồm ung thư hạch bạch huyết không Hodgkin (NHL) có độ ác tính thấp/có nang; NHL có độ ác tính trung bình/có nang; NHL khuếch tán có độ ác tính trung bình; NHL nguyên bào miễn dịch có độ ác tính cao; NHL nguyên bào lympho có độ ác tính cao; NHL không phân cắt tế bào nhỏ có độ ác tính cao; NHL kích thước lớn; u lympho tế bào vỏ; u lympho liên quan đến AIDS; và Bệnh tăng globulin đại phân tử Waldenström); bạch cầu lympho bào mãn tính (CLL), bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính (ALL); bạch cầu tế bào lông; bạch cầu nguyên bào tủy mãn tính; đa u tủy xương và rối loạn tăng sinh lympho sau cấy ghép (PTLD). Các bệnh ung thư khác thích hợp để điều trị theo sáng chế hiện tại bao gồm, nhưng không giới hạn, ung thư biểu mô, ung thư hạch bạch huyết, u nguyên bào, ung thư mô liên kết (sarcoma) và bệnh bạch cầu hoặc u lympho ác tính. Các ví dụ cụ thể hơn của các bệnh ung thư đó bao gồm ung thư đại trực tràng, bàng quang, buồng trứng, ung thư hắc tố, ung thư tế bào vảy, ung thư phổi (bao gồm ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư phổi tế bào không nhỏ, ung thư biểu mô tuyến phổi, ung thư biểu mô vảy của phổi), ung thư màng bụng, ung thư tế bào gan, ung thư dạ dày (bao gồm ung thư đường tiêu hóa), ung thư tuyến tụy, u nguyên bào thần kinh đệm, ung thư cổ tử cung, ung thư buồng trứng, ung thư gan, ung thư bàng quang, ung thư gan (hepatoma), ung thư vú, ung thư kết trực tràng, ung thư đại trực tràng, ung thư tử cung hoặc nội mạc tử cung, ung thư tuyến nước bọt, ung thư thận, ung thư gan, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư âm hộ, ung thư tuyến giáp, ung thư biểu mô gan và các loại ung thư đầu và cổ, cũng như ung thư hạch bạch huyết tế bào B (bao gồm ung thư hạch bạch huyết không Hodgkin (NHL) có độ ác tính thấp/có nang; NHL có độ ác tính trung bình/có nang; NHL khuếch tán có độ ác tính trung bình; NHL nguyên bào miễn dịch có độ ác tính cao; NHL nguyên bào lympho có độ ác tính cao; NHL không phân cắt tế bào nhỏ có độ ác tính cao; NHL kích thước lớn; u lympho tế bào vỏ; u lympho liên quan đến AIDS; và Bệnh tăng globulin đại phân tử Waldenström); bạch cầu lympho bào mãn tính (CLL), bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính (ALL); bạch cầu tế bào lông; bạch cầu nguyên bào tủy mãn tính; và rối loạn tăng sinh lympho sau cấy ghép (PTLD), cũng như tăng sinh mạch máu bất thường liên quan đến u thần kinh-da ngoại bì, phù nề (như bệnh liên quan đến các khối u não) và hội chứng Meigs. Tốt hơn là, ung thư được chọn từ nhóm gồm ung thư đại trực tràng, ung thư vú, ung thư đại trực tràng, ung thư

trực tràng, ung thư phổi tế bào không nhỏ, ung thư hạch không Hodgkin (NHL), ung thư tế bào thận, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư gan, ung thư tuyến tụy , sarcoma mô mềm, ung thư sarcoma Kaposi, u carcinoid, ung thư đầu và cổ, ung thư hắc tố, ung thư buồng trứng, u trung biểu mô và đa u tủy xương. Theo một phương án ví dụ, ung thư là ung thư bàng quang, buồng trứng hoặc hắc tố ở giai đoạn sớm hoặc đã tiến triển (bao gồm cả di căn). Theo một phương án khác, bệnh ung thư là bệnh ung thư đại trực tràng. Các tình trạng bệnh ung thư có thể được điều trị theo sáng chế bao gồm bệnh ung thư biểu hiện hoặc không biểu hiện VISTA và hơn nữa bao gồm bệnh ung thư không di căn hoặc không xâm lấn cũng như ung thư xâm lấn hoặc di căn trong đó sự biểu hiện VISTA bởi các tế bào miễn dịch, mô đệm hoặc bệnh ngăn chặn các phản ứng chống khối u và phản ứng chống miễn dịch xâm lấn. Phương pháp của sáng chế đặc biệt thích hợp để điều trị các khối u có mạch. Các bệnh ung thư theo sáng chế này bao gồm các bệnh ung thư biểu hiện hoặc không biểu hiện VISTA và bao gồm thêm các ung thư không di căn hoặc không xâm lấn cũng như xâm lấn hoặc di căn mà trong đó biểu hiện VISTA bởi các tế bào miễn dịch, tế bào đệm hoặc tế bào bị bệnh ức chế đáp phản ứng chống ung thư và đáp ứng miễn dịch chống xâm lấn, và các bệnh được đặc trưng bởi khối u tạo mạch máu.

"Kháng thể khảm", như được sử dụng trong tài liệu này, chủ yếu nói đến một phân tử kháng thể trong đó vùng hằng định, hoặc một phần của nó, được thay đổi hoặc thay thế hoặc trao đổi sao cho vị trí liên kết kháng nguyên (vùng biến đổi) được liên kết với một vùng hằng định của một lớp, chức năng bộ phận tác động và/hoặc loài khác hoặc được thay đổi hoặc một phân tử hoàn toàn khác tạo ra các đặc tính mới cho kháng thể khảm đó, ví dụ, enzym, độc tố, hoóc-môn, yếu tố tăng trưởng, thuốc, vùng biến đổi hoặc một phần của nó bị thay đổi, thay thế hoặc trao đổi bằng vùng biến đổi có độ đặc hiệu kháng nguyên khác hoặc được thay đổi.

"Vùng mã hóa", như được sử dụng trong tài liệu này, chủ yếu đề cập đến các vùng của trình tự nucleotit bao gồm các đơn vị mã được dịch mã thành gốc axit amin, trong khi thuật ngữ "vùng không mã hóa" là các vùng của trình tự nucleotit không được dịch mã thành các axit amin (ví dụ, vùng chưa dịch mã 5’ và 3’).

"Biến thể biến đổi theo cách bảo toàn", như được sử dụng trong tài liệu này, áp

dụng cho cả trình tự axit amin và trình tự axit nucleic, và liên quan đến các trình tự axit nucleic cụ thể, thì biến thể biến đổi theo cách bảo toàn nói đến các axit nucleic mà mã hóa trình tự axit amin giống hệt nhau hoặc về cơ bản là giống nhau, hoặc khi axit nucleic không mã hóa trình tự axit amin, đối với các trình tự về cơ bản là giống nhau. Do tính thoái hóa của mã di truyền, một số lượng lớn các axit nucleic có chức năng giống hệt nhau mã hóa protein bất kỳ đã cho. "Biến thể im lặng" là một loài thuộc biến dị axit nucleic biến đổi theo cách bảo toàn. Mọi trình tự axit nucleic trong tài liệu này mà mã hóa polypeptit cũng mô tả mọi biến thể im lặng có thể có của axit nucleic đó. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận ra rằng mỗi đơn vị mã trong một axit nucleic (ngoại trừ AUG, thường là đơn vị mã duy nhất đối với methionine, và TGG, thường là đơn vị mã duy nhất đối với tryptophan) có thể được biến đổi để có được một phân tử có chức năng giống hệt.

"Vùng xác định bổ thể", "vùng siêu biến" hoặc "CDR", như được sử dụng trong tài liệu này, chủ yếu nói đến một hoặc nhiều vùng xác định bổ thể (CDR) hoặc siêu biến được tìm thấy trong các vùng biến đổi của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của một kháng thể. Ví dụ, xem Kabat, et al.. (1987) Sequences of Proteins of Immunological Interest National Institutes of Health, Bethesda, Md. Các biểu hiện này bao gồm các vùng siêu biến theo định nghĩa của Kabat, et al.. (1983) Sequences of Proteins of Immunological Interest, U. S. Dept. of Health and Human Services hoặc các vòng lặp siêu biến trong cấu trúc 3 chiều của kháng thể. Chothia and Lesk (1987) J. Mol. Biol. 196: 901-917. Các CDR trong mỗi chuỗi được giữ ở gần bởi các vùng khung và, với các CDR từ chuỗi còn lại, góp phần hình thành vị trí liên kết kháng nguyên. Trong các CDR, có một số axit amin chọn lọc được mô tả là các vùng xác định chọn lọc (SDR) đại diện cho các gốc tiếp xúc tới hạn được CDR sử dụng trong tương tác kháng thể-kháng nguyên. (Kashmiri Methods 36: 25-34(2005)).

"Lượng đối chứng", như được mô tả trong tài liệu này, thường nói đến một chất đánh dấu ở lượng bất kỳ hoặc một loạt các lượng sẽ được so sánh với lượng thử nghiệm của chất đánh dấu. Ví dụ như, lượng đối chứng của một chất đánh dấu có thể là lượng chất đánh dấu trong bệnh nhân mắc một chứng bệnh hoặc tình trạng cụ thể nào đó, hoặc

trong một người không mắc bệnh hoặc tình trạng đó. Lượng đối chứng có thể được tính theo lượng tuyệt đối (ví dụ, microgram/ml) hoặc lượng tương đối (ví dụ, cường độ tương đối của tín hiệu).

"Thụ thể đồng kích thích", như được sử dụng trong tài liệu này, đề cập chung đến các thụ thể truyền dẫn tín hiệu kích thích tới một tế bào miễn dịch, ví dụ, CD28 hoặc ICOS. Như được sử dụng trong tài liệu này, khái niệm "thụ thể ức chế" bao gồm những thụ thể truyền dẫn tín hiệu âm tính tới một tế bào miễn dịch, ví dụ, tế bào T hoặc tế bào NK.

"Đồng kích thích", như được mô tả trong tài liệu này, đề cập chung đến khả năng của một phân tử kích thích đồng thời để cung cấp tín hiệu được điều tiết bởi thụ thể không kích hoạt thứ hai ("tín hiệu đồng kích thích") mà gây ra tăng sinh hoặc chức năng của bộ phận tác động. Ví dụ, tín hiệu đồng kích thích có thể dẫn tới sự tiết cytokin (ví dụ, trong tế bào T đã nhận được một tín hiệu được điều tiết bởi thụ thể tế bào T). Những tế bào miễn dịch đã nhận được một tín hiệu được điều tiết bởi thụ thể (ví dụ, thông qua một thụ thể hoạt hóa) có thể được đề cập đến trong tài liệu này là "tế bào miễn dịch được hoạt hóa". Đối với các tế bào T, việc truyền tín hiệu đồng kích thích tới tế bào T liên quan đến một đường tín hiệu mà không bị ức chế bởi cyclosporin A. Ngoài ra, một tín hiệu đồng kích thích có thể gây tiết cytokin (ví dụ, IL-2 và/hoặc IL-10) trong một tế bào T và/hoặc có thể ngăn chặn khả năng gây ra tính không đáp ứng với kháng nguyên, gây ra dị ứng, hoặc gây ra chết tế bào trong tế bào T.

"Polypeptit đồng kích thích" hoặc "phân tử đồng kích thích" trong tài liệu này nói đến polypeptit điều khiển đáp ứng của tế bào T khi tương tác với phân tử trên bề mặt tế bào trên tế bào T.

"Tín hiệu đồng kích thích" như được sử dụng ở đây là hoạt động báo hiệu là hệ quả từ sự tương tác giữa costimulatory polypeptid trên kháng nguyên được trình bày các tế bào và các thụ thể trên tế bào T trong phản ứng tế bào T kháng nguyên cụ thể. Mà không muốn bị giới hạn bởi một giả thuyết duy nhất, các phản ứng tế bào T kháng nguyên cụ thể được cho trung gian của hai tín hiệu: 1) gắn kết của các thụ thể tế bào T (TCR) với các peptit kháng nguyên được trình bày trong bối cảnh của MHC (tín hiệu

1), và 2) một lần thứ hai tín hiệu kháng nguyên độc lập phân phối bởi liên hệ các cặp thụ thể/phối tử đồng kích thích khác nhau (tín hiệu 2). Mà không muốn bị giới hạn bởi một giả thuyết duy nhất, này "tín hiệu thứ hai" là rất quan trọng trong việc xác định loại phản ứng tế bào T (hoạt hoá với ức chế) cũng như sức mạnh và thời gian phản ứng đó, và được quy định bởi tín hiệu tích cực và tiêu cực từ phân tử đồng kích thích, chẳng hạn như họ B7 của protein.

Polypeptit "B7" ở đây có nghĩa là một thành viên của họ B7 protein đồng kích thích tế bào T bao gồm, nhưng không giới hạn ở B7-1, B7-2, B7-DC, B7-H5, B7-Hl, B7-H2, B7-H3, B7 H4, B7-H6, B7-S3 và hoạt tính sinh học mảnh và/hoặc biến thể nào đó. Đại diện các mảnh hoạt tính sinh học bao gồm ngoại bào miền hoặc các mảnh của các vùng ngoại bào đồng kích thích tế bào T.

"Vùng tế bào chất," như được sử dụng ở đây, đề cập rộng rãi đến các phần của một loại protein mà mở rộng vào tế bào chất của tế bào.

"Chẩn đoán", như được sử dụng ở đây, dùng chung để xác định sự có mặt hay tính chất của một tình trạng bệnh lý. Các phương pháp chẩn đoán khác nhau ở độ nhạy và đặc trưng của họ. “Độ nhạy" của một khảo nghiệm chẩn đoán là tỷ lệ phần trăm của bệnh cá nhân kiểm tra dương tính (phần trăm của "dương tính thật sự"). Bệnh cá nhân không được phát hiện bởi các khảo nghiệm là "âm tính sai." Đối tượng người không bị bệnh và người thử nghiệm âm tính trong khảo nghiệm được gọi là "âm tính thật sự." "tính đặc hiệu" của một khảo nghiệm chẩn đoán là 1 trừ đi tỷ lệ âm tính sai, nơi mà tỷ lệ "dương tính sai" được định nghĩa là tỷ lệ của những người không có bệnh người thử nghiệm dương tính. Trong khi một phương pháp chẩn đoán cụ thể có thể không cung cấp cho một chẩn đoán đứt của một điều kiện, nó làm đủ nếu phương pháp cung cấp một dấu hiệu dương tính hỗ trợ trong chẩn đoán.

"Chẩn đoán", hay "hỗ trợ trong việc chẩn đoán" như được sử dụng ở đây là đề cập chung đến phân loại bệnh hay triệu chứng, và/hoặc xác định khả năng rằng một cá nhân có một tình trạng bệnh (ví dụ, dựa trên sự vắng mặt hay hiện diện của VISTA biểu hiện và/hoặc tăng lên hoặc giảm các biểu hiện bởi các tế bào bệnh miễn dịch, mô đệm và/hoặc giả định); việc xác định mức độ nghiêm trọng của bệnh, theo dõi sự tiến triển

của bệnh, dự báo một kết quả của một căn bệnh và/hoặc khách hàng tiềm năng của phục hồi. Thuật ngữ "phát hiện" cũng tùy chọn có thể bao gồm bất kỳ các cách đã nêu trên. Chẩn đoán bệnh theo những phát minh hiện nay có thể, theo một số phương án, bị ảnh hưởng bởi việc xác định mức độ của polynucleotit hoặc polypeptit của sáng chế này trong một mẫu sinh học thu được từ các đối tượng, trong đó xác định mức độ có thể tương quan với các khuynh hướng, hoặc sự có mặt hay vắng mặt của bệnh. Cần lưu ý rằng một " mẫu sinh học được lấy từ các đối tượng" cũng tùy chọn có thể bao gồm mẫu đã không được loại bỏ một cách vật lý từ các đối tượng.

"Lượng có hiệu quả", như được sử dụng ở đây, đề cập chung đến số lượng hợp chất, kháng thể, kháng nguyên, hoặc các tế bào đó, khi dùng cho bệnh nhân để điều trị một bệnh, là đủ để có hiệu lực như điều trị cho bệnh. Lượng có hiệu quả có thể là một lượng có hiệu quả để phòng ngừa và/hoặc lượng có hiệu quả cho công tác phòng chống. Lượng có hiệu quả có thể là một lượng có hiệu quả để làm giảm một lượng có hiệu quả để ngăn chặn tỷ lệ dấu hiệu/triệu chứng, để giảm bớt mức độ nghiêm trọng của tỷ lệ dấu hiệu/triệu chứng, để loại bỏ các tỷ lệ dấu hiệu/triệu chứng, để làm chậm sự phát triển của các tỷ lệ của các dấu hiệu/triệu chứng, để ngăn chặn sự phát triển của tỷ lệ dấu hiệu/triệu chứng, và/hoặc hiệu quả phòng ngừa của tỷ lệ dấu hiệu/triệu chứng. "Lượng có hiệu quả" có thể khác nhau tùy thuộc vào bệnh và mức độ nghiêm trọng của nó và tuổi, trọng lượng, y khoa lịch sử, tính nhạy cảm, và điều kiện tồn tại trước bệnh nhân được điều trị. Thuật ngữ "lượng có hiệu quả" là đồng nghĩa với "lượng có hiệu quả trị liệu" cho các mục đích của sáng chế này.

"Vùng ngoại bào " hoặc "ECD" như được sử dụng ở đây đề cập chung đến các phần của một loại protein mà kéo dài từ bề mặt của tế bào.

"Vectơ biểu hiện," như được sử dụng ở đây, đề cập chung đến bất kỳ biểu hiện tái tổ hợp hệ thống cho mục đích biểu hiện trình tự axit nucleic của sáng chế trong ống nghiệm hoặc trong cơ thể sống, theo cấu trúc oặc bằng cảm ứng, trong tế bào bất kỳ, bao gồm cả tế bào của sinh vật nhân sơ, nấm men, nấm, thực vật, côn trùng hay động vật có vú. Thuật ngữ bao gồm hệ thống biểu hiện tuyến tính hoặc tròn. Thuật ngữ bao gồm hệ thống biểu hiện mà vẫn giữ biểu mô hoặc tích hợp vào bộ gen tế bào vật chủ gen. Hệ

thống biểu hiện có thể có hoặc không có khả năng để tự sao chép, tức là điều khiển sự biểu hiện tạm thời trong tế bào. Thuật ngữ bao gồm băng biểu hiện tái tổ hợp có chứa chỉ những yếu tố tối thiểu cần thiết để phiên mã các axit nucleic tái tổ hợp.

"Họ," như được sử dụng ở đây, đề cập chung đến các phân tử polypeptit và axit nucleic của sáng chế được dự định để có nghĩa là hai hoặc nhiều polypeptit hoặc axit nucleic các phân tử có chung cấu trúc miền hoặc mô típ và có đủ độ giống nhau về trình tự axit amin hay nucleotit như định nghĩa ở đây. Thành viên họ mới có thể xuất hiện tự nhiên hoặc không tự nhiên và có thể từ một trong hai loài cùng hoặc khác nhau. Ví dụ, họ có thể chứa polypeptit thứ nhất có nguồn gốc con người, cũng như các polypeptit riêng biệt khác có nguồn gốc con người hoặc cách khác, có thể chứa dạng tương đồng không có nguồn gốc con người (ví dụ, polypeptit của khỉ) Các thành viên trong họ cũng có thể có đặc điểm chung về chức năng.

"Thụ thể Fc " (FcRs) được sử dụng ở đây, đề cập chung đến tế bào thụ thể trên bề mặt cho phần Fc của phân tử globulin miễn dịch (Igs). Thụ thể Fc được tìm thấy trên nhiều tế bào tham gia vào các đáp ứng miễn dịch. Trong số FcRs con người đã được xác định cho đến nay là những người mà nhận ra các kháng thể IgG (tên FcyR), IgE (FceRl), IgA (FcaR) và polymerized IgM/A (FcεμR). FcRs được tìm thấy trong các loại tế bào sau: FceRI (dưỡng bào), FceRII (nhiều loại bạch cầu), FcaR (bạch cầu trung tính) và FcμR (biểu mô hạt, tế bào gan). (Hogg Immunol. Today 9: 185-86 (1988)). FcyRs nghiên cứu rộng rãi là trung tâm trong hệ thống phòng thủ miễn dịch tế bào, và có trách nhiệm kích thích giải phóng của các chất điều tiết viêm và enzym thuỷ phân liên quan đến sinh bệnh học của bệnh tự miễn dịch. (Unkeless, Annu. Rev Immunol. 6: 251-87 (1988)). Các FcyRs cung cấp liên kết quan trọng giữa các tế bào phản ứng với kích thích và các tế bào lympho Ig, tiết ra từ bạch cầu đơn nhân/đại thực bào, polymorphonuclear bạch cầu và tế bào tiêu diệt tự nhiên (NK) FcyRs trao phần tử của sự nhận dạng đặc hiệu được điều tiết bởi IgG. Bạch cầu ở người có ít nhất ba loại FcyRs khác nhau cho IgG: hFcγRI(CD64) (tìm thấy trên bạch cầu đơn nhân/đại thực bào), hFcyRIIA hoặc hFcyRIIB, (CD32 hay CD32A) (được tìm thấy trên bạch cầu đơn nhân, bạch cầu trung tính, bạch cầu ái toan, tiểu cầu, có thể các tế bào B và dòng tế bào K562) và FcγRIllA

(CD16A) hoặc FcγRIIIB (CD16B) (được tìm thấy trên NK các tế bào, bạch cầu trung tính, bạch cầu ái toan và đại thực bào).

"Vùng khung", hoặc "FR", như được sử dụng trong tài liệu này, đề cập chung đến một hoặc nhiều vùng khung trong các vùng biến đổi của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của một kháng thể. Ví dụ, xem Kabat, et al.. Sequences of Proteins of Immunological Interest National Institutes of Health, Bethesda, Md (1987). Các biểu hiện này bao gồm các vùng trình tự axit amin xen kẽ giữa các CDR trong các vùng biến biến đổi của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của kháng thể.

"Dạng khác loại", như được sử dụng trong tài liệu này, đề cập chung đến các phần của axit nucleic biểu thị axit nucleic đó bao gồm hai hoặc nhiều trình tự con mà không được tìm thấy trong cùng một mối quan hệ với nhau trong tự nhiên. Ví dụ, axit nucleic thường được sản xuất theo kiểu tái tổ hợp, có hai hoặc nhiều trình tự từ các gen không liên quan được sắp xếp để tạo ra một axit nucleic chức năng mới (ví dụ, vùng gen khởi động từ một nguồn và vùng mã hóa từ một nguồn khác). Tương tự, protein khác loại biểu thị protein đó bao gồm hai hoặc nhiều chuỗi con mà không được tìm thấy trong cùng một mối quan hệ với nhau trong tự nhiên (ví dụ, protein dung hợp).

"Ái lực cao", đề cập chung đến kháng thể hoặc protein dung hợp có KD ít nhất là 10^{-6} M, tốt hơn nữa là 10^{-7} M, thậm chí tốt hơn nữa là ít nhất 10^{-8} M và thậm chí tốt hơn nữa là ít nhất 10^{-9} M, 10^{-10} M, 10^{-11} M, hoặc 10^{-12} M đối với thụ thể hoặc kháng nguyên đích. "Ái lực cao" đối với một kháng thể IgG hoặc protein dung hợp trong tài liệu này nói đến một kháng thể có một KD nhỏ hơn hoặc bằng 10^{-6} M, tốt hơn nữa là nhỏ hơn hoặc bằng 10^{-7} M, tốt hơn là nhỏ hơn hoặc bằng 10^{-8} M, tốt hơn nữa là nhỏ hơn hoặc bằng 10^{-9} M và thậm chí tốt hơn nữa là nhỏ hơn hoặc bằng 10^{-10} M, 10^{-11} M, hoặc 10^{-12} M đối với thụ thể hoặc kháng nguyên đích. Riêng với kháng thể, liên kết "ái lực cao" có thể thay đổi với các kháng thể khác nhau. Ví dụ, liên kết "ái lực cao" cho kháng thể IgM nói đến việc một kháng thể có K_D nhỏ hơn hoặc bằng 10^{-7}, tốt hơn nữa là nhỏ hơn hoặc bằng 10^{-8}.

"Tính tương đồng", như được sử dụng trong tài liệu này, đề cập chung đến mức độ giống nhau giữa trình tự của một axit nucleic và một axit nucleic tham chiếu khác

hoặc giữa trình tự của một polypeptit và một polypeptit tham chiếu khác. Cấu trúc có thể tương đồng một phần hoặc hoàn toàn. Tương đồng hoàn toàn chỉ ra rằng cấu trúc của các axit nucleic hoặc axit amin giống nhau hoàn toàn. Một axit nucleic hoặc axit amin có trình tự tương đồng một phần nghĩa là nó không giống hoàn toàn với trình tự của axit nucleic hoặc axit amin tham chiếu. Mức độ tương đồng có thể được xác định bằng cách so sánh cấu trúc, ví dụ như sử dụng phần mềm BlastP của Trung tâm Thông tin Công nghệ sinh học quốc gia (NCBI) và sử dụng các tham số mặc định. Thuật ngữ "độ tường đồng trình tự" có thể sử dụng thay thế lẫn nhau với "tính tương đồng".

"Tế bào vật chủ", như được sử dụng trong tài liệu này, đề cập chung đến một tế bào đã có tương tác với phần tử axit nucleic của sáng chế này. Tế bào vật chủ có thể là các tế bào nhân sơ (ví dụ như E coli), hoặc các tế bào nhân thực như tế bào nấm men, côn trùng (ví dụ như SF9), lưỡng cư, hoặc động vật có vú như CHO, HeLa, HEK-293, ví dụ như tế bào nuôi cấy, mẫu cấy, và tế bào sống. Thuật ngữ "tế bào vật chủ" và "tế bào vật chủ tái tổ hợp" có thể sử dụng thay thế lẫn nhau. Cũng cần hiểu rằng những thuật ngữ này không chỉ nói đến một tế bào vật chủ nhất định mà còn cả những tế bào thuộc thế hệ sau hoặc có khả năng là thế hệ sau của tế bào vật chủ đó. Bởi vì một vài sửa đổi nhất định có thể xảy ra ở những thế hệ tiếp theo vì đột biến gen hoặc ảnh hưởng của môi trường, các thế hệ tiếp theo có thể sẽ không giống hệt tế bào thế hệ trước, nhưng vẫn nằm trong phạm vi của thuật ngữ này.

"Kháng thể đơn dòng ở người" đề cập đến những kháng thể thể hiện tính đặc hiệu liên kết đơn lẻ có nhiều vùng biến đổi trong đó có cả vùng khung và CDR bắt nguồn từ trình tự mầm globulin miễn dịch của người. Theo một phương án, những kháng thể đơn dòng ở người được sản xuất bởi tế bào lai hybridoma chứa tế bào B từ động vật biến đổi gen không phải người, ví dụ như chuột biến đổi gen, chứa bộ gen bao gồm chuyển gen ở chuỗi nặng và chuyển gen ở chuỗi nhẹ ở người được dung hợp vào tế bào bất tử. Điều này bao gồm các kháng thể đơn dòng ở người và các liên hợp cũng như biến thể của chúng, ví dụ như các kháng thể được liên kết với các tác nhân như tác nhân trị liệu hoặc chẩn đoán.

"Kháng thể nhân hóa", như được sử dụng trong tài liệu này, đề cập chung đến

những kháng thể được tạo ra bởi tế bào không phải của người nhưng có những vùng biến đổi và hằng định được biến đổi để giống với các kháng thể được tạo ra từ tế bào của người. Ví dụ, bằng cách biến đổi trình tự axit amin của kháng thể không phải ở người sao cho chúng có thể hợp nhất với những axit amin được tìm thấy trong trình tự mầm globulin miễn dịch ở người. Những kháng thể nhân hóa trong sáng chế này có thể chứa gốc axit amin không được mã hóa bởi trình tự mầm globulin miễn dịch ở người (ví dụ như những đột biến gen xuất hiện ngẫu nhiên hoặc những đột biến gen vị trí đặc hiệu trong ống nghiệm hoặc đột biến soma trong cơ thể sống), ví dụ như trong CDR. Thuật ngữ "kháng thể nhân hóa", như được sử dụng trong tài liệu này, cũng bao gồm những kháng thể có trình tự CDR được tạo ra từ mầm của các loài động vật có vú khác, ví dụ như chuột, và được ghép vào trình tự khung của người.

"Lai," như được sử dụng ở đây, đề cập chung đến tương tác vật lý bổ sung (bao gồm cả bổ sung một phần) sợi polynucleotit bởi sự hình thành các liên kết hydro giữa các nucleotit bổ sung khi các sợi được sắp xếp không song song với nhau.

"Vùng IgV" và "Vùng IgC" được sử dụng ở đây, đề cập chung đến thành viên siêu họ vùng Ig. Các vùng tương ứng với cấu trúc các đơn vị có khác biệt với các mẫu gấp, được gọi là nếp gấp Ig. Nếp gấp Ig là bao gồm dạng kẹp của hai tấm β, mỗi tấmbao gồm sợi β không song song có 5-10 axit amin với liên kết disulfua bảo tồn giữa hai tấm trong hầu hết, nhưng không phải tất cả các vùng. Vùng IgC của các phân tử Ig, TCR và MHC chia sẻ cùng loại của các mô hình chuỗi và được gọi là tập hợp CI nằm trong siêu họ Ig. Các vùng khác của IgC nằm trong tập hợp khác. Vùng IgV cũng chia sẻ với thứ tự và được gọi là V thiết lập vùng. Vùng IgV dài hơn vùng C và tạo thành cặp sợi β bổ sung.

"Tế bào miễn dịch," như được sử dụng ở đây, đề cập rộng rãi đến các tế bào có nguồn gốc tạo máu và có đóng một vai trò trong các đáp ứng miễn dịch. Miễn dịch tế bào bao gồm nhưng không giới hạn đối với tế bào lympho, chẳng hạn như các tế bào B và tế bào T; Các tế bào tiêu diệt tự nhiên; Các tế bào đuôi gai và các tế bào tiền thân dòng tủy, chẳng hạn như bạch cầu đơn nhân, đại thực bào, bạch cầu ái toan, dưỡng bào, bạch cầu ái kiềm và bạch cầu hạt.

“Xét nghiệm miễn dịch," như được sử dụng ở đây, đề cập chung đến một khảo nghiệm mà sử dụng một kháng thể cụ thể liên kết một kháng nguyên. Xét nghiệm miễn dịch có thể được đặc trưng bởi việc sử dụng các đặc tính liên kết đặc hiệu của kháng thể cụ thể để phân lập, hướng đích đến và/hoặc định lượng kháng nguyên.

"Bệnh liên quan đến miễn dịch (hoặc rối loạn hoặc tình trạng)" như được sử dụng trong tài liệu này nên được hiểu bao gồm bất kỳ rối loạn bệnh hoặc điều kiện được chọn từ nhóm bao gồm nhưng không giới hạn bệnh tự miễn dịch, các rối loạn viêm và rối loạn miễn dịch liên kết với từ chối ghép cấy ghép, chẳng hạn như từ chối cấp tính và mãn tính của cấy ghép nội tạng, cấy ghép tế bào gốc dị sinh, cấy ghép tế bào gốc tự thân, cấy ghép tủy xương và ghép so với bệnh của vật chủ.

"Đáp ứng miễn dịch," như được sử dụng ở đây, đề cập chung đến đáp ứng được điều tiết bởi tế bào T và/hoặc qua trung gian tế bào B đáp ứng miễn dịch mà bị ảnh hưởng bởi điều biến sự đồng kích thích tế bào T. Đáp ứng miễn dịch ví dụ bao gồm các tế bào B hồi đáp (ví dụ, sản xuất kháng thể) phản ứng tế bào T (ví dụ, sản xuất cytokin, và gây độc tế bào) và kích hoạt các tế bào nhạy cytokin, ví dụ như đại thực bào. Như được sử dụng trong tài liệu này, thuật ngữ "điều biến xuống" với tài liệu tham khảo để đáp ứng miễn dịch bao gồm một phòng giảm trong bất kỳ một hay nhiều đáp ứng miễn dịch, trong khi thuật ngữ "điều biến lên" với tham chiếu đến các đáp ứng miễn dịch bao gồm sự gia tăng trong bất kỳ một hay nhiều đáp ứng miễn dịch. Nó sẽ được hiểu rằng điều biến lên một loại đáp ứng miễn dịch có thể dẫn đến một điều biến xuống tương ứng trong các loại hình khác của đáp ứng miễn dịch. Ví dụ, điều biến lên sản xuất của một số phân bào (ví dụ như, IL-10) có thể dẫn đến điều biến xuống của đáp ứng miễn dịch tế bào.

"Miễn dịch học", "do miễn dịch" hoặc "miễn dịch" phản ứng ở đây đề cập đến sự phát triển của đáp ứng dịch thể (được điều tiết bởi kháng thể) và/hoặc tế bào (được điều tiết bởi các tế bào T đặc hiệu với kháng nguyên hoặc sản phẩm tiết ra của chúng) nhằm trực tiếp chống lại peptit ở bệnh nhân là thể nhận. Như là đáp ứng có thể đáp ứng hoạt động được cảm ứng bởi việc sử dụng chất sinh miễn dịch hoặc đáp ứng thụ động được cảm ứng bởi việc sử dụng của kháng thể hoặc tế bào T được tạo mồi. Mà không muốn

bị giới hạn bởi một giả thuyết duy nhất, đáp ứng miễn dịch tế bào được gợi ra bởi sự trình diện của các quyết định kháng nguyên polypeptit liên quan đến các phân tử của MHC lớp II hoặc lớp I để hoạt hoá các tế bào T hỗ trợ $CD4^+$ và/hoặc tế bào T gây độc tế bào $CD8_+$ đặc hiệu với kháng nguyên, tương ứng. Các đáp ứng cũng có thể liên quan đến hoạt hoá bạch cầu đơn nhân, đại thực bào, NK các tế bào, bạch cầu ái kiềm, tế bào đuôi gai, tế bào hình sao, vi tế bào thần kinh, bạch cầu ái toan, hoạt hoá hoặc thu nạp của bạch cầu trung tính hoặc các thành phần khác của miễn dịch bẩm sinh. Sự có mặt của một đáp ứng miễn dịch được điều tiết bởi tế bào có thể được xác định bởi xét nghiệm tăng sinh (Các tế bào T $CD4^+$) hoặc thử nghiệm CTL (tế bào lympho T gây độc tế bào). Sự đóng góp tương đối của đáp ứng thể dịch và tế bào đến hiệu quả bảo vệ hoặc trị liệu của chất sinh miễn dịch có thể phân biệt bằng phân lập một cách riêng biệt các kháng thể và tế bào T từ động vật được tạo miễn dịch đồng ghép và đo lường hiệu quả bảo vệ hoặc trị liệu trong một đối tượng thứ hai.

"Tác nhân sinh miễn dịch" hoặc "chất sinh miễn dịch" là gốc có khả năng cảm ứng đáp ứng miễn dịch chống lại chính nó khi sử dụng cho động vật có vú, tùy ý kết hợp với tá chất.

"Rối loạn gây viêm", "tình trạng viêm" và/hoặc "viêm", được sử dụng thay thế cho nhau ở đây đề cập chung đến các bệnh viêm mãn tính hay cấp tính, và rõ ràng bao gồm các bệnh viêm tự miễn dịch và các tình trạng dị ứng do viêm. Ví dụ, những tình trạng này bao gồm các bất thường do viêm được đặc trưng bởi đáp ứng miễn dịch bị rối loạn điều hòa đối với sự kích thích có hại như tác nhân gây bệnh, các tế bào bị hư hỏng hoặc chất kích thích viêm. Rối loạn viêm làm cơ sở cho một loạt các bệnh ở người. Phòng Không miễn dịch bệnh với thần nguồn gốc vào các quá trình viêm bao gồm ung thư, xơ vữa động mạch và bệnh tim thiếu máu cục bộ. Các bệnh không miễn dịch có nguồn gốc căn nguyên trong các quá trình viêm bao gồm ung thư, xơ vữa động mạch và bệnh tim thiếu máu cục bộ. Ví dụ về các rối loạn liên quan đến chứng viêm bao gồm: Viêm tuyến tiền liệt mãn tính, Viêm cầu thận, Quá mẫn, Bệnh viêm vùng chậu, Tổn thương tái tưới máu, Bệnh sarcoid, Viêm mạch, Viêm bàng quang kẽ, viêm mạch máu mày đay bình thường, viêm màng ngoài tim, viêm cơ, hội chứng kháng synthetase, viêm

củng mạc, hội chứng kích hoạt đại thực bào, Hội chứng Behçet , Hội chứng PAPA, Hội chứng Blau, bệnh gút, bệnh Still ở người lớn và trẻ vị thành niên, bệnh cryropyrinopathy, hội chứng Muckle- Wells, hội chứng tự viêm do cảm lạnh có tính chất gia đình, bệnh viêm đa hệ thống khởi phát ở trẻ sơ sinh, sốt Địa Trung Hải có tính chất gia đình, bệnh thần kinh mãn tính ở trẻ sơ sinh, hội chứng da và khớp, viêm khớp tự phát ở trẻ vị thành niên toàn thân, hội chứng tăng IgD, hội chứng Schnitzler, hội chứng định kỳ liên quan đến thụ thể TNF (TRAPSP), viêm nướu, viêm nha chu, viêm gan, xơ gan, viêm tụy, viêm cơ tim, viêm mạch máu, viêm dạ dày, bệnh gút, viêm khớp do gút và các rối loạn viêm da, được chọn từ nhóm bao gồm bệnh vẩy nến, viêm da dị ứng, bệnh chàm, bệnh hồng ban, nổi mề đay và mụn trứng cá.

"Tín hiệu ức chế," như được sử dụng ở đây, đề cập chung đến tín hiệu truyền qua phân tử thụ thể ức chế trên tế bào miễn dịch. Tín hiệu đối vận tín hiệu thông qua một thụ thể kích hoạt (ví dụ, thông qua phân tử TCR, CD3, BCR hoặc Fc) và có thể gây ra, ví dụ như, trong việc ức chế: tạo ra thông điệp thứ hai; tăng sinh; hoặc chức năng phản ứng lại kích thích trong tế bào miễn dịch, ví dụ như, giảm thực bảo, sản xuất kháng thể, hoặc gây độc tế bào, hay thất bại của các tế bào miễn dịch để sản xuất các chất trung gian (ví dụ, phân bào (ví dụ, IL-2) và/hoặc chất trung gian của phản ứng dị ứng); hoặc sự phát triển của mất đáp ứng.

"Phân lập", như được sử dụng ở đây, đề cập chung đến vật liệu được loại bỏ ra khỏi môi trường ban đầu của nó mà nó xuất hiện tự nhiên trong đó, và từ đó được thay đổi bởi bàn tay con người từ môi trường tự nhiên và bao gồm polypeptit"tái tổ hợp". Vật liệu được phân lập có thể là, ví dụ, axit nucleic ngoại sinh chứa trong hệ thống véc tơ, axit nucleic ngoại sinh được chứa trong tế bào vật chủ, hoặc vật liệu bất kỳ đã được loại bỏ khỏi môi trường ban đầu của nó và do đó có thể thay đổi bằng tay ở người (ví dụ như, " kháng thể được phân lập "). Ví dụ, "phân lập" hay "tinh sạch", như được sử dụng ở đây, đề cập chung đến protein, ADN, kháng thể, ARN, hoặc phần hoạt tính sinh học của chúng, về cơ bản không chứa vật liệu tế bào hoặc các protein gây ô nhiễm khác từ nguồn tế bào hoặc mô mà từ đó cơ chất sinh học được tạo ra, hoặc về cơ bản không chứa tiền chất hóa học hoặc các hóa chất khác khi được tổng hợp hóa học. Như được sử dụng

trong tài liệu này thuật ngữ "phân lập" dùng để chỉ một hợp chất đang quan tâm (ví dụ, một polynucleotit hoặc một polypeptit) đó là trong một môi trường khác nhau từ đó mà trong đó các hợp chất xuất hiện tự nhiên ví dụ như, tách ra khỏi môi tự nhiên của nó chẳng hạn như bằng cách tập trung một peptit để nồng độ mà tại đó nó không được tìm thấy trong tự nhiên. "Phân lập" bao gồm các hợp chất có trong các mẫu đáng kể làm phong phú cho các hợp chất đang quan tâm và/hoặc trong đó các hợp chất đang quan tâm được tinh sạch một phần hoặc đáng kể.

"Kháng thể được phân lập", như được sử dụng trong tài liệu này, được dự định để tham khảo với một kháng thể miễn phí đáng kể của các kháng thể khác có specificities kháng nguyên khác nhau (ví dụ, một phân lập kháng thể đặc biệt gắn kết VISTA) là miễn phí đáng kể của các kháng thể mà cụ thể bind kháng nguyên khác hơn so với VISTA). Hơn nữa, một kháng thể phân lập có thể đáng kể khác tài liệu di động và/hoặc hóa chất.

"Đồng dạng" ở đây đề cập đến các lớp kháng thể (ví dụ như, IgM hoặc IgG1) mà được mã hóa bởi gen vùng hằng định chuỗi nặng.

"K-assoc" hoặc "Ka", như được sử dụng ở đây, được dùng để chỉ tỷ lệ kết hợp của tương tác kháng nguyên-kháng thể đặc hiệu, trong khi thuật ngữ "Kdiss" hoặc "Kd," như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ sự phân ly tốc độ của một tương tác kháng thể-kháng nguyên đặc hiệu.

Thuật ngữ "K_D", như được sử dụng trong tài liệu này, được dự định để đề cập đến các hằng số phân ly, mà là thu được từ tỷ lệ của Kd trên Ka (tức là, Kd/Ka) và được thể hiện như một nồng độ mol (M). Giá trị K_D đối với các kháng thể có thể được xác định bằng cách sử dụng phương pháp cũng được thành lập trong lĩnh vực này như cộng hưởng plasmon (BIAcore®), ELISA và KINEXA. Phương pháp được ưu tiên để xác định K_D của kháng thể bằng cách sử dụng cộng hưởng plasmon bề mặt, tốt nhất là sử dụng một hệ thống cảm biến sinh học như là hệ thống BIAcore® hoặc bằng ELISA. Thông thường những phương pháp này được thực hiện ở 25° hoặc 37° C. Kháng thể để sử dụng cho trị liệu nói chung sẽ có K_D khi xác định bởi cộng hưởng Plasmon bề mặt của 50 nM hoặc ít hơn hoặc tốt hơn nữa là 1nM hoặc ít hơn tại 25° hoặc 37° C.

"Nhãn" hoặc "gốc có thể phát hiện" như được sử dụng ở đây, nói chung là dùng để chỉ chế phẩm có thể phát hiện được bằng phương pháp quang phổ, quang hóa, sinh hóa, hóa miễn dịch, hóa học hoặc vật lý khác.

"Tính nghiêm ngặt thấp," " tính nghiêm ngặt vừa," " tính nghiêm ngặt cao," hoặc "điều kiện tính nghiêm ngặt rất cao," như được sử dụng ở đây, đề cập chung đến điều kiện cho các axit nucleic lai và rửa. Hướng dẫn thực hiện phản ứng lai có thể được tìm thấy trong Ausubel, et al., Các giao thức ngắn trong sinh học phân tử (Ấn bản lần thứ 5) John Wiley & Sons, NY (2002). Điều kiện lai cụ thể ví dụ bao gồm nhưng không giới hạn đối với: (1) điều kiện lai tính nghiêm ngặt thấp trong 6 X natri clorua/natri xitrat (SSC) tại khoảng 45° C, theo sau là hai lần rửa ở 0. 2XSSC, 0,1% SDS ở ít nhất 50° C. (nhiệt độ rửa các có thể được tăng lên đến 55° C. cho điều kiện thấp tính nghiêm ngặt); (2) trung bình tính nghiêm ngặt lai điều kiện trong 6XSSC tại khoảng 45° C. , theo sau bởi một hoặc nhiều lần rửa ở 0. 2 X SSC, 0,1% SDS ở 60° C. ; (3) tính nghiêm ngặt cao lai điều kiện trong 6XSSC tại khoảng 45° C theo sau bởi một hoặc nhiều lần rửa ở 0. 2 X. SSC, 0,1% SDS ở 65° C; và (4) các điều kiện lai tính nghiêm ngặt rất cao là 0. 5M natri phosphat, SDS 7% ở 65° C, theo sau bởi một hoặc nhiều lần rửa tại 0.2XSSC, và 1% SDS ở 65° C.

"Động vật có vú," như được sử dụng ở đây, đề cập chung đến bất kỳ và tất cả các động vật có xương sống, động vật máu nóng của lớp Mammalia, bao gồm cả con người, đặc trưng bởi việc lông tóc bao phủ trên da, và ở các con cái, tuyến vũ sản xuất sữa để nuôi con non. Ví dụ về động vật có vú bao gồm nhưng không giới hạn ở lạc đà Nam Mỹ, thú không răng, chuột lang nước, mèo, lạc đà, tinh tinh, sóc, gia súc, chó, dê, khỉ đột, chuột đồng, ngựa, con người, vượn cáo, lạc đà không bướu, chuột, động vật linh trưởng không phải con người, lợn, chuột, cừu, Shrewsbury, sóc, heo vòi và chuột đồng. Động vật có vú bao gồm nhưng không giới hạn ở các loài bò, chó, ngựa, mèo, chuột, cừu, lợn, linh trưởng và loài gặm nhấm. Động vật có vú cũng bao gồm bất kỳ và tất cả những loài được liệt kê trong Danh sách các loài động vật có vú trên thế giới do Bảo tàng Lịch sử Tự nhiên Quốc gia, Viện Smithsonian ở Washington D. C. lưu giữ.

"Kháng thể đa đặc hiệu" dùng để chỉ một kháng thể với 2 hoặc nhiều liên kết

vùng kháng nguyên. Điều này bao gồm các kháng thể đặc hiệu kép. Những vùng liên kết kháng nguyên có thể liên kết với kháng nguyên khác nhau hoặc các quyết định kháng nguyên khác nhau của cùng một kháng nguyên.

"Phân tử axit nucleic xuất hiện tự nhiên," như được sử dụng ở đây, nói chung dùng để chỉ một phân tử ADN hoặc ARN có trình tự nucleotit xuất hiện trong tự nhiên (ví dụ, mã hóa protein tự nhiên).

"Axit nucleic" hoặc "trình tự axit nucleic," như được sử dụng ở đây, đề cập chung đến oligonucleotit deoxy-ribonucleotit hoặc ribonucleotit trong một trong hai dạng sợi đơn hoặc đôi. Thuật ngữ bao gồm các axit nucleic, tức là các oligonucleotit, có chứa chất thay bữa được biết đến của tự nhiên nucleotit. Thuật ngữ này cũng bao gồm axit nucleic giống như cấu trúc với mạch chính tổng hợp. Trừ khi được chỉ định, trình tự axit nucleic cụ thể cũng ngầm bao gồm biến thể được biến đổi một cách bảo tồn của nó (ví dụ, sự thế codon thoái hóa) và trình tự bổ sung, cũng như trình tự được chỉ ra một cách rõ ràng. Các axit nucleic thuật ngữ được sử dụng thay thế cho nhau với gen, cADN, mARN, oligonucleotit và polynucleotit.

"Liên kết hoạt động", như được sử dụng ở đây, đề cập chung đến khi hai mảnh ADN đã tham gia như vậy mà các trình tự axit amin mã hóa bởi hai mảnh ADN vẫn trong khung.

"Paratope," như được sử dụng ở đây, đề cập chung đến một phần của kháng thể nhận diện kháng nguyên (ví dụ, các vị trí liên kết kháng nguyên của kháng thể.) Paratope có thể là vùng nhỏ (ví dụ, 15-22 amino axit) của vùng Fv của kháng thể và có thể chứa các phần của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của kháng thể. Xem Goldsby, miễn dịch học kháng nguyên (chương 3) et al. (Ấn bản lần thứ 5) New York: W. H. Freeman và công ty, trang 57-75.

"Bệnh nhân", hoặc "đối tượng" hoặc "thể nhận", "cá nhân", hoặc "cá nhân được điều trị" được sử dụng thay thế cho nhau ở đây, và đề cập chung đến động vật bất kỳ là cần điều trị hoặc làm giảm bớt tình trạng bệnh hoặc ngăn chặn sự xuất hiện hoặc tái xuất hiện của tình trạng bệnh. Ngoài ra, "Bệnh nhân" như được sử dụng ở đây, đề cập chung

đến động vật bất kỳ có yếu tố nguy cơ, lịch sử của bệnh, tính nhạy cảm, triệu chứng và dấu hiệu, được chẩn đoán trước đó, nguy cơ, hoặc là một thành viên của tập hợp bệnh nhân cho một bệnh. Bệnh nhân có thể là bệnh nhân lâm sàng như là con người hoặc đối tượng bệnh thú y như động vật đồng hành, thuần hóa, chăn nuôi, dạng kỳ lạ hoặc ở sở thú.

"Polypeptit," "peptit" và "protein," được dùng thay thế cho nhau và đề cập chung đến polyme của gốc amino axit có chiều dài bất kỳ, bất kể sửa đổi (ví dụ, phosphoryl hoá hoặc glycosyl hoá). Thuật ngữ áp dụng cho polyme axit amin trong đó một hoặc nhiều gốc axit amin là dạng tương tự hoặc bắt chước của axit amin tự nhiên tương ứng, cũng như polyme axit amin xuất hiện tự nhiên. Thuật ngữ áp dụng cho polyme axit amin trong đó một hoặc nhiều axit amin có gốc là chất hóa học nhân tạo bắt chước của một tương ứng với axit amin xuất hiện tự nhiên, cũng như polyme axit amin xuất hiện tự nhiên và polyme axit amin không xuất hiện tự nhiên. Polypeptit có thể được thay đổi, ví dụ, bằng cách bổ sung gốc carbohydrat để tạo thành glycoprotein. Thuật ngữ "polypeptit," "peptit" và "protein" rõ ràng bao gồm glycoprotein, cũng như glycoprotein.

"Vùng gen khởi động," như được sử dụng ở đây, đề cập chung đến một loạt các trình tự axit nucleic trực tiếp phiên mã của một axít nucleic. Như được sử dụng trong tài liệu này, vùng gen khởi động bao gồm các trình tự axit nucleic cần thiết gần vị trí khởi đầu phiên mã, chẳng hạn như, trong trường hợp một vùng gen khởi động loại polymerase II, yếu tố TATA. Vùng gen khởi động cũng tùy chọn bao gồm các phần tử tăng cường hoặc kìm hãm ở xa, có thể được định vị tới vài nghìn cặp bazơ từ vị trí khởi đầu phiên mã. Vùng gen khởi động cấu thành "là một vùng gen khởi động đang hoạt động trong hầu hết các điều kiện môi trường và phát triển. Vùng gen khởi động "có thể được cảm ứng" là vùng gen khởi động là hoạt động theo quy định về môi trường hoặc phát triển.

"Lượng có hiệu quả dự phòng," như được sử dụng ở đây, đề cập chung đến lượng của một hợp chất, khi dùng cho bệnh nhân để phòng ngừa bệnh hoặc phòng ngừa tái xuất hiện của một căn bệnh, là đủ để có hiệu lực như vậy dự phòng cho bệnh hoặc tái xuất hiện. Lượng có hiệu quả dự phòng có thể là lượng có hiệu quả để ngăn chặn tỷ lệ dấu hiệu hoặc triệu chứng. "Lượng có hiệu quả dự phòng" có thể khác nhau tùy thuộc

vào bệnh và mức độ nghiêm trọng của nó và tuổi tác, trọng lượng, lịch sử y khoa, khuynh hướng đến tình trạng, điều kiện tồn tại từ trước, của bệnh nhân được điều trị.

"Vắc-xin phòng ngừa" hoặc "tiêm chủng dự phòng" dùng để chỉ một vắc xin được sử dụng để ngăn chặn một bệnh hoặc các triệu chứng liên quan đến bệnh như ung thư hoặc tình trạng bị nhiễm.

"Phòng ngừa", như được sử dụng ở đây, đề cập chung đến khóa trị liệu mà dấu hiệu hoặc triệu chứng không hiện diện ở các bệnh nhân, khi đang thuyên giảm, hoặc đã từng có mặt ở bệnh nhân. Phòng ngừa bao gồm ngăn ngừa bệnh xảy ra sau khi điều trị bệnh ở bệnh nhân. Hơn nữa, phòng ngừa bao gồm điều trị bệnh nhân có thể có tiềm năng phát triển bệnh, đặc biệt là bệnh nhân dễ bị bệnh (ví dụ, là thành viên của quần thể theo sáng chế, những người có yếu tố nguy cơ, hoặc nguy cơ phát triển bệnh).

"Tái tổ hợp" như được sử dụng ở đây, dùng rộng rãi với tham chiếu đến một sản phẩm, ví dụ như, tế bào, hoặc axit nucleic, protein hoặc vectơ, chỉ ra rằng tế bào, axit nucleic, protein hoặc vectơ, đã bị biến đổi bằng cách đưa vào một loại axit nucleic hoặc protein khác loại hoặc sự biến đổi của một axit nucleic hoặc protein tự nhiên, hoặc tế bào đó có nguồn gốc từ tế bào đã bị biến đổi như vậy. Do đó, ví dụ, các tế bào tái tổ hợp biểu hiện các gen không được tìm thấy trong dạng tự nhiên (không tái tổ hợp) của tế bào hoặc biểu hiện các gen tự nhiên được biểu hiện bất thường, dưới dạng biểu hiện hoặc hoàn toàn không biểu hiện.

Thuật ngữ "kháng thể ở người tái tổ hợp", như được sử dụng trong tài liệu này, bao gồm tất cả các kháng thể ở người được chuẩn bị, biểu hiện, tạo ra hoặc được phân lập bằng phương tiện tái tổ hợp, chẳng hạn như kháng thể (a) được phân lập từ động vật (ví dụ, chuột) đó là biến đổi gen hoặc biến đổi nhiễm sắc thể cho gen globulin miễn dịch ở người hoặc hybridoma chuẩn bị từ đó (mô tả thêm dưới đây), kháng thể (b) được phân lập từ bộ gen tế bào vật chủ chuyển đổi để nhận kháng thể ở người, ví dụ, từ một transfectoma, (c) kháng thể được phân lập từ thư viện các kháng thể ở người tái tổ hợp, tổ hợp, và (d) kháng thể được chuẩn bị, biểu hiện, tạo ra hoặc được phân lập bởi bất kỳ phương tiện nào khác liên quan đến nối các trình tự gen globulin miễn dịch ở người để các trình tự ADN. Các kháng thể tái tổ hợp ở người đã biến khu vực mà trong đó các

khuôn khổ và khu vực CDR có nguồn gốc từ chuỗi globulin miễn dịch ở người germline. Trong cả nhất định, Tuy nhiên, các kháng thể ở người tái tổ hợp có thể được đối tượng mutagenesis trong ống nghiệm (hoặc khi một động vật biến đổi gen đối với trình tự Ig ở người là được sử dụng, đột biến soma trong cơ thể sống) và do đó các ctrình tự axit amin của vùng V_H và V_L của các kháng thể tái tổ hợp là trình tự mà, trong khi có nguồn gốc từ và liên quan đến trình tự VH và VL dòng mầm ở người, có thể không tồn tại một cách tự nhiên trong danh mục dòng mầm kháng thể ở người trong cơ thể sống.

"Trình tự tín hiệu" hay "peptit tín hiệu," như được sử dụng ở đây, đề cập chung đến peptit có chứa 15 hoặc nhiều hơn các axit amin mà xảy ra tại đầu N của tiết và màng liên kết polypeptid và có chứa một số lượng lớn các axít amin kỵ nước gốc. Ví dụ, một chuỗi tín hiệu bao gồm ít nhất khoảng 10-30 gốc axit amin, tốt nhất là khoảng 15-25 gốc axit amin, hơn nữa tốt nhất là khoảng 18-20 gốc axit amin và gốc axit amin tốt nhất là khoảng 19 thậm chí nhiều hơn, và có ít nhất khoảng 35-65%, tốt nhất là khoảng 38-50% và hơn tốt nhất là khoảng 40-45% gốc axit amin kỵ nước (ví dụ như, Valine, Leucine, Isoleucine hoặc Phenylalanine). "Trình tự tín hiệu," cũng được đề cập đến trong lĩnh vực này như là một "peptit tín hiệu" đóng vai trò định hướng polypeptit chứa trình tự như vậy tới lớp kép lipid, và được phân cắt khi tiết ra.

"Liên kết đặc hiệu (hoặc có chọn lọc) " với một kháng thể hoặc "phản ứng miễn dịch đặc hiệu (hoặc có chọn lọc)," hoặc "tương tác hoặc liên kết đặc hiệu," như được sử dụng ở đây, đề cập chung đến protein hoặc peptit (hoặc quyết định kháng nguyên khác), theo một số phương án, đề cập đến phản ứng liên kết quyết định sự hiện diện của protein trong quần thể không đồng nhất của protein và các chất sinh học khác. Ví dụ, trong các điều kiện xét nghiệm miễn dịch được chỉ định, các kháng thể được chỉ định liên kết với một protein cụ thể ít nhất gấp hai lần so với nền (tín hiệu không đặc hiệu) và về cơ bản không liên kết với một lượng đáng kể các protein khác có trong mẫu. Thông thường, một phản ứng đặc hiệu hoặc có chọn lọc sẽ có ít nhất hai lần tín hiệu nền hoặc nhiễu và tốt hơn là từ khoảng 10 đến 100 lần nền.

"Có thể lai đặc hiệu" và "bổ sung" như được sử dụng ở đây, đề cập chung đến axit nucleic có thể tạo (các) liên kết hydro với trình tự axit nucleic khác bằng Watson-

Crick truyền thống hoặc các loại phi truyền thống khác. Liên kết không có năng lượng với phân tử axit nucleic với trình tự bổ sung của nó là đủ để cho phép các chức năng có liên quan của các axit nucleic để thực hiện, ví dụ, hoạt tính ARNi. Xác định liên kết không có năng lượng cho các phân tử axit nucleic đã được biết đến trong lĩnh vực này. (Xem, ví dụ như, Turner, et al. CSH Symp. Quant. Biol LII: 123-33 (1987); Frier, et al. PNAS 83: 9373-77 1986); Turner, et al. J. Am. Chem Soc. 109:3783-85 (1987)). Một bổ phần trăm cho biết tỷ lệ phần trăm của các gốc liền kề nhau trong một phân tử axit nucleic có thể hình thành liên kết hydro (ví dụ như, ghép cặp bazơ Watson-Crick) với các trình tự axit nucleic thứ hai (ví dụ, có khoảng ít nhất 5, 6, 7, 8, 9, 10 trong số 10 về ở khoảng ít nhất là bổ sung 50%, 60%, 70%, 80%, 90% và 100%, bao gồm trong đó). "Bổ sung hoàn hảo " hoặc bổ sung 100% đề cập chung đến tất cả gốc tiếp giáp của trình tự axit nucleic hydro liên kết với cùng một số các gốc liền kề nhau trong trình tự axit nucleic thứ hai.

"Mức bổ sung đáng kể" dùng để chỉ các chuỗi polynucleotit thể hiện tính bổ sung ít nhất là 90%, không bao gồm các vùng của sợi polynucleotit, chẳng hạn như phần nhô ra, được chọn sao cho không bổ sung. Liên kết đặc hiệu yêu cầu mức độ bổ sung đủ để tránh liên kết không đặc hiệu của hợp chất oligome với các trình tự không phải đích trong các điều kiện trong đó liên kết cụ thể được mong muốn, tức là trong điều kiện sinh lý trong trường hợp xét nghiệm in vivo hoặc điều trị, hoặc trong trường hợp xét nghiệm in vitro, trong điều kiện thực hiện xét nghiệm. Các trình tự không phải đích thường có thể khác nhau ít nhất 5 nucleotit.

"Dấu hiệu" của bệnh, như được sử dụng ở đây, đề cập chung đến biểu hiện bất thường bất kỳ của bệnh, có thể phát hiện trên các xét nghiệm của bệnh nhân; dấu hiệu khách quan của bệnh, trái ngược với triệu chứng, mà là dấu hiệu chủ quan của bệnh.

"Giá dạng rắn", "giá" và "chất nền" như được sử dụng ở đây, đề cạp chung đến vật liệu bất kỳ nào cung cấp cấu trúc rắn hoặc bán rắn mà một vật liệu khác có thể được gắn vào, bao gồm nhưng không giới hạn ở các giá dạng nhẵn (ví dụ, bề mặt kim loại , thủy tinh, nhựa, silicon và gốm) cũng như các vật liệu có kết cấu và xốp.

“Ectodomain hòa tan (ECD)" hoặc "ectodomain" hoặc "các protein/phân tử

VISTA hoà tan" của Windows VISTA như được sử dụng ở đây có nghĩa là các phân tử VISTA không gắn kết với bề mặt tế bào hoặc bất kỳ phần nào của chúng, bao gồm, nhưng không giới hạn ở: protein dung hợp VISTA hoặc protein dung hợp VISTA ECD-Ig, trong đó vùng ngoại bào của VISTA hoặc mảnh của nó được dung hợp với gốc globulin miễn dịch (Ig) làm cho phân tử dung hợp có thể hòa tan, hoặc các mảnh và dẫn xuất của chúng, các protein có miền ngoại bào của VISTA được dung hợp hoặc liên kết với một phần của protein có hoạt tính sinh học hoặc hoạt tính hóa học, chẳng hạn như sản phẩm gen E7 của vi rút u nhú, kháng nguyên p97 liên quan đến khối u ác tính hoặc protein env của HIV, hoặc các mảnh và dẫn xuất của chúng; các protein dung hợp lai (khảm) chẳng hạn như VISTA-Ig, hoặc các mảnh và dẫn xuất của chúng. Các protein dung hợp như vậy được mô tả chi tiết hơn dưới đây.

"Các protein/phân tử VISTA hoà tan" trong tài liệu này cũng bao gồm các phân tử VISTA với vùng xuyên màng được loại bỏ để lọc ra các protein hòa tan, hay những mảnh và dẫn xuất của nó; mảnh, phần hoặc dẫn xuất của nó và phân tử hòa tan của VISTA đột biến. Các phân tử hòa tan VISTA được sử dụng trong các phương pháp theo ít nhất một số phương án theo sáng chế có thể có hoặc có thể không bao gồm trình tự peptit tín hiệu (dẫn đầu).

Đối tượng" hoặc "bệnh nhân" hoặc "cá nhân" trong bối cảnh trị liệu hoặc chẩn đoán ở đây bao gồm bất kỳ động vật nào là người hoặc không phải người. Thuật ngữ "động vật không phải người" bao gồm tất cả các động vật có xương sống, ví dụ: động vật có vú và động vật không phải động vật có vú, chẳng hạn như linh trưởng không phải người, cừu, chó, mèo, ngựa, bò, gà, động vật lưỡng cư, bò sát, v.v., nghĩa là, bất kỳ đối tượng nào phù hợp để được điều trị theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các đối tượng gia cầm và động vật có vú, và tốt hơn là động vật có vú. cần được điều trị theo sáng chế là phù hợp. Các đối tượng là con người ở cả hai giới và ở bất kỳ giai đoạn phát triển nào (nghĩa là trẻ sơ sinh, trẻ sơ sinh, trẻ vị thành niên, thanh thiếu niên và người lớn) đều có thể được điều trị theo sáng chế. Sáng chế này cũng có thể được thực hiện trên các đối tượng động vật, đặc biệt là các đối tượng động vật có vú như chuột nhắt, chuột cống, chó, mèo, gia súc, dê, cừu và ngựa cho mục đích thú y và cho mục

đích sàng lọc thuốc và phát triển thuốc. "Đối tượng" được sử dụng thay thế cho "cá nhân" và "bệnh nhân".

"Hầu như không có tiền chất hóa học hoặc các hóa chất khác," như được sử dụng ở đây, đề cập chung đến các chế phẩm của protein VISTA trong đó protein này được tách ra khỏi các tiền chất hóa học hoặc các hóa chất khác có liên quan đến quá trình tổng hợp protein. Theo một phương án, thuật ngữ "gần như không cótiền chất hóa học hoặc các hóa chất khác" bao gồm các chế phẩm protein VISTA có ít hơn khoảng 30% (theo trọng lượng khô) tiền chất hóa học hoặc hóa chất không phải VISTA, tốt hơn nữa là ít hơn khoảng 20% tiền chất hóa học hoặc hóa chất không phải VISTA, tốt hơn nữa là ít hơn khoảng 10% tiền chất hóa học hoặc hóa chất không phải VISTA, và tốt nhất là ít hơn khoảng 5% tiền chất hóa học hoặc hóa chất không phải VISTA.

"Triệu chứng" của bệnh như được sử dụng ở đây, đề cập chung đến bất kỳ hiện tượng bệnh hoạn hoặc khởi hành từ bình thường trong cấu trúc, chức năng, và cảm giác, kinh nghiệm của bệnh nhân và chỉ định bệnh.

"Tế bào T," như được sử dụng ở đây, đề cập chung đến các tế bào T CD4 + và tế bào T CD8 +. Cụm từ tế bào T cũng bao gồm các tế bào T hỗ trợ kiểu 1 và các tế bào T hỗ trợ kiểu 2.

"Trị liệu", "sự trị liệu", "điều trị", hoặc "sự điều trị", như được sử dụng ở đây, đề cập chung đến điều trị một bệnh, kìm hãm hoặc làm giảm sự phát triển của bệnh hoặc các triệu chứng lâm sàng, và/hoặc làm giảm bệnh, hồi quy gây bệnh hay của nó triệu chứng lâm sàng. Điều trị bao gồm phòng ngừa, xử lý, biện pháp khắc phục, giảm, xoá đói giảm và/hoặc cung cấp cứu trợ từ một căn bệnh, dấu hiệu và triệu chứng của một căn bệnh. Điều trị bao gồm một giảm dấu hiệu và triệu chứng ở bệnh nhân có dấu hiệu bệnh liên tục và/hoặc các triệu chứng (ví dụ, viêm, đau). Trị liệu cũng bao gồm "phòng ngừa". Thuật ngữ "giảm", cho các mục đích điều trị, đề cập chung đến giảm đáng kể ở dấu hiệu hoặc triệu chứng lâm sàng. Điều trị bao gồm điều trị tái hoặc dấu hiệu tái phát và/hoặc các triệu chứng (ví dụ, viêm, đau). Điều trị bao gồm nhưng không giới hạn precluding sự xuất hiện của các dấu hiệu hoặc triệu chứng bất cứ lúc nào cũng như giảm hiện có dấu hiệu hoặc triệu chứng và loại bỏ hiện có dấu hiệu hoặc triệu chứng. Điều trị

bao gồm điều trị bệnh mãn tính ("duy trì") và các bệnh cấp tính. Ví dụ, điều trị bao gồm điều trị hoặc ngăn chặn tái hoặc sự tái phát của các dấu hiệu hoặc triệu chứng (ví dụ, viêm, đau).

"Tế bào Treg" (đôi khi còn được gọi là các tế bào T ức chế hoặc tế bào Treg cảm ứng hoặc iTregs) như được sử dụng ở đây đề cập đến tiểu tập hợp tế bào T điều chỉnh hệ thống miễn dịch và duy trì khả năng chịu đựng các tự kháng nguyên và có thể loại bỏ các bệnh tự miễn dịch. Các tế bào T điều tiết Foxp3+ CD4+CD25+ (Treg) rất quan trọng trong việc duy trì khả năng chịu đựng ngoại vi trong các điều kiện bình thường.

"Vùng xuyên màng," như được sử dụng ở đây, đề cập chung đến trình tự axit amin của khoảng 15 gốc axit amin trong chiều dài mà kéo dài các màng tế bào huyết tương. Tốt hơn là, một vùng màng bao gồm khoảng ít nhất 20, 25, 30, 35, 40 hoặc 45 gốc axít amin và kéo dài các màng tế bào huyết tương. Vùng xuyên màng giàu gốc kỵ nước, và thường có một cấu trúc xoắn. Theo một phương án, ít nhất là 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% hoặc nhiều hơn các axit amin trong một vùng xuyên màng là kỵ nước, ví dụ như, leucine, isoleucine, tyrosine hoặc tryptophan. Vùng xuyên màng được mô tả trong, ví dụ, Zagotta, et al. Annu. Rev Neurosci. 19:235-263 (1996).

"Động vật biến đổi gen", như được sử dụng ở đây, đề cập chung đến động vật không phải con người, tốt hơn là một động vật có vú, nhiều hơn, tốt hơn là một con chuột, trong đó một hoặc nhiều của các tế bào của động vật bao gồm một "chuyển gen". Thuật ngữ "chuyển gen" dùng để ngoại sinh ADN được tích hợp vào bộ gen của một tế bào từ đó phát triển động vật biến đổi gen và đó vẫn còn trong bộ gen của con vật trưởng thành, ví dụ chỉ đạo sự biểu hiện của một sản phẩm gen mã hóa trong một hoặc nhiều loại tế bào hoặc các mô của động vật biến đổi gen.

"Sự không đáp ứng," như được sử dụng ở đây, đề cập chung đến tính khúc xạ của các tế bào miễn dịch để kích thích, ví dụ, và kích thích thông qua thụ thể hoạt hoá hoặc một cytokin. Sự không đáp ứng có thể xảy ra, ví dụ, do tiếp xúc với chất ức chế miễn dịch hoặc liều cao của kháng nguyên.

"Vùng biến đổi" hay "VR," như được sử dụng ở đây, đề cập chung đến các vùng

trong mỗi cặp chuỗi nhẹ và chuỗi nặng ở một kháng thể được tham gia trực tiếp trong liên kết kháng thể với kháng nguyên. Mỗi chuỗi nặng có ở đầu vùng biến đổi (V_H) theo sau một số vùng hằng định. Mỗi chuỗi nhẹ có vùng biến đổi (V_L) ở một đầu và một vùng hằng định của nó ở đầu khác; vùng hằng định của chuỗi nhẹ được liên kết với các vùng hằng định thứ nhất của chuỗi nặng, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ là liên kết với vùng biến đổi chuỗi nặng.

"Vectơ," như được sử dụng ở đây, đề cập chung đến phân tử axit nucleic có khả năng vận chuyển một phân tử axit nucleic mà nó đã được liên kết. Một loại vectơ là "plasmit", dùng để chỉ một vòng lặp ADN sợi đôi hình tròn mà các đoạn ADN bổ sung có thể được nối vào. Một loại vectơ khác là vectơ virut, trong đó các đoạn ADN bổ sung có thể được nối vào bộ gen virut. Một số vectơ có khả năng tự sao chép trong tế bào chủ mà chúng được đưa vào (ví dụ, vectơ vi khuẩn có nguồn gốc vi khuẩn sao chép và vectơ động vật có vú episom). Các vectơ khác (ví dụ, các vectơ của động vật có vú không phải là episom) được tích hợp vào bộ gen của tế bào chủ khi được đưa vào tế bào chủ, và do đó được sao chép cùng với bộ gen chủ. Hơn nữa, một số vectơ có khả năng định hướng sự biểu hiện của các gen mà chúng được liên kết hoạt động. Vectơ được đề cập ở đây là "Vectơ biểu hiện tái tổ hợp" hoặc chỉ đơn giản là "vectơ biểu hiện". Nói chung, vectơ biểu hiện trong việc sự dụng trong kỹ thuật tái tổ hợp ADN thường ở dạng plasmit. Theo sáng chế, "plasmit" và "vectơ" có thể được sử dụng thay thế cho nhau như plasmit là hầu hết thường sử dụng dưới dạng véctơ. Tuy nhiên, sáng chế được thiết kế để bao gồm các hình thức khác của vectơ biểu hiện, chẳng hạn như vectơ virut (ví dụ, retrovirut sao chép bị lỗi, adenovirut và virut liên quan đến adeno), phục vụ cho các chức năng tương đương. Kỹ thuật và các thủ tục thường được thực hiện theo phương pháp thông thường cũng được biết đến trong lĩnh vực này và được mô tả trong các tài liệu tham khảo nói chung và cụ thể hơn được trích dẫn và thảo luận trong suốt bản mô tả này. Xem, ví dụ như, Sambrook, et al. Molec. Cloning: Lab. Manual [3rd Ed] Cold Spring Harbor Laboratory Press (2001). Tiêu chuẩn kỹ thuật có thể được sử dụng cho ADN tái tổ hợp, oligonucleotit tổng hợp, và môi trường nuôi cấy mô và biến đổi (ví dụ như, điện di, chueyenr nạp liposome). Các phản ứng enzym và kỹ thuật lọc có thể được thực hiện

theo thông số kỹ thuật của nhà sản xuất hoặc là thường được thực hiện trong lĩnh vực này hoặc như mô tả ở đây.

Có định nghĩa một số thuật ngữ và cụm từ sử dụng trong các ứng dụng hiện nay, các kháng thể chống VISTA và kháng nguyên kháng thể liên kết những mảnh và phương pháp cho sản xuất và sử dụng đó được chấp nhận bởi các phát minh tiếp tục được mô tả dưới đây.

Những phát minh hiện nay liên quan đến kháng thể và các mảnh kháng thể bao gồm vùng liên kết kháng nguyên liên kết với protein ức chế có chứa globulin miễn dịch vùng V có chức năng ức chế hoạt hóa tế bào T (VISTA). VISTA là chất điều hoà điểm kiểm soát ngăn chặn âm tính đáp ứng miễn dịch. Xem Wang et al., "VISTA, a novel mouse Ig superfamily ligand that negatively regulates T cell responses," J. Exp. Med., 208(3) 577-92 (2011). Protein này được biểu hiện trên bình thường nhân bạch cầu trung tính, bạch cầu đơn nhân và T các tập con tế bào. Ngoài ra, các tế bào ở khỉ cynomolgus nhận VISTA trong một mô hình tương tự cho các tế bào ở người bình thường. VISTA cũng biểu hiện trong các tế bào máu ngoại vi ví dụ, của bệnh nhân ung thư.

Liên kết của kháng thể đối kháng kháng VISTA hoặc mảnh kháng thể với VISTA theo sáng chế sẽ đối kháng với ít nhất một trong các tác động của VISTA đối với khả năng miễn dịch, do đó triệt tiêu các tác động ức chế của VISTA đối với khả năng miễn dịch, ví dụ, khả năng miễn dịch của tế bào T và/hoặc biểu hiện cytokin. Ngược lại, liên kết của kháng thể chủ vận kháng VISTA hoặc mạnh kháng thể với VISTA theo sáng chế sẽ kích hoạt, tạo ra hoặc bắt chước ít nhất một trong các tác động của VISTA đối với khả năng miễn dịch, do đó thúc đẩy ít nhất một trong các tác dụng ức chế của VISTA đối với khả năng miễn dịch , ví dụ, ức chế khả năng miễn dịch của tế bào T hoặc ức chế biểu hiện của các cytokin tiền viêm cụ thể hoặc tác dụng thúc đẩy của nó đối với sự biểu hiện của một số chất hấp dẫn hóa học và chemokin.

Các mảnh kháng thể này bao gồm các ví dụ Fab, $F(ab')_2$, và scFv kháng thể mảnh. Các kháng thể hoặc mảnh kháng thể có thể bao gồm vùng hằng định của kháng thể hoặc mảnh hoặc biến thể của nó. Các kháng thể và các mảnh kháng thể bao gồm những dạng mà liên kết với protein VISTA biểu hiện trên tế bào tạo máu và tế bào khác, ví dụ, tế

bào dòng tủy và/hoặc các tế bào lympho, bạch cầu đơn nhân, bạch cầu trung tính, tế bào T, tế bào tiêu diệt tự nhiên (NK), tự nhiên các tế bào T tiêu diệt tự nhiên (NKT), tế bào khối u, và/hoặc trong vi môi trường khối u (TME). Vi môi trường khối u là môi trường tế bào khối u. Nó có thể bao gồm bao quanh các tế bào miễn dịch, nguyên bào sợi, mạch máu, các tế bào khác, các phân tử tín hiệu và ma trận ngoại bào.

Kháng thể ngăn chặn hoặc ức chế tác dụng của VISTA có thể được sử dụng để tăng cường các đáp ứng miễn dịch ở người, trong đáp ứng miễn dịch đặc hiệu đến khối u ác tính và nhiễm trùng. Ngược lại, các phân tử kích thích VISTA như VISTA hòa tan, ví dụ, VISTA-Ig và các kháng thể và mảnh kháng VISTA ở người chủ vận của đối tượng có thể được sử dụng để ngăn chặn các phản ứng miễn dịch không mong muốn ở người như tự miễn dịch, dị ứng, GVHD, nhiễm trùng huyết hoặc phản ứng miễn dịch viêm không mong muốn.

Áp dụng cho đối tượng này cung cấp các kháng thể kháng VISTA ở người đối kháng và chủ vận mới bao gồm các kháng thể chứa CDRS giống như bất kỳ kháng thể kháng VISTA của người nào có các trình tự được trình bày trong Hình 4. Mặc dù trước sáng chế này, một số kháng thể đối kháng kháng -Kháng thể VISTA của người đã được báo cáo trong tài liệu, không có kháng thể chủ vận kháng VISTA của người hoặc mảnh kháng thể nào được báo cáo.

Như được bộc lộ trong các ví dụ thử nghiệm mà sau đây các tác giả sáng chế ban đầu đã tạo ra 2 kháng thể VISTA kháng người ở thể khảm có nguồn gốc từ kháng thể VISTA kháng người ở chuột (1E8 có các trình tự trong Fig. 4) tương ứng chứa các vùng hằng số IgG2 của người hoặc hằng số IgG2 không biến đổi các vùng trong đó gốc xystein ở vị trí 127 của chuỗi kappa được thay đổi thành gốc serin. Như được trình bày trong các Ví dụ và Hình vẽ được tham chiếu trong đó, cả hai kháng thể đều được phát hiện là có tác dụng kích thích hoặc bắt chước tác động ức chế của VISTA đối với khả năng miễn dịch ít nhất là dựa trên (i) khả năng làm giảm biểu hiện của một số cytokin tiền viêm như IL-2, IL -4, IL-6, IL-17, yếu tố kích thích khuẩn lạc đại thực bào bạch cầu hạt (GM-CSF) và yếu tố hoại tử khối u alpha (TNF-α) cũng như làm giảm biểu hiện của một số chemokin hoặc chất hấp dẫn hóa học như KC (chemokin có nguồn gốc từ tế bào

sừng) hoặc MIP-2 (Protein gây viêm đại thực bào 2); (ii) ngăn chặn hoạt động của tế bào T trong mô hình GVHD; và để (iii) ngăn chặn các phản ứng của tế bào T do CD3 điều khiển.

Ngoài ra, sau khi phân lập 2 kháng thể chủ vận này, 10 kháng thể chủ vận khảm khác kháng VISTA ở người có chứa cùng hằng định hoặc vùng Fc của IgG2 ở người đã thu được bằng các phương pháp tương tự. Các kháng thể này có nguồn gốc từ các kháng thể được đề cập ở đây là GG8, VSTB95 (INX903), VSTB103 (INX904), VSTB53 (INX905), VSTB92(INX908), VSTB50(INX900), VSTB56(INX901), VSTB63(INX902), VSTB54(INX906) và VSTB66(INX907) (có trình tự trong Hình 4).

Đặc biệt, các kháng thể VISTA ở người khảm này có các trình tự biến đổi được thể hiện trong Hình 4 và các vùng cố định IgG2 ở người. Như đã báo cáo trong Bảng tóm tắt 1 và 2, các kháng thể kháng VISTA ở người này khi được đánh giá bằng cách sử dụng liên kết kháng thể đã được tìm thấy để liên kết với 2 nhóm quyết định kháng nguyên khác nhau được chỉ định là Nhóm 1 và Nhóm 2. Như đã lưu ý trong Hình 4, quyết định kháng nguyên tương ứng với Nhóm 2 bao gồm các gốc trong 2 peptit khác nhau có trong VISTA ở người, tức là NLTLLDSGL và VQTGKDAPSNC.

Như được chỉ định trong các Bảng 1 và 2 tia hồng ngoại 12 khác nhau ở người chống VISTA kháng thể này đã được tìm thấy sẽ ức chế miễn dịch trong ít nhất một mô hình sự ức chế miễn dịch và nhiều mô hình trong một số mô hình sự ức chế miễn dịch. Đặc biệt là INX905, INX908, INX901, INX902 và INX906 đã thể hiện được ức chế miễn dịch trong 2 các định dạng khảo nghiệm khác nhau. Trong khi tất cả các kháng thể đã được ức chế miễn dịch và xuất hiện để elicit, thúc đẩy hoặc chủ vận tác động ức chế miễn dịch của VISTA, INX901, INX902 và INX906 và INX908 xuất hiện sẽ trở thành ức chế miễn dịch nhất.

Ngoài ra, các kháng thể kháng VISTA ở người dạng khảm bao gồm vùng hằng định IgG2 ở người có chứa trình tự biến đổi của các kháng thể chống VISTA Hiển thị ở Hình 4 bạn phải được kiểm tra cho các đặc tính ức chế miễn dịch của chúng và khả năng của mình để agonize hoặc bắt chước các hiệu ứng và các ức chế miễn dịch khác của VISTA ở người. Dựa trên kết quả thu được đến nay kiểm tra này phải xác định các chủ

vận kháng thể kháng VISTA ở người, đặc biệt là những người mà liên kết cùng một quyết định kháng nguyên. Ngoài ra chủ vận kháng thể kháng VISTA ở người theo sáng chế đã được chứng minh là có tác động (ức chế miễn dịch) trong rất nhiều các mô hình bệnh ở động vật là viêm và tự miễn dịch bao gồm viêm khớp, lupus hay SLE, GVHD, bệnh viêm ruột (IBD) hoặc đại tràng, bệnh truyền nhiễm cấp tính và mãn tính mô hình động vật nhiễm độc gan và bệnh vẩy nến. Dựa vào đó, các kháng thể chủ vận kháng VISTA ở người của đối tượng sẽ rất phù hợp để sử dụng trong điều trị và dự phòng các tình trạng viêm, dị ứng và tự miễn dịch.

Như đã lưu ý, các kháng thể IgG2 kháng VISTA ở người dạng khảm có trình tự thể hiện trong Hình 4 đã được chứng minh là có tác dụng ức chế miễn dịch trong các mô hình ức chế miễn dịch khác nhau. Ngoài ra, các kháng thể này tạo ra các tác dụng ức chế miễn dịch này theo cách điều hòa miễn dịch cụ thể hơn là bằng cách làm cạn kiệt các loại tế bào T cụ thể hoặc bằng cách làm cạn kiệt các tế bào T nói chung.

Như được trình bày thêm trong các ví dụ, các kháng thể chủ vận IgG2 kháng VISTA ở người khảm có chứa đột biến ở vùng bản lề đã gây ra về cơ bản các tác động ức chế tương tự đối với khả năng miễn dịch, tức là, đột biến trong vùng cố định IgG2 dường như không gây ra sự tăng cường ức chế nào trong điều kiện thí nghiệm đã được kiểm tra. Thay vào đó, cả dạng IgG2A và IgG2 B và hỗn hợp của chúng đều gây ra tác dụng ức chế miễn dịch giống nhau. Ngoài ra, dựa trên các thí nghiệm được bộc lộ trong các ví dụ, có vẻ như liên kết FcγR có thể đóng góp vào các đặc tính chủ vận của các kháng thể kháng VISTA ở người của đối tượng. Cụ thể, người ta thấy rằng việc bao gồm các vùng cố định IgG2 im lặng đã loại bỏ các đặc tính ức chế miễn dịch của các kháng thể chủ vận được thử nghiệm. Dựa trên những kết quả này, người ta đưa ra giả thuyết rằng một hoặc nhiều FcγR có thể ảnh hưởng đến các đặc tính chủ vận của các kháng thể này và đặc biệt người ta đưa ra giả thuyết rằng liên kết với FcγRIIA (CD32 hoặc CD32A) hoặc FcγRIIB (CD32B) có thể liên quan đến các đặc tính chủ vận của kháng thể chủ vận ở đối tượng.

Sử dụng các phương pháp tương tự này, người ta hy vọng rằng có thể thu được các kháng thể IgG2 kháng VISTA ở người chủ vận khác, ví dụ, các kháng thể khác có

nguồn gốc từ kháng thể VISTA kháng người có các trình tự được trình bày trong Hình 4. Như đã đề cập, 12 kháng thể kháng VISTA ở người chủ vận đã thu được cho đến nay bao gồm cả những kháng thể có các trình tự trong Hình 4. Dựa trên những kết quả này, người ta dự đoán rằng các kháng thể kháng VISTA ở người chủ vận khác có thể được tạo ra và được chứng minh là ức chế miễn dịch. Ngoài ra, người ta dự đoán rằng các kháng thể chủ vận kháng VISTA khác có thể được tạo ra mà liên kết với cùng một quyết định kháng nguyên hoặc chồng chéo và/hoặc cạnh tranh với bất kỳ kháng thể nào chứa các trình tự được thể hiện trong Fig. 4. Theo các phương án ví dụ, các kháng thể này sẽ liên kết với quyết định kháng nguyên tương ứng với các kháng thể Nhóm 1 hoặc Nhóm 2 hoặc sẽ cạnh tranh để liên kết với VISTA của người bằng các kháng thể như vậy.

Các phương pháp để xác định quyết định kháng nguyên cụ thể được liên kết bởi một kháng thể được biết đến trong lĩnh vực này. Theo các ví dụ làm việc, chủ đơn bộc lộ việc làm sáng tỏ quyết định kháng nguyên được liên kết bởi một số các kháng thể chống VISTA theo sáng chế. Như vậy, trong mẫu mực cả kháng thể kháng VISTA ở người chủ vận theo các sáng chế sẽ bao gồm vùng hằng định IgG2 hoặc mảnh đó, dạng A, B dạng hoặc một hỗn hợp của những dạng đã nêu trên. Theo phương án ví dụ, các kháng thể sẽ liên kết với một hoặc nhiều FcγRs, ví dụ, chúng sẽ liên kết với cùng một FcγRs như là vùng IgG2 Fc nguyên vẹn hoặc kiểu dại ở người. Theo phương án ví dụ, kháng thể sẽ liên kết với CD32 (CD32A hoặc CD32B). Điều này có thể được thực hiện bằng cách sử dụng vùng hằng định IgG2 kiểu dại hoặc sửa đổi các vùng mà liên kết với CD32 (CD32A hoặc CD32B). Hơn nữa, kháng thể chủ vận có thể được thay đổi để kết hợp một polypeptit như Fc polypeptit hoặc kháng nguyên liên kết một vùng mà liên kết với FcγRs như CD32A và/hoặc CD32B.

IgG2 Fc hoặc các vùng cố định chứa trong kháng thể kháng VISTA của người chủ vận theo sáng chế có thể được biến đổi tùy ý, ví dụ, để thay đổi chức năng hiệu ứng, ví dụ, để thay đổi sự liên kết FcR, sự liên kết FcRN, sự liên kết bổ thể, glycosyl hóa và tương tự. Cụ thể, IgG2 Fc hoặc các vùng hằng định chứa trong các kháng thể kháng VISTA ở người chủ vận theo sáng chế có thể được biến đổi tùy ý bằng cách chuyển hóa cystein ở vị trí 27 hoặc tùy ý hơn nữa bằng cách chuyển đổi gốc cystein khác hoặc các

gốc khác, ví dụ, trong vùng bản lề với một axit amin khác, ví dụ, serine. Các sửa đổi Fc tiềm năng khác được bộc lộ sau đây.

Các kháng thể chủ vận VISTA này có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa các tình trạng bệnh hoặc để điều trị hoặc làm giảm, cải thiện các tác động bệnh lý liên quan, ví dụ, viêm nhiễm, trong điều trị hoặc ngăn ngừa các tình trạng trong đó ức chế miễn dịch tế bào T hoặc biểu hiện của các cytokin tiền viêm và hoặc tăng biểu hiện của chemokin và chất hấp dẫn hóa học có lợi về mặt điều trị hoặc phòng ngừa. Những tình trạng này đặc biệt bao gồm khả năng tự miễn dịch, dị ứng, rối loạn viêm nhiễm, nhiễm trùng huyết, GVHD và để ức chế các phản ứng miễn dịch của tế bào T không mong muốn chống lại các tế bào, mô hoặc cơ quan được cấy ghép như tế bào CAR-T hoặc cấu trúc liệu pháp gen hoặc tế bào chứa.

Như đã đề cập, các tình trạng ví dụ có thể được điều trị bằng phương pháp điều trị hoặc dự phòng bằng cách sử dụng kháng thể VISTA kháng người chủ vận theo sáng chế bao gồm các tình trạng tự miễn dịch, tình trạng dị ứng, tình trạng viêm, GVHD, cấy ghép và nhiễm trùng huyết. Như đã đề cập, các kháng thể chủ vận kháng VISTA ở người theo sáng chế đã được chứng minh là có hiệu quả về mặt điều trị và ức chế miễn dịch trong nhiều mô hình bệnh ở động vật bao gồm viêm khớp, bệnh viêm ruột (IBD), lupus, GVHD, nhiễm trùng cấp tính mãn tính/nhiễm độc gan và các mô hình bệnh vẩy nến. Do đó, các kháng thể theo sáng chế phải rất phù hợp để sử dụng trong điều trị các tình trạng trong đó việc ức chế miễn dịch, đặc biệt là miễn dịch tế bào T là mong muốn về mặt trị liệu.

Sử dụng kháng thể và các mảnh kháng thể kháng VISTA ở người chủ vận và đối vận trong trị liệu và chẩn đoán

Các chế phẩm chứa chất chủ vận theo sáng chế có thể được sử dụng để ức chế khả năng miễn dịch của tế bào T và để điều trị các tình trạng mà điều này là mong muốn về mặt trị liệu như tình trạng tự miễn dịch, dị ứng hoặc viêm. Các chế phẩm này sẽ chứa lượng kháng thể chủ vận hoặc mảnh kháng thể theo sáng chế có tác dụng ngăn chặn sự hoạt hóa hoặc tăng sinh tế bào T hoặc sự biểu hiện xytokin hoặc các tác dụng khác của VISTA ở đối tượng cần điều trị. Các tình trạng tự miễn dịch, viêm và dị ứng

như vậy bao gồm các tình trạng viêm khớp như RA, viêm khớp vẩy nến, bệnh vẩy nến, xơ cứng bì, bệnh đa xơ cứng, lupus, IBD, ITP, bệnh tiểu đường, GVHD, bệnh sacoit, hen suyễn do dị ứng, nhiễm độc gan liên quan đến viêm gan và ức chế tế bào T không mong muốn phản ứng miễn dịch chống lại các tế bào, mô hoặc cơ quan được cấy ghép như cấu trúc tế bào CAR-T hoặc liệu pháp gen hoặc các tế bào có chứa chúng và các loại tương tự.

Các tình trạng cụ thể trong đó các kháng thể theo sáng chế có thể được sử dụng đơn lẻ hoặc kết hợp với các liệu pháp trị liệu khác, đặc biệt là các phân tử ức chế miễn dịch khác bao gồm hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (AIDS), teo lách mắc phải, viêm màng bồ đào trước cấp tính, Viêm não tủy lan tỏa cấp tính (ADEM), viêm khớp gút cấp tính, viêm não chất trắng xuất huyết hoại tử cấp tính, viêm xoang cấp tính hoặc mãn tính, viêm màng não mủ cấp tính (hoặc các rối loạn viêm hệ thần kinh trung ương khác), viêm cấp tính nghiêm trọng, bệnh Addison, viêm tuyến thượng thận, bệnh đái tháo đường khởi phát ở người lớn (tiểu đường loại II), suy tuyến cận giáp vô căn khởi phát ở người lớn (AOIH), bệnh Gammaglobulin máu, chứng mất bạch cầu hạt, viêm mạch máu, bao gồm viêm mạch, tùy chọn, viêm mạch máu lớn, tùy chọn, đau cơ dạng thấp và viêm khớp tế bào khổng lồ (Takayasu), tình trạng dị ứng, viêm da tiếp xúc do dị ứng, viêm da dị ứng, viêm mạch u hạt dị ứng, rối loạn quá mẫn do dị ứng, viêm dây thần kinh do dị ứng, phản ứng dị ứng, rụng tóc từng vùng, rụng tóc toàn thân, hội chứng Alport, viêm phế nang, tùy chọn là viêm phế nang dị ứng hoặc viêm phế nang xơ hóa , bệnh Alzheimer, chứng thoái hóa dạng tinh bột, bệnh xơ cứng teo cơ một bên (ALS; bệnh Lou Gehrig), rối loạn liên quan đến bạch cầu ái toan, tùy chọn là tăng bạch cầu ái toan, quá mẫn, viêm cột sống dính khớp, lớn mạch bất thường, viêm thận được điều tiết bởi kháng thể, viêm thận kháng GBM/kháng TBM, bệnh được điều tiết bởi phức hợp kháng nguyên-kháng thể, bệnh màng đáy kháng cầu thận , hội chứng kháng thể kháng phospholipid, hội chứng kháng phospholipid (APS), aphthae, viêm miệng áp-tơ, thiếu máu bất sản, rối loạn nhịp tim, xơ cứng động mạch, rối loạn xơ cứng động mạch, viêm khớp, tùy chọn viêm khớp dạng thấp như viêm khớp cấp tính, hoặc viêm khớp dạng thấp mãn tính, viêm khớp mãn tính tiến triển, viêm khớp biến dạng, bệnh giun đũa, bệnh

aspergilloma, bệnh u hạt chứa bạch cầu ái toan, nhiễm trùng nấm Aspergillus, bệnh aspermiogenese, hen suyễn, tùy chọn là hen phế quản, hen phế quản , hoặc hen suyễn tự miễn, mất điều hòa giãn mạch, mất điều hòa xơ cứng, xơ vữa động mạch, tự kỷ, phù mạch tự miễn, thiếu máu bất sản tự miễn, viêm teo dạ dày tự miễn, tiểu đường tự miễn, bệnh tự miễn của tinh hoàn và buồng trứng bao gồm viêm tinh hoàn và viêm buồng trứng tự miễn, rối loạn tự miễn liên quan đến bệnh collagen, bệnh rối loạn thần kinh thực vật tự miễn, bệnh tai tự miễn, tùy chọn bệnh tai trong tự miễn (AGED), các bệnh nội tiết tự miễn bao gồm viêm tuyến giáp như viêm tuyến giáp tự miễn, hội chứng bệnh ruột tự miễn, suy tuyến sinh dục tự miễn, mất thính lực tự miễn, bệnh tiêu máu tự miễn, viêm gan tự miễn, rối loạn gan tự miễn, tăng lipit máu tự miễn, suy giảm miễn dịch tự miễn, bệnh tai trong tự miễn (AIED), viêm cơ tim tự miễn, giảm bạch cầu trung tính tự miễn, viêm tụy tự miễn, bệnh đa tuyến nội tiết tự miễn, hội chứng đa tuyến tự miễn loại I, bệnh màng lưới tự miễn, ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự miễn (ATP), bệnh tuyến giáp tự miễn, chứng mề đay tự miễn, bệnh dạ dày-ruột được điều tiết bằng sự tự miễn, bệnh thần kinh sợi trục & nơron, bệnh Balo, bệnh Behçet, tổn thương tái tưới máu lành tính và thiếu máu cục bộ, viêm mạch lympho lành tính, bệnh Berger (bệnh thận IgA), bệnh phổi của người nuôi chim, mù lòa, bệnh Boeck, viêm tiểu phế quản tắc nghẽn (không cấy ghép) so với NSIP, viêm phế quản, bệnh nhiễm trùng nấm Aspergillus phế quản phổi, hội chứng Bruton, dạng pemphigus bọng nước, hội chứng Caplan, Bệnh cơ tim, thiếu máu cục bộ ở tim mạch, hội chứng Castleman, bệnh Celiac, bệnh viêm ruột celiac (bệnh ruột gluten), thoái hóa tiểu não, thiếu máu cục bộ tiểu não, và bệnh đi kèm mạch máu, bệnh Chagas, bệnh kênh tế bào, tùy chọn là động kinh , bệnh kênh tế bào của hệ thần kinh trung ương, viêm màng mạch-võng mạc, viêm màng mạch, rối loạn huyết học tự miễn, viêm gan hoạt động mãn tính hoặc viêm gan mãn tính hoạt động tự miễn, viêm da tiếp xúc mãn tính, viêm phổi tăng bạch cầu ái toan mãn tính, hội chứng mệt mỏi mãn tính, viêm gan mãn tính, viêm phổi mãn tính quá mẫn, viêm khớp mãn tính, bệnh đa dây thần kinh do viêm mãn tính (CIDP), viêm khó chữa mãn tính, bệnh nấm candida niêm mạc mãn tính, bệnh thần kinh mãn tính, tùy chọn là bệnh đa dây thần kinh IgM hoặc bệnh thần kinh được điều tiết bởi IgM, bệnh tắc nghẽn đường thở mãn tính, bệnh viêm phổi mãn tính, viêm tủy xương đa ổ tái phát mãn tính (CRMO), viêm tuyến giáp mãn

tính (viêm tuyến giáp Hashimoto) hoặc viêm tuyến giáp bán cấp, hội chứng Churg-Strauss, dạng pemphigus có sẹo/ dạng pemphigus niêm mạc lành tính, rối loạn viêm CNS, viêm mạch thần kinh trung ương, bệnh tiêu chảy mỡ, hội chứng Cogan, bệnh ngưng kết lạnh, đa polyp viêm đại tràng, viêm đại tràng như viêm loét đại tràng, viêm loét đại tràng, viêm đại tràng collagen, các tình trạng liên quan đến thâm nhiễm tế bào T và phản ứng viêm mãn tính, khối tim bẩm sinh, nhiễm rubella bẩm sinh, thiếu máu dương tính Coombs, bệnh động mạch vành, viêm cơ tim Coxsackie, hội chứng CREST (canxi, hiện tượng Raynaud), bệnh Crohn, bệnh cryoglobulin máu, hội chứng Cushing, viêm thể mi, tùy chọn là viêm thể mi mãn tính, viêm thể mi dị mãn tính, viêm mống mắt, hoặc viêm thể mi Fuch, xơ nang, độc tính do cytokin gây ra, điếc, viêm khớp thoái hóa, bệnh mất myelin, tùy chọn là bệnh mất myelin tự miễn, bệnh thần kinh mất myelin, sốt xuất huyết, viêm da dạng herpes và viêm da dị ứng, viêm da bao gồm cả viêm da tiếp xúc, viêm da cơ, bệnh da có các thành phần viêm cấp tính, bệnh Devic (viêm tủy thần kinh thị giác), rối loạn động mạch lớn do tiểu đường, bệnh thận do tiểu đường, bệnh võng mạc tiểu đường, bệnh thiếu máu Diamond Blackfan, xơ phổi mô kẽ lan tỏa, bệnh cơ tim giãn, bệnh lupus dạng đĩa, các bệnh liên quan đến bệnh bạch cầu xuyên mạch, hội chứng Dressler, chứng co cứng Dupuytren, nhiễm echovirut, chàm bao gồm chàm dị ứng hoặc lạc chỗ, viêm não như viêm não Rasmussen và viêm não hệ viền và/hoặc thân não, viêm não tủy, tùy chọn viêm não tủy dị ứng hoặc viêm não tủy dị ứng và viêm não tủy dị ứng thực nghiệm (EAE), tăng sản nội mạc, viêm nội tâm mạc, bệnh mắt nội tiết, lạc nội mạc tử cung, xơ hóa nội mạc cơ tim, bệnh nội nhãn phacoanaphylactica, viêm nội nhãn, viêm ruột dị ứng, hội chứng tăng bạch cầu ái toan-đau cơ, viêm cân gan bạch cầu ái toan, viêm giác kết mạc dịch, bệnh ly biểu bì bóng nước mắc phải (EBA), thượng củng mạc, viêm thượng củng mạc, nhiễm virut Epstein-Barr, ban đỏ elevatum et diutinum, ban đỏ đa dạng, ban đỏ nốt phong, ban đỏ nút, chứng tăng hồng cầu thai nhi, rối loạn vận động thực quản, Cryoglobulin máu hỗn hợp chủ yếu, xương sàng, hội chứng Evan, Viêm não tủy dị ứng thực nghiệm (EAE), Thiếu yếu tố VIII, phổi của nông dân, sốt thấp khớp, hội chứng Felty, đau cơ xơ hóa, viêm phế nang xơ hóa, bệnh giun chỉ, xơ hóa cầu thận từng đoạn khu trú (FSGS), ngộ độc thực phẩm, trán, teo dạ dày, viêm khớp tế bào khổng lồ (viêm khớp thái dương), viêm gan tế bào khổng lồ, đau đa cơ tế bào

khổng lồ , viêm cầu thận, viêm cầu thận (GN) có và không có hội chứng thận hư như viêm cầu thận cấp tính hoặc mãn tính (ví dụ, GN nguyên phát), hội chứng Goodpasture, viêm khớp gút, hội chứng truyền bạch cầu hạt, u hạt bao gồm u hạt lympho, u hạt với viêm đa mạch (GPA), u hạt viêm màng bồ đào, bệnh Grave, hội chứng Guillain-Barre, bệnh vẩy nến gutatte, huyết sắc tố niệu kịch phát, bệnh Hamman-Rich, bệnh Hashimoto, viêm não Hashimoto, viêm tuyến giáp Hashimoto, bệnh hemochromatosis (thừa sắt), thiếu máu tán huyết hoặc thiếu máu tán huyết miễn dịch bao gồm thiếu máu tán huyết tự miễn (AIHA), thiếu máu tán huyết, bệnh ưa chảy máu A, ban xuất huyết Henoch-Schönlein, Herpes thai nhi, nhiễm virut gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV), chứng tăng huyết áp, hạ gammaglobulin máu, suy tuyến sinh dục, suy tuyến cận giáp, đái tháo nhạt vô căn, liệt mặt tự phát, suy giáp vô căn, bệnh thận IgA vô căn, GN màng vô căn hoặc bệnh thận màng vô căn, hội chứng viêm thận tự phát, xơ phổi vô căn, bệnh sprue vô căn, ban xuất huyết giảm tiểu cầu vô căn (ITP), bệnh thận IgA, các bệnh được điều tiết bởi IgE, phản vệ tùy chọn và viêm mũi dị ứng hoặc dị ứng, bệnh xơ cứng liên quan đến IgG4, viêm hồi tràng vùng, viêm thận phức hợp miễn dịch,, phản ứng miễn dịch liên quan đến quá mẫn cấp tính và chậm qua trung gian bởi các cytokin và tế bào lympho T, GN qua trung gian miễn dịch, lipoprotein điều hòa miễn dịch, bao gồm hội chứng suy hô hấp cấp tính hoặc người lớn (ARDS), viêm cơ thể vùi, viêm khớp nhiễm trùng, vô sinh do kháng thể kháng tinh trùng, viêm tất cả hoặc một phần của màng bồ đào, bệnh viêm ruột (IBD), bệnh viêm da tăng sinh quá mức, bệnh viêm cơ, bệnh tiểu đường phụ thuộc insulin (loại 1), viêm bàng quang, viêm bàng quang kẽ, bệnh phổi kẽ, xơ phổi kẽ, viêm mống mắt, rối loạn tái tưới máu do thiếu máu cục bộ , viêm khớp, Viêm khớp vị thành niên, viêm da cơ ở trẻ vị thành niên, bệnh tiểu đường ở trẻ vị thành niên, đái tháo đường khởi phát ở trẻ vị thành niên (Loại I), bao gồm đái tháo đường phụ thuộc insulin ở trẻ em (IDDM), viêm khớp dạng thấp khởi phát ở trẻ vị thành niên, Hội chứng Kawasaki, viêm kết giác mạc khô sicca, bệnh kypanosomia, hội chứng Lambert-Eaton, bệnh leishmania, bệnh phong, giảm bạch cầu, thiếu kết dính bạch cầu, viêm mạch bạch cầu, giảm bạch cầu ưa bazơ, lichen phẳng, lichen xơ cứng, viêm kết mạc ligneous, bệnh da IgA tuyến tính, bệnh IgA tuyến tính (LAD), hội chứng Loffler , viêm gan lupoid, lupus (bao gồm viêm thận, viêm não, nhi khoa, không do thận, ngoài thận, dạng đĩa,

rụng tóc), Lupus (SLE), lupus ban đỏ lan tỏa, viêm khớp Lyme, bệnh Lyme, viêm phổi kẽ bạch huyết, sốt rét, vô sinh tự miễn ở nam và nữ, viêm mạch máu trung bình, hàm trên (bao gồm bệnh Kawasaki và viêm đa động mạch nút), GN tăng sinh dạng màng hoặc màng (MPGN), bao gồm Loại I và Loại II, và GN tiến triển nhanh, GN màng (bệnh thận màng), bệnh Meniere, viêm màng não, viêm đại tràng vi thể, viêm đa mạch vi thể, đau nửa đầu, bệnh thận thay đổi tối thiểu, bệnh mô liên kết hỗn hợp (MCTD), nhiễm trùng bạch cầu đơn nhân, loét Mooren, bệnh Mucha-Habermann, bệnh thần kinh vận động đa ổ, suy đa nội tiết, hội chứng tổn thương đa cơ quan như những bệnh thứ phát do nhiễm trùng máu, chấn thương hoặc xuất huyết, hội chứng tổn thương đa cơ quan, bệnh đa xơ cứng (MS) như bệnh MS gai thị, bệnh đa xơ cứng, bệnh quai bị, rối loạn cơ, bệnh nhược cơ như bệnh nhược cơ liên quan đến u tuyến ức, bệnh nhược cơ, viêm cơ tim, viêm cơ , chứng ngủ rũ, viêm ruột hoại tử, và viêm đại tràng xuyên thành, và bệnh viêm ruột tự miễn, viêm mạch hoại tử, ở da, hoặc quá mẫn, hội chứng lupus sơ sinh (NLE), bệnh hư thận, hội chứng hư thận, bệnh thần kinh, viêm dây thần kinh thị giác (Devic's), viêm dây thần kinh thị giác, tăng trương lực cơ thần kinh, giảm bạch cầu trung tính, tăng tế bào lympho không phải ung thư, viêm màng bồ đào không u hạt, u tuyến ức không ác tính, rối loạn gây viêm mắt và hốc mắt, dạng pemphigus có vảy ở mắt, viêm buồng trứng, viêm màng bồ đào mắt, hội chứng giật cơ rung giật nhãn cầu (OMS) , rung giật nhãn cầu hoặc hội chứng giật cơ nhãn cầu (OMS), và bệnh thần kinh cảm giác, viêm dây thần kinh thị giác, viêm tinh hoàn u hạt, viêm xương khớp, thấp khớp palindromic, viêm tụy, giảm toàn thể tế bào, PANDAS (Rối loạn tâm thần kinh tự miễn ở trẻ em liên quan đến khuẩn liên cầu), thoái hóa tiểu não cận ung thư, hội chứng cận ung thư, các hội chứng cận ung thư, bao gồm các hội chứng cận ung thư thần kinh, tùy chọn là hội chứng nhược cơ Lambert-Eaton hoặc hội chứng Eaton-Lambert, các bệnh ký sinh trùng như Leishmania, bệnh huyết sắc tố niệu kịch phát về đêm (PNH), hội chứng Parry Romberg, viêm màng bồ đào (viêm màng bồ đào ngoại vi), hội chứng Parsonnage-Turner, nhiễm parvovirut, dạng pemphigus như dạng pemphigus bọng nước và dạng pemphigus ở da, pemphigus (bao gồm cả pemphigus thông thường), pemphigus ban đỏ, pemphigus lá, pemphigus nhầy- dạng pemphigus màng, pemphigus, loét dạ dày tá tràng, tê liệt định kỳ, bệnh thần kinh ngoại vi, viêm não tủy quanh tĩnh mạch, thiếu máu ác tính

(thiếu máu perniciosa), thiếu máu ác tính, viêm màng bồ đào kháng nguyên phaco, bệnh bụi phổi, hội chứng POEMS, viêm nút quanh động mạch, Loại I, II, & III, viêm đa khớp mạn tính ban đầu , viêm đa sụn (ví dụ, viêm đa sụn dai dẳng hoặc tái phát), bệnh tự miễn đa tuyến nội tiết, suy đa tuyến nội tiết, hội chứng đa tuyến, tùy chọn là hội chứng đa tuyến tự miễn (hoặc hội chứng bệnh nội tiết đa tuyến), đau đa cơ do thấp khớp, viêm đa cơ, viêm đa cơ/viêm da cơ, bệnh đa dây thần kinh, viêm đa rễ thần kinh cấp tính, hội chứng sau phẫu thuật cắt bỏ tim, viêm màng bồ đào sau, hoặc viêm màng bồ đào tự miễn, hội chứng sau nhồi máu cơ tim, hội chứng sau phẫu thuật cắt màng ngoài tim, sau viêm thận do liên cầu khuẩn, hội chứng sau tiêm chủng, sa sút trí tuệ tuổi già, xơ gan mật nguyên phát, suy giáp nguyên phát, phù niêm tự phát nguyên phát, tăng tế bào lympho nguyên phát, bao gồm tăng tế bào lympho B đơn dòng, bệnh giao tử đơn dòng lành tính tùy chọn và bệnh lý tuyến giáp đơn dòng có ý nghĩa không xác định, MGUS, phù niêm nguyên phát, MS tiến triển nguyên phát (PPMS), và MS thuyên giảm tái phát (RRMS), viêm đường mật xơ cứng nguyên phát , viêm da progesterone, xơ cứng hệ thống tiến triển, viêm khớp tăng sinh, bệnh vẩy nến như bệnh vẩy nến mảng bám, bệnh vẩy nến, viêm khớp vẩy nến, nhiễm protein phế nang phổi, tăng bạch cầu ái toan thâm nhiễm phổi, thiếu máu hoặc bất sản hồng cầu đơn thuần (PRCA), bất sản hồng cầu đơn thuần, viêm xoang có mủ hoặc không có mủ, bệnh vẩy nến mụn mủ và bệnh vẩy nến ở móng tay, viêm bể thận, viêm mủ da hoại thư, viêm tuyến giáp Quervain, hiện tượng Raynaud, viêm khớp phản ứng, sảy thai tái phát, giảm đáp ứng huyết áp, loạn dưỡng giao cảm phản xạ, bệnh viêm loét khó chữa, bệnh hoặc hội chứng Reiter, viêm đa sụn tái phát, tổn thương tái tưới máu cơ tim hoặc các mô khác, tổn thương tái tưới máu, hội chứng hô hấp đau khổ, hội chứng chân không yên, tự miễn dịch võng mạc, xơ hóa sau phúc mạc, hội chứng Reynaud, bệnh thấp khớp, sốt thấp khớp, thấp khớp, viêm khớp dạng thấp, viêm cột sống dạng thấp, nhiễm virut rubella, hội chứng Sampter, bệnh sarcoid, bệnh sán máng, hội chứng Schmidt, SCID và các bệnh liên quan đến virut Epstein-Barr, màng cứng, viêm màng cứng, xơ cứng ngón tay, xơ cứng bì, xơ cứng bì hệ thống tùy chọn, viêm đường mật xơ cứng, xơ cứng rải rác, xơ cứng như xơ cứng hệ thống , mất thính lực giác quan, spondyloarthritides huyết thanh âm tính, hội chứng Sheehan, hội chứng Shulman, bệnh bụi phổi silic, hội chứng Sjögren, tự miễn dịch tinh

trùng & tinh hoàn, viêm xoang bướm, hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng người cứng đơ (hoặc cứng người), viêm nội tâm mạc bán cấp do vi khuẩn (SBE), lupus ban đỏ bán cấp ở da, mất thính giác đột ngột, hội chứng Susac, chứng múa giật Sydenham, viêm mắt giao cảm, lupus ban đỏ hệ thống (SLE) hoặc lupus ban đỏ hệ thống, SLE ở da, viêm mạch hoại tử hệ thống, viêm mạch do ANCA, có thể là hội chứng hoặc viêm mạch Churg-Strauss (CSS), bệnh xơ cứng lưng, viêm động mạch Takayasu, giãn mao mạch, viêm động mạch thái dương/viêm động mạch tế bào khổng lồ, viêm mạch huyết khối ubiterans, giảm tiểu cầu, bao gồm ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP) và bệnh tự miễn hoặc Giảm tiểu cầu qua trung gian miễn dịch như ban xuất huyết giảm tiểu cầu vô căn (ITP) bao gồm ITP mãn tính hoặc cấp tính, ban xuất huyết giảm tiểu cầu (TTP), nhiễm độc giáp, tổn thương mô, hội chứng Tolosa-Hunt, hoại tử biểu bì nhiễm độc, hội chứng sốc nhiễm độc, phản ứng truyền máu, hạ gammaglobulin huyết thoáng qua ở trẻ sơ sinh , viêm tủy ngang, viêm tủy ngang, tăng bạch cầu ái toan ở phổi nhiệt đới, bệnh lao, viêm loét đại tràng, bệnh mô liên kết không biệt hóa (UCTD), mày đay, mày đay dị ứng mãn tính và mày đay tự phát mãn tính tùy chọn, bao gồm mày đay tự miễn mãn tính, viêm màng bồ đào, viêm màng bồ đào trước, viêm màng bồ đào, viêm van, rối loạn chức năng mạch máu, viêm mạch, viêm khớp đốt sống, bệnh da mụn nước, bệnh bạch biến, bệnh u hạt Wegener (Bệnh u hạt với viêm đa mạch (GPA)), Wiskott-Aldrich hội chứng, hoặc hội chứng tăng IgM liên kết x.

Ngược lại, các chế phẩm chứa kháng thể đối kháng VISTA theo sáng chế có thể được sử dụng để thúc đẩy khả năng miễn dịch của tế bào T và để điều trị các tình trạng mà điều này là mong muốn về mặt trị liệu như bệnh ung thư và các tình trạng nhiễm trùng như nhiễm virut, vi khuẩn, nấm men, nấm, động vật nguyên sinh và ký sinh trùng. Các chế phẩm này sẽ chứa một lượng chất đối vận theo sáng chế có hiệu quả để thúc đẩy sự hoạt hóa hoặc tăng sinh tế bào T hoặc sự biểu hiện của cytokin hoặc các tác dụng khác của VISTA ở đối tượng cần điều trị. Các tình trạng ung thư như vậy bao gồm, ví dụ như ung thư máu, và các khối u rắn như bệnh bạch cầu, u lympho, hội chứng loạn sản tủy, u tủy, ung thư phổi, và các bệnh ung thư khác được xác định ở đây.

Cần hiểu rằng các tình trạng bệnh được xác định ở đây chỉ mang tính chất minh họa và không đầy đủ.

Các chất chủ vận và chất đối vận của đối tượng có thể được kết hợp với các liệu pháp điều trị khác có thể được sử dụng trong cùng một chế phẩm hoặc các chế phẩm khác nhau, vào cùng một thời điểm hoặc thời điểm khác nhau. Ví dụ, chất chủ vận cho đối tượng có thể được sử dụng trong phác đồ trị liệu bao gồm việc sử dụng chất chủ vận PD-1 hoặc PD-L1, CTLA4-Ig, xytokin, chất chủ vận hoặc chất đối vận xytokin, hoặc chất chủ vận hoặc chất đối vận thụ thể khác.

Điều hòa giảm của phản ứng miễn dịch

Điều hòa tăng hoặc tăng cường chức năng ức chế của polypeptit VISTA có thể được sử dụng để điều hòa giảm các phản ứng miễn dịch. Điều hòa giảm có thể ở dạng ức chế hoặc ngăn chặn phản ứng miễn dịch đang diễn ra hoặc có thể liên quan đến việc ngăn chặn việc cảm ứng của phản ứng miễn dịch. Các chức năng của các tế bào miễn dịch được hoạt hóa có thể bị ức chế bằng cách điều hòa giảm các phản ứng của tế bào miễn dịch hoặc bằng cách gây dị ứng cụ thể trong các tế bào miễn dịch, hoặc cả hai. Ví dụ, các kháng thể chủ vận VISTA có thể liên kết với polypeptit VISTA được biểu hiện trên các tế bào miễn dịch khác nhau và do đó điều hòa giảm phản ứng miễn dịch. Kháng thể chủ vận này có thể là đơn đặc hiệu hoặc đa đặc hiệu, ví dụ, nó có thể bao gồm kháng thể đặc hiệu kép như BiTE. Ví dụ, kháng thể như vậy có thể bao gồm nhóm liên kết kháng nguyên VISTA và nhóm liên kết kháng nguyên khác, ví dụ, hướng đích đến thụ thể bề mặt tế bào trên tế bào miễn dịch, ví dụ, tế bào T, tế bào B hoặc tế bào tủy. Kháng thể như vậy, ngoài việc bao gồm vị trí liên kết kháng nguyên VISTA, có thể bao gồm vị trí liên kết liên kết với thụ thể kháng nguyên tế bào B, thụ thể kháng nguyên tế bào T hoặc thụ thể Fc hoặc thụ thể khác, để hướng đích phân tử đến quần thể tế bào cụ thể. Việc lựa chọn kháng nguyên thứ hai này cho kháng thể đặc hiệu kép mang lại sự linh hoạt trong việc lựa chọn quần thể tế bào được hướng đích. Các kháng thể chủ vận VISTA thúc đẩy hoặc bắt chước hoạt tính của VISTA có thể tăng cường sự tương tác của VISTA với các đối tác liên kết tự nhiên của nó. Như được bộc lộ ở đây, các kháng thể kích hoạt hoặc chủ vận VISTA khác của người có thể được xác định bằng khả năng

ức chế hoạt động hoặc sự tăng sinh của tế bào T và/hoặc dựa trên tác dụng ức chế miễn dịch của chúng in vitro hoặc các mô hình bệnh viêm, dị ứng hoặc tự miễn dịch.

Có thể sử dụng một số chỉ số về hoạt hóa tế bào đã được công nhận trong nghệ thuật để đo lường, ví dụ, sự tăng sinh tế bào hoặc chức năng tác động (ví dụ, sản xuất kháng thể, sản xuất cytokin, quá trình thực bào) khi có mặt chất hoạt hóa. Có thể dễ dàng xác định khả năng của một kháng thể thử nghiệm để kích thích hoặc phát huy tác dụng của VISTA người và do đó ngăn chặn sự hoạt hóa này bằng cách đo khả năng tác nhân ảnh hưởng đến việc giảm sự tăng sinh hoặc chức năng tác động được đo. Theo đó, khả năng ức chế miễn dịch và ngăn chặn hoạt hóa miễn dịch của kháng thể thử nghiệm có thể được xác định bằng cách đo sự sản xuất và/hoặc tăng sinh cytokin ở các nồng độ kháng nguyên khác nhau.

Khả năng dung nạp có thể được tạo ra đối với các kháng nguyên cụ thể bằng cách sử dụng đồng thời kháng nguyên với kháng thể chủ vận VISTA theo sáng chế. Ví dụ, khả năng dung nạp có thể được cảm ứng đối với các polypeptit cụ thể. Các phản ứng miễn dịch đối với chất gây dị ứng hoặc polypeptit lạ mà phản ứng miễn dịch không mong muốn có thể bị ức chế. Ví dụ, những bệnh nhân nhận được Yếu tố VIII thường xuyên tạo ra các kháng thể chống lại yếu tố đông máu này. Việc sử dụng đồng thời kháng thể chủ vận VISTA theo sáng chế kích thích hoặc bắt chước hoạt tính hoặc tương tác của VISTA với đối tác liên kết tự nhiên của nó, với yếu tố VIII tái tổ hợp có thể ngăn chặn phản ứng miễn dịch không mong muốn này.

Kháng thể chủ vận VISTA theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với một tác nhân khác ngăn chặn hoạt tính của các thụ thể đồng kích thích trên tế bào miễn dịch hoặc tác nhân chủ vận hoạt động của một thụ thể ức chế miễn dịch khác hoặc phối tử được biểu hiện trên các tế bào miễn dịch để điều hòa giảm các phản ứng miễn dịch. Các phân tử ví dụ bao gồm: Chất chủ vận PD-1, PDL-1, dạng hòa tan của CTLA-4, kháng thể kháng B7-1, kháng thể kháng B7-2, kháng thể đối kháng hướng đích đến một hoặc nhiều LAG-3, TIM-3, BTLA, B7-H4, B7H3, et al. và/hoặc các kháng thể chủ vận hướng đích đến một hoặc nhiều CD40, CD137, OX40, GITR, CD27, CD28 hoặc ICOS hoặc các tổ hợp của chúng. Các gốc này có thể được kết hợp trong một chế phẩm hoặc hợp

chất đơn lẻ, ví dụ, kháng thể đặc hiệu kép chứa kháng thể chủ vận VISTA theo sáng chế và còn bao gồm một kháng thể chủ vận miễn dịch khác hoặc nó có thể bao gồm polypeptit dung hợp chứa kháng thể chủ vận VISTA theo sáng chế mà được dung hợp với polypeptit ức chế miễn dịch khác hoặc tác nhân hoạt hóa khác. Ngoài ra, các nhóm này có thể được sử dụng dưới dạng các thực thể riêng biệt hoặc rời rạc (đồng thời hoặc liên tiếp) trong cùng một chế phẩm hoặc các chế phẩm khác nhau để điều hòa giảm các phản ứng miễn dịch được điều tiết bởi tế bào miễn dịch ở đối tượng.

Ví dụ về các phân tử ức chế miễn dịch cụ thể có thể được kết hợp với các kháng thể chủ vận VISTA theo sáng chế bao gồm các kháng thể ngăn chặn tín hiệu đồng kích thích (ví dụ, chống lại CD28 hoặc ICOS), các kháng thể hoạt hóa tín hiệu ức chế thông qua CTLA4, và/hoặc kháng thể chống lại chất đánh dấu tế bào miễn dịch khác (ví dụ, phối tử chống lại CD40, CD40 hoặc cytokin), protein dung hợp (ví dụ, CTLA4-Fc hoặc PD-1-Fc) và thuốc ức chế miễn dịch (ví dụ, rapamycin, cyclosporine A hoặc FK506).

Theo một phương án khác, các kháng thể đặc hiệu kép chứa các kháng thể chủ vận VISTA theo sáng chế là hữu ích để hướng đích đến quần thể tế bào cụ thể, ví dụ, sử dụng chất đánh dấu chỉ tìm thấy trên một loại tế bào nhất định, ví dụ, tế bào lympho B, bạch cầu đơn nhân, tế bào đuôi gai, hoặc tế bào Langerhans. Điều chỉnh giảm đáp ứng miễn dịch bằng cách hoạt hóa hoạt tính VISTA hoặc tương tác tế bào miễn dịch VISTA (và do đó kích thích chức năng truyền tín hiệu âm tính của VISTA) rất hữu ích trong việc điều hòa giảm đáp ứng miễn dịch, ví dụ, trong các tình huống cấy ghép mô, da và cơ quan, trong bệnh ghép chống chủ (GVHD), hoặc dị ứng, hoặc trong các bệnh viêm và tự miễn dịch như lupus ban đỏ hệ thống, IBD, RA, bệnh vẩy nến và bệnh đa xơ cứng. Ví dụ, tắc nghẽn chức năng tế bào miễn dịch dẫn đến giảm sự phá hủy mô trong cấy ghép mô. Thông thường, trong cấy ghép mô, sự đào thải mô cấy được bắt đầu thông qua việc các tế bào miễn dịch nhận ra nó là vật lạ, sau đó là phản ứng miễn dịch phá hủy mô cấy. Việc sử dụng một phân tử thúc đẩy hoạt động của VISTA hoặc sự tương tác của VISTA với (các) đối tác liên kết tự nhiên của nó, trên các tế bào miễn dịch đơn thuần hoặc kết hợp với một tác nhân điều biến giảm khác trước hoặc tại thời điểm cấy ghép có thể ức chế việc tạo ra một tín hiệu kích thích chi phí. Ngoài ra, việc thúc đẩy hoạt tính

của VISTA cũng có thể đủ để cung cấp năng lượng cho các tế bào miễn dịch, do đó cảm ứng sự dung nạp ở một đối tượng.

Để đạt được sự ức chế hoặc dung nạp đủ miễn dịch trong một số bệnh hoặc ở một số đối tượng, có thể cần phải ngăn chặn chức năng đồng kích thích của các phân tử khác. Ví dụ, có thể mong muốn ngăn chặn chức năng của B7-1 và B7-2 bằng cách sử dụng dạng hòa tan của sự kết hợp các peptit có hoạt tính của từng kháng nguyên này hoặc ngăn chặn các kháng thể chống lại các kháng nguyên này (riêng biệt hoặc kết hợp với nhau trong một loại chế phẩm duy nhất) trước hoặc tại thời điểm cấy ghép. Ngoài ra, có thể mong muốn thúc đẩy hoạt động ức chế của VISTA và tiếp tục ức chế hoạt tính đồng kích thích của B7-1 và/hoặc B7-2.

Đối tượng kháng thể kháng VISTA ở người chủ vận đặc biệt hữu ích trong điều trị bệnh tự miễn. Nhiều rối loạn tự miễn là kết quả của việc hoạt hóa không phù hợp các tế bào miễn dịch có phản ứng chống lại mô tự thân và thúc đẩy sản xuất các cytokin và thể tự kháng liên quan đến bệnh lý của bệnh. Ngăn chặn sự hoạt hóa của các tế bào miễn dịch tự động có thể làm giảm hoặc loại bỏ các triệu chứng bệnh. Việc sử dụng các kháng thể kháng VISTA ở người chủ vận của đối tượng thúc đẩy hoạt động tương tác của VISTA hoặc VISTA với (các) đối tác liên kết tự nhiên của nó, có thể tạo ra khả năng dung nạp kháng nguyên đặc hiệu của các tế bào miễn dịch tự phản ứng, điều này có thể giúp giảm bệnh lâu dài. Ngoài ra, việc sử dụng đồng thời các tác nhân ngăn chặn quá trình đồng kích thích tế bào miễn dịch bằng cách phá vỡ tương tác phối tử-thụ thể của các phân tử B7 với các thụ thể đồng kích hoạt tế bào miễn dịch có thể hữu ích trong việc ức chế hoạt hóa tế bào miễn dịch để ngăn chặn việc sản xuất các thể tự kháng hoặc các cytokin có thể tham gia vào quá trình gây bệnh.

Điều chỉnh giảm đáp ứng miễn dịch thông qua kích thích hoạt động VISTA hoặc tương tác VISTA với (các) đối tác liên kết tự nhiên của nó bằng cách sử dụng các kháng thể kháng VISTA ở người chủ vận của đối tượng cũng có thể hữu ích trong việc điều trị cơn bệnh tự miễn của các mô tự rụng. Do đó, các tình trạng gây ra hoặc trầm trọng hơn do cơn bệnh tự miễn (ví dụ, bệnh tim, nhồi máu cơ tim hoặc xơ vữa động mạch) có thể được cải thiện hoặc cải thiện bằng cách tăng hoạt tính của VISTA hoặc liên kết VISTA

với đối tác liên kết tự nhiên của nó. Do đó, trong phạm vi của sáng chế, điều chỉnh các tình trạng trở nên trầm trọng hơn do sự tấn công tự miễn dịch, chẳng hạn như rối loạn tự miễn dịch (cũng như các tình trạng như bệnh tim, nhồi máu cơ tim và xơ vữa động mạch) bằng cách kích thích hoạt động của VISTA hoặc tương tác của VISTA với thụ thể đối kháng của nó bằng cách sử dụng đối tượng kháng thể kháng VISTA ở người chủ vận.

Như đã đề cập trước đây, hiệu quả của các kháng thể chủ vận kháng VISTA ở người theo sáng chế để ngăn ngừa hoặc làm giảm các rối loạn viêm và tự miễn dịch có thể được xác định bằng cách sử dụng một số mô hình động vật đặc trưng rõ ràng về các bệnh viêm và tự miễn dịch ở người. Các ví dụ bao gồm viêm não tự miễn dịch thực nghiệm trên chuột, lupus ban đỏ hệ thống ở chuột MRL/lpr/lpr hoặc chuột lai NZB, viêm khớp collagen tự miễn dịch ở chuột, bệnh đái tháo đường ở chuột NOD và chuột BB, và bệnh nhược cơ thực nghiệm trên chuột. *Xem* Paul ed., *Fundamental Immunology*, Raven Press, New York, 1989, trang 840-856.

Ức chế hoạt hóa tế bào miễn dịch còn hữu ích hơn nữa về mặt trị liệu trong điều trị dị ứng và phản ứng dị ứng, ví dụ, bằng cách ức chế sản xuất IgE. Các kháng thể kháng VISTA ở người chủ vận của đối tượng thúc đẩy hoặc bắt chước hoạt động của VISTA hoặc tương tác của VISTA với (các) đối tác liên kết tự nhiên của nó có thể được sử dụng cho đối tượng dị ứng để ức chế phản ứng dị ứng được điều tiết bởi tế bào miễn dịch ở đối tượng. Kích thích hoạt động của VISTA hoặc tương tác với (các) đối tác liên kết tự nhiên của nó, có thể đi kèm với việc tiếp xúc với chất gây dị ứng kết hợp với các phân tử MHC thích hợp. Phản ứng dị ứng có thể mang tính chất toàn thân hoặc cục bộ, tùy thuộc vào đường xâm nhập của chất gây dị ứng và kiểu lắng đọng IgE trên dưỡng bào hoặc tế bào bạch cầu ưa kiềm. Do đó, các phản ứng dị ứng được điều tiết bởi tế bào miễn dịch có thể bị ức chế cục bộ hoặc toàn thân bằng cách sử dụng các kháng thể kháng VISTA ở người chủ vận của đối tượng.

Lựa chọn các kháng thể kháng VISTA liên kết với cùng quyết định kháng nguyên

Theo các phương án nhất định, kháng thể chủ vận kháng VISTA theo sáng chế có các đặc tính chức năng mong muốn như điều biến sự kích thích miễn dịch và các

chức năng liên quan. Như được thể hiện trong Hình 4 và được bộc lộ trong các ví dụ làm việc, tính đặc hiệu quyết định kháng nguyên của một số kháng thể kháng VISTA ở người chủ vận theo sáng chế đã được làm rõ. Vì một số kháng thể đã được chứng minh là liên kết với cùng quyết định kháng nguyên đã được phát hiện là có khả năng ức chế miễn dịch nên người ta hy vọng rằng các kháng thể chủ vận VISTA khác có thể được xác định liên kết với cùng quyết định kháng nguyên hoặc chồng chéo, nghĩa là chúng sẽ tương tác với một hoặc nhiều của các gốc axit amin của polypeptit VISTA ở người mà các kháng thể chủ vận VISTA ví dụ liên kết. Các kháng thể khác có cùng tính đặc hiệu quyết định kháng nguyên có thể được chọn và/hoặc những kháng thể có khả năng cạnh tranh chéo để liên kết với kháng nguyên VISTA bằng các kháng thể mong muốn. Ví dụ, tính đặc hiệu của kháng thể mong muốn có thể được xác định bằng cách sử dụng thư viện các peptit chồng lấp bao gồm toàn bộ polypeptit VISTA, ví dụ: 15-mer hoặc thư viện peptit chồng chéo tạo thành phần chứa quyết định kháng nguyên mong muốn của VISTA và các kháng thể liên kết với các peptit giống nhau hoặc một hoặc nhiều gốc của chúng trong thư viện được xác định để liên kết cùng một quyết định kháng nguyên tuyến tính hoặc lập thể. Trong các ví dụ, tính đặc hiệu của biểu mô được xác định bằng cách sử dụng các phương pháp Pepscan® có thể được sử dụng để xác định các biểu mô tuyến tính và lập thể.

Biến đổi kháng thể chủ vận theo sáng chế

Ngoài ra hoặc là một giải pháp thay thế cho các biến đổi được thực hiện trong khung hoặc các vùng CDR, các kháng thể theo ít nhất một số phương án của sáng chế có thể được thao tác di truyền để bao gồm các biến đổi trong vùng Fc, thường là để thay đổi một hoặc nhiều đặc tính chức năng của kháng thể, chẳng hạn như thời gian bán hủy trong huyết thanh, sự cố định bổ thể, sự gắn kết với thụ thể Fc, và/hoặc khả năng gây độc tế bào phụ thuộc vào kháng nguyên. Ngoài ra, kháng thể theo ít nhất một số phương án của sáng chế có thể được biến đổi về mặt hóa học (ví dụ, một hoặc nhiều gốc hóa học có thể được gắn vào kháng thể) hoặc được biến đổi để thay đổi quá trình glycosyl hóa của nó, một lần nữa để thay đổi một hoặc nhiều đặc tính chức năng của kháng thể. Các

phương án như vậy được mô tả thêm dưới đây. Việc đánh số các gốc trong vùng Fc là chỉ số Kabat của EU.

Theo một phương án, vùng bản lề của CH1 được biến đổi sao cho số lượng gốc cystein trong vùng bản lề bị thay đổi, ví dụ, tăng hoặc giảm. Cách tiếp cận này được mô tả thêm trong Bằng sáng chế Mỹ Số 5,677,425 của Bodmer et al. Ví dụ, số lượng gốc cystein trong vùng bản lề của CHI được thay đổi để tạo điều kiện thuận lợi cho việc lắp ráp chuỗi nhẹ và chuỗi nặng hoặc để tăng hoặc giảm độ ổn định của kháng thể.

Theo một phương án khác, vùng bản lề Fc của kháng thể bị đột biến để làm giảm thời gian bán hủy sinh học của kháng thể. Cụ thể hơn, một hoặc nhiều đột biến axit amin được đưa vào vùng mặt phân cách vùng CH2-CH3 của mảnh bản lề Fc sao cho kháng thể đã làm suy giảm khả năng liên kết protein A (SpA) của tụ cầu khuẩn so với liên kết SpA vùng bản lề Fc tự nhiên. Cách tiếp cận này được mô tả chi tiết hơn trong Bằng sáng chế Mỹ Số 6,165,745 của Ward et al.

Theo một phương án khác, kháng thể được biến đổi để tăng thời gian bán hủy sinh học của nó. Có thể có các cách tiếp cận khác nhau. Ví dụ, một hoặc nhiều đột biến sau đây có thể được đưa vào: T252L, T254S và T256F, như được mô tả trong Bằng sáng chế Mỹ Số 6,277,375 của Ward. Ngoài ra, để tăng thời gian bán hủy sinh học, kháng thể có thể được thay đổi trong vùng CHI hoặc CL để chứa quyết định kháng nguyên liên kết với thụ thể cứu cánh được lấy từ hai vòng của vùng CH2 của vùng Fc của IgG, như được mô tả trong bằng sáng chế Mỹ Số 5,869,046 và 6,121,022 của Presta et al.

Theo các phương án khác nữa, vùng Fc được thay đổi bằng cách thay thế ít nhất một gốc axit amin bằng một gốc axit amin khác để làm thay đổi các chức năng phản ứng lại kích thích của kháng thể. Ví dụ, một hoặc nhiều axit amin được chọn từ các gốc axit amin 234, 235, 236, 237, 297, 318, 320 và 322 có thể được thay thế bằng một gốc axit amin khác để kháng thể có ái lực thay đổi đối với phối tử phản ứng lại kích thích nhưng giữ lại khả năng liên kết với kháng nguyên của kháng thể gốc. Phối tử tác động mà ái lực bị thay đổi có thể là, ví dụ, thụ thể Fc hoặc thành phần Cl của bổ thể. Cách tiếp cận này được mô tả chi tiết hơn trong Bằng sáng chế Mỹ Số 55,624,821 và 5,648,260, tất cả của Winter et al.

Trong một ví dụ khác, một hoặc nhiều axit amin được chọn từ các gốc axit amin 329, 331 và 322 có thể được thay thế bằng một gốc axit amin khác sao cho kháng thể đã thay đổi khả năng liên kết với C1q và/hoặc làm giảm hoặc loại bỏ tính gây độc tế bào phụ thuộc bổ thể (CDC). Cách tiếp cận này được mô tả chi tiết hơn trong Bằng sáng chế Mỹ Số 6,194,551 của Idusogie et al.

Trong một ví dụ khác, một hoặc nhiều gốc axit amin trong các vị trí axit amin 231 và 239 được biến đổi để do đó làm thay đổi khả năng cố định bổ thể của kháng thể. Cách tiếp cận này được mô tả thêm trong Công bố đơn PCT WO 94/29351 của Bodmer et al.

Trong một ví dụ khác nữa, vùng Fc được biến đổi để tăng ái lực của kháng thể đối với thụ thể Fγ bằng cách biến đổi một hoặc nhiều axit amin ở các vị trí sau: 238, 239, 248, 249, 252, 254, 255, 256, 258, 265, 267, 268, 269, 270, 272, 276, 278, 280, 283, 285, 286, 289, 290, 292, 293, 294, 295, 296, 298, 301, 303, 305, 307, 309, 312, 315, 320, 322, 324, 326, 327, 329, 330, 331, 333, 334, 335, 337, 338, 340, 360, 373, 376, 378, 382, 388, 389, 398, 414, 416, 419, 430, 434, 435, 437, 438 hoặc 439. Cách tiếp cận này được mô tả thêm trong Công bố đơn PCT WO 00/42072 của Presta. Ngoài ra, các vị trí liên kết trên IgGl ở người đối với FcγRI, FcγRII, FcγRIII và FcRn đã được lập bản đồ và các biến thể với khả năng liên kết được cải thiện đã được mô tả (xem Shields, RL et al. (2001) J. Biol. Chem. 276:6591-6604). Các đột biến cụ thể ở các vị trí 256, 290, 298, 333, 334 và 339 được chứng minh là cải thiện khả năng liên kết với FcγRIII. Ngoài ra, các đột biến kết hợp sau đây được chứng minh là cải thiện khả năng liên kết FcγRIII: T256A/S298A, S298A/E333A, S298A/K224A và S298A/E333A/K334A. Hơn nữa, các đột biến như M252Y/S254T/T256E hoặc M428L/N434S cải thiện khả năng gắn kết với FcRn và tăng thời gian bán hủy tuần hoàn của kháng thể (xem Chan CA and Carter PJ (2010) Nature Rev Immunol 10:301-316).

Vẫn theo một phương án khác, kháng thể này có thể được biến đổi để hủy bỏ trao đổi nhánh Fab in vivo. Cụ thể, quá trình này liên quan đến việc trao đổi các nửa phân tử IgG4 (chuỗi nặng cộng với một chuỗi nhẹ) giữa các kháng thể IgG4 khác mà tạo ra một cách hiệu quả các kháng thể đặc hiệu b có chức năng đơn hóa trị. Các đột biến đối với

vùng bản lề và các vùng hằng định của chuỗi nặng có thể hủy bỏ sự trao đổi này (xem Aalberse, RC, Schuurman J., 2002, Immunology 105:9-19).

Vẫn theo một phương án khác, quá trình glycosyl hóa của kháng thể được biến đổi. Ví dụ, có thể tạo ra một kháng thể không được glycosyl hóa (nghĩa là kháng thể không được glycosyl hóa). Ví dụ, quá trình glycosyl hóa có thể được thay đổi để làm tăng ái lực của kháng thể đối với kháng nguyên. Các biến đổi carbohydrat như vậy có thể được thực hiện bằng cách, ví dụ, bằng cách thay đổi một hoặc nhiều vị trí glycosyl hóa trong trình tự kháng thể. Ví dụ, một hoặc nhiều sự thay thế axit amin có thể được thực hiện dẫn đến việc loại bỏ một hoặc nhiều vị trí glycosyl hóa của khung vùng biến đổi để nhờ đó loại bỏ quá trình glycosyl hóa ở vị trí đó. Sự aglycosyl hóa như vậy có thể làm tăng ái lực của kháng thể đối với kháng nguyên. Cách tiếp cận như vậy được mô tả chi tiết hơn trong Bằng sáng chế Mỹ Số 5,714,350 và 6,350,861 của Co et al.

Ngoài ra hoặc theo cách khác, kháng thể có thể được tạo ra có kiểu glycosyl hóa đã thay đổi, chẳng hạn như kháng thể được khử fucosyl hóa có lượng gốc fucosyl giảm hoặc kháng thể có cấu trúc GlcNac cắt đôi tăng lên. Các kiểu glycosyl hóa thay đổi như vậy đã được chứng minh là làm tăng khả năng ADCC của kháng thể. Các biến đổi cacbohydrat như vậy có thể được thực hiện bằng cách, ví dụ, biểu hiện kháng thể trong tế bào chủ với bộ máy glycosyl hóa đã thay đổi. Các tế bào có bộ máy glycosyl hóa biến đổi đã được mô tả trong lĩnh vực kỹ thuật này và có thể được sử dụng làm tế bào chủ để biểu hiện kháng thể tái tổ hợp theo ít nhất một số phương án của sáng chế để nhờ đó tạo ra kháng thể với quá trình glycosyl hóa biến đổi. Ví dụ, các dòng tế bào Ms704, Ms705 và Ms709 thiếu gen fucosyltransferaza, FUT8 (a (1,6) fucosyltransferaza), do đó các kháng thể biểu hiện trong các dòng tế bào Ms704, Ms705 và Ms709 thiếu fucoza trên cacbohydrat của chúng. Các dòng tế bào Ms704, Ms705 và Ms709 FUT8 được tạo ra bởi sự gián đoạn hướng đích của gen FUT8 trong các tế bào CHO/DG44 bằng cách sử dụng hai vectơ thay thế (xem Công bố Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 20040110704 của Yamane et al. và Yamane-Ohnuki et al. (2004) Biotechnol Bioeng 87:614-22). Một ví dụ khác, EP 1,176,195 của Hanai et al. mô tả dòng tế bào có gen FUT8 bị rối loạn chức năng, gen này mã hóa men chuyển fucosyl, sao cho các kháng thể được biểu hiện trong

dòng tế bào này biểu hiện quá trình khử fucosyl hóa bằng cách giảm hoặc loại bỏ enzym liên quan đến liên kết 1,6. Hanai et al. cũng mô tả các dòng tế bào có hoạt tính enzym thấp để thêm fucose vào N-axetylglucosamin liên kết với vùng Fc của kháng thể hoặc không có hoạt tính enzym, ví dụ như dòng tế bào u tủy chuột YB2/0 (ATCC CRL 1662) . Công bố đơn PCT WO 03/035835 của Presta mô tả một dòng tế bào CHO biến thể, các tế bào Lecl3, với khả năng gắn fucoza vào cacbohydrat được liên kết với Asn(297) bị suy giảm, đồng thời dẫn đến sự giảm phân giải các kháng thể biểu hiện trong tế bào chủ đó (xem thêm Shields, RL et al. (2002) J. Biol. Chem. 277:26733-26740). Công bố đơn PCT WO 99/54342 của Umana et al. mô tả các dòng tế bào được thao tác di truyền để biểu hiện các transferaza glycosyl biến đổi glycoprotein (ví dụ, P(l,4)-N-axetylglucosaminyltransferaza III (GnTIII)) sao cho các kháng thể được biểu hiện trong các dòng tế bào được thao tác di truyền thể hiện sự gia tăng cấu trúc GlcNac chia đôi dẫn đến tăng hoạt tính ADCC của các kháng thể (xem thêm Umana et al. (1999) Nat. Biotech. 17: 176-180). Ngoài ra, các gốc fucoza của kháng thể có thể được tách ra bằng cách sử dụng enzym fucosidaza. Ví dụ, fucosidaza α-L-fucosidaza loại bỏ gốc fucosyl khỏi kháng thể (Tarentino, AL et al. (1975) Biochem. 14:5516-23).

Một biến đổi khác của các kháng thể ở đây được dự tính theo sáng chế là pegyl hóa hoặc bổ sung các gốc hòa tan trong nước khác, điển hình là polyme, ví dụ, để tăng thời gian bán hủy. Ví dụ, kháng thể có thể được pegyl hóa để tăng thời gian bán hủy sinh học (ví dụ, huyết thanh) của kháng thể. Để pegyl hóa kháng thể, kháng thể hoặc mảnh của nó thường được phản ứng với polyetylen glycol (PEG), chẳng hạn như este phản ứng hoặc dẫn xuất aldehyde của PEG, trong các điều kiện mà một hoặc nhiều nhóm PEG được gắn vào kháng thể hoặc mảnh kháng thể. Tốt hơn là, quá trình pegyl hóa được thực hiện thông qua phản ứng acyl hóa hoặc phản ứng alkyl hóa với phân tử PEG phản ứng (hoặc polyme hòa tan trong nước có phản ứng tương tự). Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "polyetylen glycol" được dự định để bao gồm dạng PEG bất kỳ đã được sử dụng để tạo dẫn xuất cho các protein khác, chẳng hạn như mono (Ci-Cio) alkoxy- hoặc aryloxy-polyetylen glycol hoặc polyetylen glycol-maleimide. Theo các phương án nhất định, kháng thể được pegyl hóa là kháng thể được aglycosyl hóa. Các phương pháp

pegyl hóa protein đã được biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và có thể được áp dụng cho các kháng thể theo ít nhất một số phương án của sáng chế. Xem, ví dụ, EP 0 154 316 của Nishimura et al. và EP 0 401 384 của Ishikawa et al.

Phương pháp thao tác di truyền kháng thể

Theo các phương án nhất định, kháng thể chủ vận kháng VISTA theo sáng chế có các trình tự VH và VL có thể được sử dụng để tạo ra các kháng thể kháng VISTA mới, tương ứng, bằng cách biến đổi các trình tự VH và/hoặc VL, hoặc các vùng hằng định gắn vào đó. Do đó, theo một khía cạnh khác, theo ít nhất một số phương án của sáng chế, các đặc điểm cấu trúc của kháng thể kháng VISTA theo ít nhất một số phương án của sáng chế, được sử dụng để tạo ra các kháng thể kháng VISTA có liên quan về mặt cấu trúc giữ lại ít nhất một đặc tính chức năng của kháng thể theo ít nhất một số phương án của sáng chế, chẳng hạn như liên kết với VISTA ở người. Ví dụ, một hoặc nhiều vùng CDR của một kháng thể VISTA hoặc các đột biến của chúng có thể được kết hợp tái tổ hợp với các vùng khung đã biết và/hoặc các CDR khác để tạo ra các kháng thể kháng VISTA bổ sung, được xử lý công nghệ tái tổ hợp, theo ít nhất một số phương án của sáng chế, như đã thảo luận ở trên. Các loại sửa đổi khác bao gồm những loại được mô tả trong phần trước. Nguyên liệu ban đầu cho phương pháp kỹ thuật là một hoặc nhiều trình tự VH và/hoặc VL được đề cập ở đây, hoặc một hoặc nhiều vùng CDR của chúng. Để tạo ra kháng thể được thao tác thao tác di truyền, không cần thiết phải điều chế thực sự (tức là, biểu hiện dưới dạng protein) một kháng thể có một hoặc nhiều trình tự VH và/hoặc VL được đề cập ở đây, hoặc một hoặc nhiều vùng CDR của chúng. Thay vào đó, thông tin chứa trong các trình tự được sử dụng làm nguyên liệu ban đầu để tạo ra các trình tự "thế hệ thứ hai" bắt nguồn từ các trình tự ban đầu và sau đó các trình tự "thế hệ thứ hai" được điều chế và biểu hiện dưới dạng protein.

Các kỹ thuật sinh học phân tử tiêu chuẩn có thể được sử dụng để điều chế và biểu hiện trình tự kháng thể được thay đổi. Tốt hơn là, kháng thể kháng VISTA được mã hóa bởi các trình tự kháng thể thay đổi là kháng thể giữ lại một, một số hoặc tất cả các đặc tính chức năng của kháng thể kháng VISTA, tương ứng, được tạo ra bằng các phương pháp và với các trình tự được đề cập ở đây, mà các đặc tính chức năng bao gồm gắn kết

với kháng nguyên VISTA có mức KD cụ thể trở xuống và/hoặc điều hòa các phản ứng miễn dịch và/hoặc liên kết có chọn lọc với các tế bào đích mong muốn chẳng hạn như tế bào biểu hiện kháng nguyên VISTA.

Các đặc tính chức năng của kháng thể biến đổi có thể được đánh giá bằng cách sử dụng các xét nghiệm tiêu chuẩn hiện có trong lĩnh vực kỹ thuật này và/hoặc được mô tả ở đây. Theo các phương án nhất định về phương pháp xử lý kháng thể theo ít nhất một số phương án của sáng chế, các đột biến có thể được đưa vào một cách ngẫu nhiên hoặc chọn lọc dọc theo tất cả hoặc một phần của trình tự mã hóa kháng thể kháng VISTA và các kháng thể kháng VISTA biến đổi thu được có thể được sàng lọc để phát hiện hoạt tính liên kết và/hoặc các thuộc tính chức năng mong muốn khác.

Các phương pháp tương tác đã được mô tả trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, công bố đơn PCT WO 02/092780 của Short mô tả các phương pháp tạo và sàng lọc các đột biến kháng thể bằng cách sử dụng phương pháp gây đột biến bão hòa, lắp ráp sự nối tổng hợp hoặc kết hợp các phương pháp này. Ngoài ra, công bố đơn PCT WO 03/074679 của Lazar et al. mô tả các phương pháp sử dụng phương pháp sàng lọc điện toán để tối ưu hóa các đặc tính hóa lý của kháng thể.

Kháng thể mã hóa phân tử axit nucleic

Sáng chế còn đề cập đến axit nucleic mã hóa kháng thể kháng VISTA theo sáng chế, hoặc mảnh hoặc liên hợp của chúng. Các axit nucleic có thể có mặt trong toàn bộ tế bào, trong dịch ly giải tế bào, hoặc ở dạng tinh khiết một phần hoặc gần như tinh khiết. Axit nucleic được "phân lập" hoặc "làm cho về cơ bản là tinh khiết" khi được tinh chế khỏi các thành phần tế bào khác hoặc các chất gây ô nhiễm khác, ví dụ, axit nucleic hoặc protein khác của tế bào, bằng các kỹ thuật tiêu chuẩn, bao gồm xử lý bằng kiềm/SDS, tạo dải CsCl, sắc ký cột, agaroza điện di trên gel và các phương pháp khác đã biết rõ trong lĩnh vực này. Xem, F. Ausubel, et al., ed. (1987) *Current Protocols in Molecular Biology*, Greene Publishing and Wiley Interscience, New York. Axit nucleic theo ít nhất một số phương án của sáng chế có thể là, ví dụ, ADN hoặc ARN và có thể chứa hoặc không chứa các trình tự phức tạp. Theo một phương án được ưu tiên, axit nucleic là phân tử cADN.

Axit nucleic theo ít nhất một số phương án của sáng chế có thể thu được bằng cách sử dụng các kỹ thuật sinh học phân tử tiêu chuẩn. Đối với các kháng thể được biểu hiện bởi tế bào lai (ví dụ, tế bào lai được điều chế từ chuột biến đổi gen mang gen globulin miễn dịch của người như được mô tả thêm bên dưới), cADN mã hóa chuỗi nhẹ và chuỗi nặng của kháng thể do tế bào lai tạo ra có thể thu được bằng kỹ thuật khuếch đại PCR tiêu chuẩn hoặc kỹ thuật nhân bản cADN. Đối với các kháng thể thu được từ thư viện gen globulin miễn dịch (ví dụ, sử dụng kỹ thuật hiển thị thể thực khuẩn), axit nucleic mã hóa kháng thể có thể được phục hồi từ thư viện.

Sau khi thu được các đoạn ADN mã hóa các đoạn VH và VL, các mảnh ADN này có thể được thao tác thêm bằng các kỹ thuật ADN tái tổ hợp tiêu chuẩn, ví dụ để chuyển đổi các gen vùng biến đổi thành các gen chuỗi kháng thể có chiều dài đầy đủ, thành các gen mảnh Fab hoặc thành gen scFv. Trong các thao tác này, đoạn ADN mã hóa VL hoặc VH được liên kết chức năng với một mảnh ADN khác mã hóa protein khác, chẳng hạn như vùng hằng định của kháng thể hoặc trình tự liên kết linh hoạt. Như đã định nghĩa trước đây, "liên kết hoạt động" có nghĩa là hai đoạn ADN được nối với nhau sao cho các trình tự axit amin được mã hóa bởi hai mảnh ADN vẫn nằm trong khung.

ADN đã phân lập mã hóa vùng VH có thể được chuyển đổi thành gen chuỗi nặng có chiều dài đầy đủ bằng cách liên kết có hiệu quả ADN mã hóa VH với một phân tử ADN khác mã hóa vùng hằng định chuỗi nặng (CH1, CH2 và CH3). Các trình tự của gen vùng hằng định chuỗi nặng của người đã được biết trong lĩnh vực kỹ thuật này (xem ví dụ, Kabat, EA, el al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242) và các mảnh ADN bao gồm các vùng này có thể thu được bằng khuếch đại PCR tiêu chuẩn. Vùng cố định chuỗi nặng có thể là vùng hằng định IgGl, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgE, IgM hoặc IgD, nhưng tốt nhất là vùng hằng định IgGl, IgG2 hoặc IgG4. Đối với gen chuỗi nặng có mảnh Fab, ADN mã hóa VH có thể được liên kết chức năng với một phân tử ADN khác chỉ mã hóa vùng hằng định CH1 chuỗi nặng.

ADN được phân lập mã hóa vùng VL có thể được chuyển đổi thành gen chuỗi nhẹ có chiều dài đầy đủ (cũng như gen chuỗi nhẹ Fab) bằng cách liên kết có hiệu quả ADN mã hóa VL với một phân tử ADN khác mã hóa vùng cố định chuỗi nhẹ, CL-các trình tự của gen vùng hằng định chuỗi nhẹ ở người đã được biết trong lĩnh vực kỹ thuật này (xem ví dụ, Kabat, E. A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242) và các mảnh ADN bao gồm các vùng này có thể thu được bằng khuếch đại PCR tiêu chuẩn. Vùng cố định chuỗi nhẹ có thể là vùng hằng định kappa (κ) hoặc lambda (λ), nhưng tốt nhất là vùng hằng định κ.

Để tạo gen scFv, các đoạn ADN mã hóa VH và VL được liên kết hoạt động với mảnh khác mã hóa một trình tự liên kết linh hoạt, ví dụ, mã hóa trình tự axit amin (Gly4-Ser)3, sao cho các trình tự VH và VL có thể được biểu hiện dưới dạng protein chuỗi đơn liền kề, với các vùng VL và VH được nối với nhau bằng trình liên kết linh hoạt (xem ví dụ, Bird et al. (1988) Science 242:423-426; Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci., USA 85:5879-5883; McCafferty et al., (1990) Nature 348:552-554).

Sản xuất kháng thể đơn dòng kháng VISTA

Kháng thể đơn dòng (mAbs) kháng VISTA và các mảnh liên kết kháng nguyên theo sáng chế có thể được tạo ra bằng nhiều kỹ thuật khác nhau, bao gồm phương pháp kháng thể đơn dòng thông thường, ví dụ, kỹ thuật lai tế bào sinh dưỡng tiêu chuẩn của Kohler và Milstein (1975) *Nature* 256:495. Mặc dù các quy trình lai tế bào sinh dưỡng được ưu tiên, nhưng về nguyên tắc, các kỹ thuật khác để sản xuất kháng thể đơn dòng có thể được sử dụng, ví dụ, sự chuyển nạp virut hoặc tế bào lympho B gây ung thư.

Một hệ thống động vật được ưu tiên để chuẩn bị các tế bào lai là hệ thống chuột. Sản xuất tế bào lai ở chuột là một quy trình đã được thiết lập rất tốt. Các quy trình và kỹ thuật tạo miễn dịch để phân lập các tế bào lách đã được tạo miễn dịch để dung hợp đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các đối tác dung hợp (ví dụ, các tế bào u tủy ở chuột) và quy trình dung hợp cũng được biết đến. Các kháng thể khảm hoặc được nhân hóa theo sáng chế có thể được điều chế dựa trên trình tự của kháng thể đơn dòng ở chuột được điều chế như mô tả trên đây. ADN mã hóa các globulin miễn dịch chuỗi nặng và

nhẹ có thể thu được từ tế bào lai ở chuột được quan tâm và được thao tác di truyền để chứa các trình tự globulin miễn dịch không phải của chuột (ví dụ, ở người) bằng cách sử dụng các kỹ thuật sinh học phân tử tiêu chuẩn. Ví dụ, để tạo kháng thể khảm, các vùng biến đổi ở chuột có thể được liên kết với các vùng hằng định ở người bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này (xem ví dụ, bằng sáng chế Mỹ Số 4,816,567 của Cabilly et al.). Để tạo ra kháng thể được nhân hóa, các vùng CDR của chuột có thể được đưa vào khung của người bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này (xem ví dụ, bằng sáng chế Mỹ Số 5,225,539 cho Winter và bằng sáng chế Mỹ Số 5,530,101; 5,585,089; 5,693,762 và 6,180,370 cho Queen et al.).

Theo ít nhất một số phương án của sáng chế, các kháng thể này là các kháng thể đơn dòng ở người. Các kháng thể đơn dòng của người như vậy trực tiếp chống lại VISTA có thể được tạo ra bằng cách sử dụng chuột biến đổi gen hoặc chuyển nhiễm sắc thể mang các bộ phận của hệ thống miễn dịch của con người chứ không phải hệ thống của chuột. Những con chuột chuyển gen và chuyển nhiễm sắc thể này bao gồm những con chuột được gọi ở đây lần lượt là HuMAb Mouse™ và KM Mouse™, và được gọi chung ở đây là "chuột Ig ở người". HuMAb Mouse™ (Medarex Inc.) chứa locut nhỏ gen globulin miễn dịch ở người mã hóa các trình tự globulin miễn dịch chuỗi nhẹ của μ và γ và κ nặng chưa được sắp xếp ở người, cùng với các đột biến được hướng đích làm bất hoạt các locut chuỗi μ và κ nội sinh (xem ví dụ, Lonberg, et al. (1994) *Nature* 368(6474): 856-859). Theo đó, những con chuột có biểu hiện giảm IgM hoặc κ của chuột và để đáp ứng với việc tạo miễn dịch, các gen chuyển chuỗi nặng và chuỗi nhẹ ở người được đưa vào trải qua quá trình chuyển lớp và đột biến soma để tạo ra IgG κ đơn dòng ở người có ái lực cao (Lonberg, N. et al. (1994), ở trên; được xem xét trong Lonberg, N. (1994) *Handbook of Experimental Pharmacology* 113:49-101; Lonberg, N. và Huszar, D. (1995) Intern. Rev. Immunol. 13: 65-93, và Harding, F. và Lonberg, N. (1995) *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 764:536-546). Việc chuẩn bị và sử dụng HuMab Mouse ®, và các sửa đổi bộ gen được thực hiện bởi những con chuột như vậy, được mô tả thêm trong Taylor, L. et al. (1992) *Nucleic Acids Research* 20:6287-6295; Chen, J. et al. (1993) International

Immunology 5:647-656; Tuaillon et al. (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:3720-3724; Choi et al. (1993) *Nature Genetics* 4: 117-123; Chen, J. et al. (1993) EMBO J. 12: 821-830; Tuaillon et al. (1994) *J. Immunol.* 152:2912-2920; Taylor, L. et al. (1994) *International Immunology* 6:579-591; và Fishwild, D. et al. (1996) *Nature Biotechnology* 14: 845-851, nội dung của tất cả các tài liệu này được kết hợp cụ thể bằng cách tham chiếu toàn bộ. Xem thêm, bằng sáng chế Mỹ Số 5,545,806; 5,569,825; 5,625,126; 5,633,425; 5,789,650; 5,877,397; 5,661,016; 5,814,318; 5,874,299; và 5,770,429; tất cả cho Lonberg và Kay; bằng sáng chế Mỹ Số 5,545,807 cho Surani et al.; Công bố đơn PCT Số WO 92/03918, WO 93/12227, WO 94/25585, WO 97/13852, WO 98/24884 and WO 99/45962, tất cả cho Lonberg và Kay; và Công bố đơn PCT Số WO 01/14424 cho Korman et al.

Theo một phương án khác, các kháng thể của người theo ít nhất một số phương án của sáng chế có thể được tạo ra bằng cách sử dụng chuột mang các trình tự globulin miễn dịch của người trên gen chuyển và thể chuyển nhiễm sắc thể, như chuột mang gen chuyển chuỗi nặng của người và chuyển nhiễm sắc thể chuỗi nhẹ của người. Những con chuột như vậy, được gọi ở đây là "KM mice™", được mô tả chi tiết trong Công bố đơn PCT số WO 02/43478 cho Ishida et al.

Hơn nữa, các hệ động vật chuyển gen thay thế biểu hiện gen globulin miễn dịch của người hiện có trong lĩnh vực kỹ thuật này và có thể được sử dụng để tạo ra các kháng thể kháng VISTA theo ít nhất một số phương án của sáng chế. Ví dụ, có thể sử dụng một hệ thống chuyển gen thay thế được gọi là Xenomouse (Abgenix, Inc.); những con chuột như vậy được mô tả trong, ví dụ, bằng sáng chế Mỹ Số 5,939,598; 6,075,181; 6,114,598; 6, 150,584 và 6,162,963 cho Kucherlapati et al.

Ngoài ra, các hệ động vật chuyển nhiễm sắc thể thay thế biểu hiện gen globulin miễn dịch của người hiện có trong lĩnh vực kỹ thuật này và có thể được sử dụng để tạo ra các kháng thể kháng VISTA theo ít nhất một số phương án của sáng chế. Ví dụ, chuột mang cả thể nhiễm sắc thể chuyển chuỗi nặng ở người và thể nhiễm sắc thể chuyển chuỗi nhẹ ở người, được gọi là "chuột TC" có thể được sử dụng; những con chuột như vậy được mô tả trong Tomizuka et al. (2000) *Proc. Natl. Acad Sci. USA* 97:722-727.

Hơn nữa, bò mang nhiễm sắc thể chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của người đã được mô tả trong lĩnh vực kỹ thuật này (Kuroiwa et al. (2002) *Nature Biotechnology* 20:889-894) và có thể được sử dụng để tăng kháng thể kháng VISTA theo ít nhất một số phương án của sáng chế.

Các kháng thể đơn dòng của người theo ít nhất một số phương án của sáng chế cũng có thể được điều chế bằng phương pháp hiển thị thể thực khuẩn để sàng lọc các thư viện gen globulin miễn dịch ở người. Các phương pháp hiển thị thể thực khuẩn như vậy để phân lập các kháng thể ở người được nêu trong lĩnh vực kỹ thuật này. Xem ví dụ: Bằng sáng chế Mỹ Số 5,223,409; 5,403,484; và 5,571,698 cho Ladner et al.; bằng sáng chế Mỹ Số 5,427,908 và 5,580,717 cho Dower et al.; bằng sáng chế Mỹ Số 5,969,108 và 6,172,197 cho McCafferty et al.; và bằng sáng chế Mỹ Số 5,885,793; 6,521,404; 6,544,731; 6,555,313; 6,582,915 và 6,593,081 cho Griffiths et al.

Các kháng thể đơn dòng ở người theo ít nhất một số phương án của sáng chế cũng có thể được điều chế bằng cách sử dụng chuột SCID trong đó các tế bào miễn dịch của người đã được phục hồi sao cho phản ứng kháng thể của người có thể được tạo ra khi tạo miễn dịch. Ví dụ, những con chuột như vậy được mô tả trong bằng sáng chế Mỹ Số 5,476,996 và 5,698,767 cho Wilson et al.

Tạo miễn dịch cho chuột có Ig ở người

Theo một số phương án, chuột có Ig của người được sử dụng để tăng kháng thể kháng VISTA ở người theo sáng chế, ví dụ, bằng cách tạo miễn dịch cho những con chuột này bằng chế phẩm kháng nguyên VISTA được tinh chế hoặc làm giàu và/hoặc VISTA tái tổ hợp, hoặc protein dung hợp VISTA, như được mô tả bởi Lonberg , N. et al. (1994) *Nature* 368(6474): 856-859; Fishwild, D. et al. (1996) *Nature Biotechnology* 14: 845-851; và Công bố đơn PCT WO 98/24884 và WO 01/14424. Tốt hơn là, những con chuột sẽ được 6-16 tuần tuổi khi tiêm truyền lần thứ nhất. Ví dụ, một chế phẩm tinh chế hoặc tái tổ hợp (liều dao động từ 0,5 đến 500 μg) kháng nguyên VISTA có thể được sử dụng để tạo miễn dịch cho chuột có Ig ở người trong màng bụng.

Nói chung, chuột biến đổi gen phản ứng khi ban đầu được tiêm chủng trong phúc mạc (IP) với kháng nguyên trong chất bổ trợ của Freund hoàn chỉnh, sau đó là các lần tiêm chủng IP mỗi tuần (tối đa là 6) với kháng nguyên trong chất bổ trợ của Freund không hoàn chỉnh. Tuy nhiên, các chất bổ trợ khác ngoài Freund cũng có hiệu quả. Ngoài ra, toàn bộ tế bào khi không có chất bổ trợ được phát hiện là có khả năng sinh miễn dịch cao. Phản ứng miễn dịch có thể được theo dõi trong suốt quy trình tiêm chủng với các mẫu huyết tương thu được từ máu sau ổ mắt. Huyết tương có thể được sàng lọc bằng ELISA (như được mô tả bên dưới) và những con chuột có đủ độ chuẩn globulin miễn dịch của người kháng VISTA có thể được sử dụng để dung hợp. Chuột có thể được tiêm tĩnh mạch với kháng nguyên 3 ngày trước khi làm chết và cắt bỏ lá lách. Dự kiến có thể cần thực hiện 2-3 lần tiêm cho mỗi lần tạo miễn dịch. Từ 6 đến 24 con chuột thường được tạo miễn dịch cho mỗi kháng nguyên. Thông thường cả hai chủng HCo7 và HCol2 đều được sử dụng. Ngoài ra, cả hai gen chuyển HCo7 và HCol2 có thể được lai tạo với nhau vào một con chuột duy nhất có hai gen chuyển chuỗi nặng khác nhau ở người (HCo7/HCo 12). Ngoài ra và thêm vào đó, có thể sử dụng chủng KM Mouse™. Theo một phương án ví dụ, những con chuột này sẽ được thao tác di truyền để tạo ra các kháng thể IgG2 ở người một cách chọn lọc.

Tạo ra các tế bào lai hybridoma sản xuất các kháng thể đơn dòng ở người

Theo các phương án nhất định, các tế bào lai hybridoma sản xuất kháng thể đơn dòng kháng VISTA ở người theo sáng chế có thể được tạo ra bằng cách sử dụng tế bào lách và/hoặc tế bào hạch bạch huyết từ chuột đã được chủng ngừa có thể được phân lập và dung hợp với dòng tế bào bất tử thích hợp, chẳng hạn như dòng tế bào u tủy ở chuột. Các tế bào lai thu được có thể được sàng lọc để sản xuất kháng thể đặc hiệu với kháng nguyên. Ví dụ, huyền phù tế bào đơn lẻ của tế bào lympho ở lách từ chuột đã được tạo miễn dịch có thể được dung hợp với 1/6 số lượng tế bào u tủy chuột không tiết P3X63-Ag8.653 (ATCC, CRL 1580) với 50% PEG. Các tế bào được phủ ở kích thước xấp xỉ 2X105 trong tấm microtiter đáy phẳng, sau đó ủ hai tuần trong môi trường chọn lọc chứa 20% Huyết thanh nhân bản của thai nhi, 18% môi trường được điều hòa "653", 5% origen (IGEN), 4 mM L-glutamin, 1 mM natri pyruvat, 5 mM HEPES, 0,055 mM 2-

mercaptoetanol, penicillin 50 đơn vị/ml, streptomycin 50 mg/ml, gentamycin 50 mg/ml và IX HAT (Sigma; HAT được thêm vào 24 giờ sau khi dung hợp). Sau khoảng hai tuần, các tế bào có thể được nuôi cấy trong môi trường trong đó HAT được thay thế bằng HT. Sau đó, các giếng riêng lẻ có thể được sàng lọc bằng ELISA để tìm kháng thể IgM và IgG đơn dòng ở người. Khi sự phát triển của tế bào lai trên diện rộng xảy ra, môi trường có thể được quan sát thường sau 10-14 ngày. Các tế bào lai hybridoma tiết kháng thể có thể được thay thế, sàng lọc lại và nếu vẫn dương tính với IgG ở người, thì các kháng thể đơn dòng có thể được tạo dòng phụ ít nhất hai lần bằng cách hạn chế pha loãng. Các dòng phụ ổn định sau đó có thể được nuôi cấy trong ống nghiệm để tạo ra một lượng nhỏ kháng thể trong môi trường nuôi cấy mô để mô tả đặc tính.

Để tinh chế các kháng thể đơn dòng của người, các tế bào lai được chọn có thể được nuôi cấy trong các bình xoay tròn hai lít để tinh chế kháng thể đơn dòng. Chất nổi trên bề mặt có thể được lọc và cô đặc trước khi sắc ký ái lực với protein A-Sepharose (Pharmacia, Piscataway, NJ). IgG rửa giải có thể được kiểm tra bằng điện di trên gel và sắc ký lỏng hiệu năng cao để đảm bảo độ tinh khiết. Dung dịch đệm có thể được trao đổi thành PBS, và nồng độ có thể được xác định bằng OD280 sử dụng hệ số tắt 1,43. Các kháng thể đơn dòng có thể được chia nhỏ và bảo quản ở -80°C.

Tạo ra tế bào transfectoma sản xuất kháng thể đơn dòng

Theo các phương án nhất định, kháng thể kháng VISTA theo sáng chế có thể được tạo ra trong tế bào transfectoma là tế bào chủ bằng cách sử dụng, ví dụ, sự kết hợp của kỹ thuật ADN tái tổ hợp và phương pháp chuyển gen như đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này (ví dụ, Morrison, S. (1985) *Science* 229: 1202). Ví dụ, để biểu hiện các kháng thể hoặc các mảnh kháng thể của chúng, các ADN mã hóa một phần hoặc toàn bộ chuỗi nhẹ và nặng có thể thu được bằng các kỹ thuật sinh học phân tử tiêu chuẩn (ví dụ, khuếch đại PCR hoặc nhân bản cADN bằng cách sử dụng tế bào lai biểu hiện kháng thể quan tâm) và các ADN có thể được chèn vào các vectơ biểu hiện sao cho các gen này được liên kết hoạt động với các trình tự kiểm soát phiên mã và dịch mã. Trong ngữ cảnh này, thuật ngữ "được liên kết hoạt động" có nghĩa là gen kháng thể được nối vào một vật trung gian sao cho các trình tự kiểm soát phiên mã và dịch mã trong vectơ phục

vụ chức năng dự kiến của chúng là điều hòa sự phiên mã và dịch mã của gen kháng thể. Vectơ biểu hiện và trình tự đối chứng biểu hiện được chọn để tương thích với tế bào chủ biểu hiện được sử dụng. Gen chuỗi nhẹ của kháng thể và gen chuỗi nặng của kháng thể có thể được chèn vào vectơ riêng biệt, hoặc điển hình hơn là cả hai gen được chèn vào cùng một vectơ biểu hiện. Các gen kháng thể được chèn vào vectơ biểu hiện bằng các phương pháp tiêu chuẩn (ví dụ, nối các vị trí hạn chế bổ sung trên đoạn gen kháng thể và vectơ, hoặc nối đầu cắt bằng nếu không có vị trí giới hạn nào). Các vùng biến đổi chuỗi nhẹ và chuỗi nặng của các kháng thể được mô tả ở đây có thể được sử dụng để tạo ra các gen kháng thể có chiều dài đầy đủ của bất kỳ isotype kháng thể nào bằng cách chèn chúng vào các vectơ biểu hiện đã mã hóa các vùng hằng định chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của kiểu mẫu mong muốn sao cho phân đoạn V_H được liên kết hoạt động với các phân đoạn C_H trong vectơ và phân đoạn V_L được liên kết hoạt động với phân đoạn C_L trong vectơ. Ngoài ra hoặc theo cách khác, vectơ biểu hiện tái tổ hợp có thể mã hóa peptit tín hiệu tạo điều kiện cho việc tiết chuỗi kháng thể từ tế bào chủ. Gen chuỗi kháng thể có thể được sao chép vào vectơ sao cho peptit tín hiệu được liên kết trong khung với đầu amino của gen chuỗi kháng thể. Peptit tín hiệu có thể là peptit tín hiệu globulin miễn dịch hoặc peptit tín hiệu khác loại (nghĩa là peptit tín hiệu từ protein không phải globulin miễn dịch).

Đặc điểm của kháng thể liên kết với kháng nguyên

Theo các phương án nhất định, tính đặc hiệu liên kết của kháng thể chủ vận kháng VISTA theo sáng chế được xác định bằng các kỹ thuật xét nghiệm liên kết kháng thể đã biết như ELISA. Trong ELISA ví dụ, các tấm microtiter được phủ một kháng nguyên tinh khiết, ở đây là VISTA ở mức 0,25µg/ml trong PBS, và sau đó được chặn bằng albumin huyết thanh bò 5% trong PBS. Pha loãng kháng thể (ví dụ, pha loãng huyết tương từ những con chuột đã được tạo miễn dịch) được thêm vào từng giếng và ủ trong 1-2 giờ ở 37 °C. Các đĩa này được rửa bằng PBS/Tween và sau đó được ủ với thuốc thử thứ cấp (ví dụ, đối với kháng thể của người, thuốc thử đa dòng đặc hiệu IgG Fc của dê kháng người) được kết hợp với phosphataza kiềm trong 1 giờ ở 37°C. Sau khi rửa, các tấm được phát triển với chất nền pNPP (1 mg/ml) và được phân tích ở OD là 405-650.

Tốt hơn là, những con chuột phát triển các độ chuẩn cao nhất sẽ được sử dụng để dung hợp.

Xét nghiệm ELISA như mô tả ở trên cũng có thể được sử dụng để sàng lọc các tế bào lai hybridoma cho thấy phản ứng dương tính với chất gây miễn dịch VISTA. Các tế bào lai hybridoma liên kết với ái lực cao với VISTA được tạo dòng con và mô tả đặc điểm thêm. Có thể chọn một bản sao từ mỗi tế bào lai hybridoma, giữ lại khả năng phản ứng của các tế bào gốc (bằng ELISA), để tạo ngân hàng tế bào 5-10 lọ được bảo quản ở -140 °C và để tinh chế kháng thể.

Để tinh chế các kháng thể kháng VISTA, các tế bào lai được chọn có thể được nuôi cấy trong các bình xoay tròn hai lít để tinh chế kháng thể đơn dòng. Chất nổi trên bề mặt có thể được lọc và cô đặc trước khi sắc ký ái lực với protein A-Sepharose (Pharmacia, Piscataway, NJ). IgG rửa giải có thể được kiểm tra bằng điện di trên gel và sắc ký lỏng hiệu năng cao để đảm bảo độ tinh khiết. Dung dịch đệm có thể được trao đổi thành PBS, và nồng độ có thể được xác định bằng OD280 sử dụng hệ số tắt 1,43. Các kháng thể đơn dòng có thể được chia nhỏ và bảo quản ở -80°C.

Để xác định xem các kháng thể đơn dòng kháng VISTA đã chọn có liên kết với các quyết định kháng nguyên duy nhất hay không, mỗi kháng thể có thể được đánh dấu biotin bằng cách sử dụng các thuốc thử có bán trên thị trường (Pierce, Rockford, Il.). Các nghiên cứu cạnh tranh sử dụng kháng thể đơn dòng không đánh dấu và kháng thể đơn dòng đánh dấu biotin có thể được thực hiện bằng cách sử dụng tấm ELISA phủ VISTA như mô tả ở trên. Liên kết mAb đánh dấu biotin có thể được phát hiện bằng đầu dò phosphataza strep-avidin-kiềm.

Để xác định kiểu mẫu của các kháng thể tinh khiết, ELISA kiểu mẫu có thể được thực hiện bằng cách sử dụng thuốc thử dành riêng cho các kháng thể của một kiểu mẫu cụ thể, ví dụ, của IgG2. Ví dụ, để xác định kiểu mẫu của kháng thể đơn dòng của người, các giếng của đĩa microtiter có thể được phủ ^g/ml kháng globulin miễn dịch ở người qua đêm ở 4°C. Sau khi ngăn chặn bằng 1% BSA, các tấm này được phản ứng với 1 mug /ml hoặc ít hơn kháng thể đơn dòng thử nghiệm hoặc đối chứng isotype tinh khiết, ở nhiệt độ môi trường trong một đến hai giờ. Sau đó, các giếng này có thể được phản

ứng với đầu dò liên hợp với phosphataza kiềm đặc hiệu IgG1 ở người hoặc IgM ở người. Các tấm được phát triển và phân tích như mô tả ở trên.

Các IgG kháng VISTA ở người có thể được thử nghiệm thêm về khả năng phản ứng với kháng nguyên VISTA tương ứng bằng phương pháp Western blot. Tóm lại, kháng nguyên VISTA có thể được điều chế và được điện di trên gel natri dodecyl sulfat polyacrylamit. Sau khi điện di, các kháng nguyên được phân tách được chuyển đến màng nitroxeluloza, được chặn bằng huyết thanh bào thai 10% và được tạo đầu dò với các kháng thể đơn dòng cần thử nghiệm. Liên kết IgG ở người có thể được phát hiện bằng cách sử dụng phosphataza kiềm kháng IgG ở người và được phát triển với các viên cơ chất BCIP/NBT (Sigma Chem. Co., St. Louis, Mo.).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến các liên hợp thuốc-kháng thể (ADC), bao gồm kháng thể (hoặc mảnh kháng thể như mảnh biến đổi chuỗi đơn (scFv) được liên kết với thuốc có tải (thường gây độc tế bào). Kháng thể làm cho ADC liên kết với các tế bào ung thư đích. Thường thì ADC sau đó được tế bào tiếp nhận và thuốc được giải phóng vào tế bào. Bởi vì sự hướng đích, các tác dụng phụ thấp hơn và mang lại khoảng điều trị rộng hơn. Các chất liên kết ưa nước (ví dụ PEG4Mal) giúp ngăn chặn việc bơm thuốc ra khỏi các tế bào ung thư kháng thuốc thông qua các chất vận chuyển MDR (đa kháng thuốc).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế mô tả các thể tiếp hợp miễn dịch bao gồm kháng thể kháng VISTA, hoặc mảnh của nó, được tiếp hợp với tác nhân trị liệu, như độc tố tế bào, thuốc (ví dụ, chất ức chế miễn dịch) hoặc độc tố phóng xạ. Các thể liên hợp như vậy được đề cập ở đây là "các thể liên hợp miễn dịch". Các chất liên hợp miễn dịch bao gồm một hoặc nhiều độc tố tế bào được gọi là "độc tố miễn dịch". Độc tố tế bào hoặc tác nhân gây độc tế bào bao gồm bất kỳ tác nhân nào gây bất lợi cho (ví dụ, tiêu diệt) tế bào. Các ví dụ bao gồm Taxol, cytochalasin B, gramicidin D, ethidium bromit, emetin, mitomycin, etoposit, teniposit, vincristin, vinblastin, colchicin, doxorubicin, daunorubicin, dihydroxy anthracin dion, mitoxantron, mithramycin, actinomycin D, 1-dehydrotestosteron, glucocorticoit, procain, tetracain, lidocain, propranolol, và puromycin và các chất tương tự hoặc chất tương đồng của chúng. Các chất điều trị cũng

bao gồm, ví dụ, chất chống chuyển hóa (ví dụ, methotrexat, 6-mercaptopurin, 6-thioguanin, cytarabin, 5-flouraxil decarbazine), chất alkyl hóa (ví dụ, mechlorethamin, thiotepa chlorambucil, melphalan, carmustin (BSNU) và lomustin (CCNU)), cyclophosphamide, busulfan, dibromomanitol, streptozotocin, mitomycin C, và cis-diclodiamin platinum (II) (DDP) cisplatin), anthracyclin (ví dụ, daunorubicin (trước đây là daunomycin) và doxorubicin), kháng sinh (ví dụ, dactinomycin (trước đây là actinomycin), bleomycin, mithramycin và anthramycin (AMC)), và các chất chống phân bào (ví dụ, vincristin và vinblastin).

Các ví dụ khác về độc tố tế bào trị liệu có thể được kết hợp với kháng thể theo ít nhất một số phương án của sáng chế bao gồm duocarmycin, calicheamicin, maytansine và auristatin, và các dẫn xuất của chúng. Một ví dụ về liên hợp kháng thể calicheamicin có sẵn trên thị trường (Mylotarg™ Wyeth).

Độc tố tế bào có thể được kết hợp với kháng thể theo ít nhất một số phương án của sáng chế bằng cách sử dụng công nghệ trình tự liên kết có sẵn trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ về các loại trình tự liên kết đã được sử dụng để liên hợp độc tố tế bào với kháng thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, hydrazon, thioete, este, disulfua và trình tự liên kết chứa peptit. Có thể chọn trình tự liên kết, ví dụ, dễ bị phân cắt bởi độ pH thấp trong khoang lysosomal hoặc dễ bị phân cắt bởi proteaza, chẳng hạn như proteaza được ưu tiên biểu hiện trong mô khối u như cathepsin (ví dụ, cathepsin B, C, D). Để thảo luận thêm về các loại độc tố tế bào, chất liên kết và phương pháp kết hợp tác nhân trị liệu với kháng thể, xem thêm Saito, G. et al. (2003) *Adv. Drug Deliv. Rev.* 55: 199-215; Trail, P. A. et al. (2003) *Cancer Immunol. Immunother.* 52:328-337; Payne, G. (2003) *Cancer Cell* 3:207-212; Allen, T. M. (2002) *Nat. Rev. Cancer* 2:750-763; Pastan, I. và Kreitman, R. J. (2002) *Curr. Opin. Investig.* Drugs 3: 1089-1091; Senter, P. D. và Springer, C. J. (2001) *Adv. Drug Deliv. Rev.* 53:247-264.

Các kháng thể theo sáng chế cũng có thể được tiếp hợp với đồng vị phóng xạ để tạo ra dược chất phóng xạ gây độc tế bào, còn được gọi là chất tiếp hợp miễn dịch phóng xạ. Ví dụ về các đồng vị phóng xạ có thể được kết hợp với các kháng thể để sử dụng trong chẩn đoán hoặc điều trị bao gồm, nhưng không giới hạn ở, iốt 131, indi 111, yttri

90 và luteti 177. Các phương pháp điều chế thể tiếp hợp miễn dịch phóng xạ đã được thiết lập trong lĩnh vực kỹ thuật này. Liên hợp miễn dịch phóng xạ có sẵn trên thị trường, bao gồm Zevalin® (BiogenlDEC) và Bexxar®. (Corixa Pharmaceuticals), và các phương pháp tương tự có thể được sử dụng để điều chế chất tiếp hợp miễn dịch phóng xạ bằng cách sử dụng các kháng thể theo ít nhất một số phương án của sáng chế.

Các kháng thể chủ vận kháng VISTA ở người và các thể liên hợp chứa theo ít nhất một số phương án của sáng chế có thể được sử dụng để thay đổi phản ứng sinh học nhất định, và gốc thuốc không được hiểu là chỉ giới hạn ở các tác nhân trị liệu hóa học cổ điển. Ví dụ, gốc thuốc có thể là protein hoặc polypeptit có hoạt tính sinh học mong muốn. Các protein như vậy có thể bao gồm, ví dụ, độc tố có hoạt tính enzym, hoặc mảnh có hoạt tính của chúng, như abrin, ricin A, ngoại độc tố pseudomonas, hoặc độc tố bạch hầu; một loại protein như yếu tố hoại tử khối u hoặc interferon-γ; hoặc, các chất điều chỉnh phản ứng sinh học, chẳng hạn như, ví dụ, lymphokine, interleukin-1 ("IL-1"), interleukin-2 ("IL-2"), interleukin-6 ("IL-6"), kích thích khuẩn lạc đại thực bào bạch cầu hạt ("GM-CSF"), yếu tố kích thích khuẩn lạc bạch cầu hạt ("G-CSF") hoặc các yếu tố tăng trưởng khác.

Các kỹ thuật kết hợp nhóm trị liệu như vậy với kháng thể đã được biết rõ, ví dụ, xem Arnon et al., "Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy", trong *Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy*, Reisfeld et al. (eds.), pp. 243-56 (Alan R. Liss, Inc. 1985); Hellstrom et al., "Antibodies For Drug Delivery", trong *Controlled Drug Delivery* (2nd Ed.), Robinson et al. (eds.), pp. 623-53 (Marcel Dekker, Inc. 1987); Thorpe, "Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review", trong *Monoclonal Antibodies '84: Biological And Clinical Applications*, Pinchera et al. (eds.), pp. 475-506 (1985); "Analysis, Results, And Future Prospective Of The Therapeutic Use Of Radiolabeled Antibody In Cancer Therapy", trong *Monoclonal Antibodies For Cancer Detection And Therapy*, Baldwin et al. (eds.), pp. 303-16 (Academic Press 1985), và Thorpe et al., "The Preparation And Cytotoxic Properties Of Antibody-Toxin Conjugates", *Immunol. Rev.*, 62: 119-58 (1982).

Phân tử đặc hiệu kép

Theo ít nhất một số phương án, sáng chế cũng bao gồm các kháng thể chủ vận kháng VISTA đa đặc hiệu. Kháng thể đa đặc hiệu là kháng thể đơn dòng có độ đặc hiệu gắn kết với ít nhất hai vị trí khác nhau. Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến các phân tử đặc hiệu kép bao gồm kháng thể kháng VISTA, hoặc mảnh của nó, theo ít nhất một số phương án của sáng chế. Kháng thể theo ít nhất một số phương án của sáng chế, hoặc các phần liên kết kháng nguyên của nó, có thể được tạo dẫn xuất hoặc liên kết với một phân tử chức năng khác, ví dụ, peptit hoặc protein khác (ví dụ, kháng thể khác hoặc phối tử cho thụ thể) để tạo ra phân tử đặc hiệu kép liên kết với ít nhất hai vị trí liên kết hoặc phân tử đích khác nhau. Trên thực tế, kháng thể theo ít nhất một số phương án của sáng chế có thể được tạo dẫn xuất hoặc liên kết với nhiều hơn một phân tử chức năng khác để tạo ra các phân tử đa đặc hiệu liên kết với nhiều hơn hai vị trí liên kết và/hoặc phân tử đích khác nhau; các phân tử đa đặc hiệu như vậy cũng được dự định sẽ được bao gồm trong thuật ngữ "phân tử đặc hiệu kép" như được sử dụng trong bản mô tả này. Để tạo ra phân tử đặc hiệu kép theo ít nhất một số phương án của sáng chế, kháng thể có thể được liên kết về mặt chức năng (ví dụ, bằng cách ghép nối hóa học, dung hợp di truyền, liên kết không cộng hóa trị hoặc cách khác) với một hoặc nhiều phân tử liên kết khác, như kháng thể khác, mảnh kháng thể, peptit hoặc mô phỏng liên kết, sao cho tạo ra phân tử đặc hiệu kép. Theo các phương án nhất định, một trong số các đặc tính liên kết của các kháng thể đặc hiệu kép là dành cho VISTA và đặc tính còn lại là dành cho kháng nguyên bất kỳ khác. Theo các phương án nhất định, các kháng thể đặc hiệu kép có thể liên kết với hai vị trí quyết định kháng nguyên khác nhau của VISTA. Các kháng thể đặc hiệu kép cũng có thể được sử dụng để đưa các chất gây độc tế bào đến các tế bào biểu hiện VISTA này. Các kháng thể đặc hiệu kép có thể được điều chế ở dạng kháng thể hoặc mảnh kháng thể có chiều dài đầy đủ.

Kháng thể đặc hiệu kép theo ít nhất một số phương án của sáng chế là kháng thể có thể liên kết đồng thời với hai đích có cấu trúc khác nhau. Các kháng thể đặc hiệu kép (bsAb) và các mảnh kháng thể đặc hiệu kép (bsFab) theo ít nhất một số phương án của sáng chế có ít nhất một nhánh liên kết đặc hiệu với kháng nguyên tế bào B hoặc quyết

định kháng nguyên và ít nhất một nhánh khác liên kết đặc hiệu với thể liên hợp có thể hướng đích.

Theo ít nhất một số phương án, sáng chế cũng bao gồm protein kháng thể dung hợp, là phân tử liên kết kháng nguyên được tạo ra theo phương pháp tái tổ hợp trong đó hai hoặc nhiều kháng thể chuỗi đơn hoặc phân đoạn mảnh kháng thể khác nhau có cùng tính đặc hiệu hoặc khác nhau được liên kết với nhau. Có thể tạo ra nhiều loại protein kháng thể dung hợp đặc hiệu kép bằng kỹ thuật phân tử. Ở một dạng, protein kháng thể dung hợp đặc hiệu kép là hóa trị một, bao gồm, ví dụ, protein được gửi với một vị trí liên kết duy nhất cho một kháng nguyên và mảnh Fab có một vị trí liên kết duy nhất cho kháng nguyên thứ hai. Ở dạng khác, protein kháng thể dung hợp đặc hiệu kép là hóa trị hai, bao gồm, ví dụ, IgG có hai vị trí liên kết đối với một kháng nguyên và hai scFv có hai vị trí gắn kết đối với kháng nguyên thứ hai.

Sáng chế còn đề cập đến các kháng thể được thao tác di truyền có ba vị trí liên kết kháng nguyên có chức năng trở lên, bao gồm "kháng thể bạch tuộc" (xem, ví dụ US 2006/0025576A1) và kháng thể "FAb tác động kép" hoặc "DAF" bao gồm vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết với VISTA cũng như một kháng nguyên khác, khác (xem ví dụ US 2008/0069820). Theo đó, sáng chế bao gồm các phân tử đặc hiệu kép bao gồm ít nhất một tính đặc hiệu gắn kết thứ nhất cho VISTA và tính đặc hiệu liên kết thứ hai cho quyết định kháng nguyên đích thứ hai. Theo ít nhất một số phương án của sáng chế, quyết định kháng nguyên đích thứ hai là thụ thể Fc, ví dụ, FcyRI ở người (CD64) hoặc thụ thể FcαR ở người (CD89). Do đó, sáng chế bao gồm các phân tử đặc hiệu kép có khả năng liên kết với cả tế bào phản ứng với kích thích biểu hiện FcyR, FcαR hoặc FcsR (ví dụ, bạch cầu đơn nhân, đại thực bào hoặc tế bào đa nhân (PMN)), và tương ứng với các tế bào đích biểu hiện VISTA. Các phân tử đặc hiệu kép này hướng đích các tế bào biểu hiện VISTA đến tế bào phản ứng với kích thích và kích hoạt các hoạt tính của tế bào phản ứng với kích thích qua trung gian thụ thể Fc, chẳng hạn như quá trình thực bào của tế bào biểu hiện VISTA, gây độc tế bào được điều tiết bởi tế bào phụ thuộc kháng thể (ADCC), giải phóng cytokin hoặc tạo ra anion superoxide.

Theo ít nhất một số phương án của sáng chế trong đó phân tử đặc hiệu kép là đa đặc hiệu, phân tử này có thể còn bao gồm tính đặc hiệu liên kết thứ ba, ngoài tính đặc hiệu liên kết kháng Fc. Theo một phương án, tính đặc hiệu gắn kết thứ ba là phần yếu tố chống tăng cường (EF), ví dụ, phân tử liên kết với protein bề mặt tham gia vào hoạt động gây độc tế bào và do đó làm tăng phản ứng miễn dịch chống lại tế bào đích.

"Phần yếu tố chống tăng cường" có thể là kháng thể, mảnh kháng thể chức năng hoặc phối tử liên kết với một phân tử nhất định, ví dụ, kháng nguyên hoặc thụ thể, và do đó dẫn đến tăng tác dụng của các yếu tố quyết định liên kết đối với Fc thụ thể hoặc kháng nguyên tế bào đích. "Phần yếu tố chống tăng cường" có thể liên kết với thụ thể Fc hoặc kháng nguyên tế bào đích. Ngoài ra, phần yếu tố chống tăng cường có thể liên kết với một thực thể khác với thực thể mà các đặc tính liên kết thứ nhất và thứ hai liên kết với. Ví dụ, phần yếu tố chống tăng cường có thể liên kết tế bào T gây độc tế bào (ví dụ, thông qua CD2, CD3, CD8, CD28, CD4, CD40, ICAM-1 hoặc tế bào miễn dịch khác dẫn đến tăng phản ứng miễn dịch chống lại tế bào đích).

Theo ít nhất một số phương án của sáng chế, các phân tử đặc hiệu kép bao gồm tính đặc hiệu liên kết kết ít nhất một kháng thể, hoặc mảnh kháng thể của nó, bao gồm, ví dụ, Fab, Fab', F(ab')2, Fv, hoặc chuỗi đơn Fv. Kháng thể này cũng có thể là dime chuỗi nhẹ hoặc chuỗi nặng, hoặc bất kỳ mảnh tối thiểu nào của chúng như Fv hoặc cấu trúc chuỗi đơn như được mô tả trong Ladner et al. Bằng sáng chế Mỹ Số 4,946,778, nội dung của nó được kết hợp rõ ràng bằng cách viện dẫn.

Theo một phương án, tính đặc hiệu liên kết đối với thụ thể Fcγ được cung cấp bởi kháng thể đơn dòng, khả năng liên kết của kháng thể này không bị globulin miễn dịch G (IgG) ở người ngăn chặn. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "thụ thể IgG" đề cập đến gen bất kỳ trong số tám gen chuỗi γ nằm trên nhiễm sắc thể 1. Những gen này mã hóa tổng cộng 12 đồng phân thụ thể xuyên màng hoặc thụ thể hòa tan được nhóm thành ba lớp thụ thể Fcγ: FcγRI (CD64), FcγRII(CD32) và FcγRIII (CD16). Theo một phương án được ưu tiên, thụ thể Fcγ là FcγRI ái lực cao ở người. FcγRI ở người là một phân tử 72 kDa, cho thấy ái lực cao đối với IgG monome. Việc sản xuất và mô tả đặc điểm của một số kháng thể đơn dòng kháng Fcγ được ưu tiên được mô tả bởi Fanger et

al. trong Công bố đơn PCT WO 88/00052 và trong bằng sáng chế Mỹ Số 4,954,617, các chỉ dẫn được kết hợp đầy đủ bằng cách tham chiếu trong bản mô tả này. Các kháng thể này liên kết với quyết định kháng nguyên của FcγRI, FcγRII hoặc FcγRIII tại một vị trí khác với vị trí liên kết Fey của thụ thể và do đó, sự liên kết của chúng không được ngăn chặn đáng kể bởi các mức sinh lý của IgG. Các kháng thể kháng FcyRI đã biết bao gồm mAb 22, mAb 32, mAb 44, mAb 62 và mAb 197. Tế bào lai sản xuất mAb 32 hiện có trong Bộ sưu tập môi trường nuôi cấy kiểu Mỹ, Số truy nhập ATCC HB9469. Theo các phương án khác, kháng thể kháng thụ thể kháng Fcγ là dạng nhân hóa của kháng thể đơn dòng 22 (H22). Quá trình sản xuất và mô tả đặc điểm của kháng thể H22 được mô tả trong Graziano, RF et al. (1995) *J. Immunol.* 155 (10): 4996-5002 và Công bố đơn PCT WO 94/10332. Dòng tế bào sản xuất kháng thể H22 được ký gửi tại Bộ sưu tập môi trường nuôi cấy kiểu Mỹ dưới tên gọi HA022CLI và có số truy nhập CRL 11177.

Theo các phương án khác nữa, tính đặc hiệu gắn kết đối với thụ thể Fc được cung cấp bởi kháng thể mà liên kết với thụ thể IgA ở người, ví dụ, thụ thể Fc-α (Fc αRI(CD89)), tốt hơn là sự lkieen kết của nó không được ngăn chặn bởi Globulin miễn dịch A (IgA) ở người. Thuật ngữ "thụ thể IgA" nhằm bao gồm sản phẩm gen của một gen a (FcαRI) nằm trên nhiễm sắc thể 19. Gen này được biết là mã hóa một số dạng đồng phân xuyên màng được ghép xen kẽ từ 55 đến 10 kDa. FcαRI (CD89) được biểu hiện chủ yếu trên bạch cầu đơn nhân/đại thực bào, bạch cầu ái toan và bạch cầu hạt trung tính, nhưng không biểu hiện trên quần thể tế bào không có phản ứng với kích thích. Fc αRI có ái lực trung bình (Khoảng $5X10^{-7}$ M^{-1}) đối với cả IgA1 và IgA2, ái lực này tăng lên khi tiếp xúc với các cytokin như G-CSF hoặc GM-CSF (Morton, HC et al. (1996) *Critical Reviews in Immunology* 16:423-440). Bốn kháng thể đơn dòng đặc hiệu với FcαRI, được xác định là A3, A59, A62 và A77, mà liên kết với FcαRI bên ngoài vùng liên kết phối tử IgA, đã được mô tả (Monteiro, RC et al. (1992) *J. Immunol.* 148: 1764).

Trong khi các kháng thể đơn dòng ở người được ưu tiên hơn, thì các kháng thể khác có thể được sử dụng trong các phân tử đặc hiệu kép theo ít nhất một số phương án của sáng chế là các kháng thể đơn dòng ở chuột, khảm và được nhân hóa. Các phân tử đặc hiệu kép theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách liên hợp các đặc tính liên kết

cấu thành, ví dụ, các đặc tính liên kết kháng FcR và kháng VISTA, sử dụng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, tính đặc hiệu liên kết của từng phân tử đặc hiệu kép có thể được tạo ra một cách riêng biệt và sau đó được liên hợp với nhau. Khi các đặc tính liên kết là protein hoặc peptit, có thể sử dụng nhiều chất liên kết ngang hoặc liên kết ngang để liên hợp cộng hóa trị. Ví dụ về các chất liên kết ngang bao gồm protein A, carbodiimide, N-suxinimidyl-S-acetyl-thioaxetat (SATA), 5,5'-dithiobis(axit 2-nitrobenzoic) (DTNB), o-phenylenedimaleimit (oPDM), N- suxinimidyl-3-(2-pyridyld-dithio propionat (SPDP), và sulfosuccinimidyl 4-(N-maleimidometyl) xyclohexan-l-carboxylat (sulfo-SMCC) (xem ví dụ, Karpovsky et al. (1984) *J. Exp. Med.* 160: 1686; Liu, M A et al. (1985) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 82:8648). Các phương pháp khác bao gồm những phương pháp được mô tả trong Paulus (1985) Behring Ins. Mitt. Số 78, 118-132; Brennan et al. (1985) *Science* 229:81-83), và Glennie et al. (1987) *J. Immunol.* 139: 2367-2375). Các tác nhân liên hợp được ưu tiên là SATA và sulfo-SMCC, cả hai đều có sẵn từ Pierce Chemical Co. (Rockford, Il.). Khi các gốc liên kết là kháng thể, chúng có thể được liên hợp thông qua liên kết sulfhydryl của vùng bản lề đầu C của hai chuỗi nặng. Theo một phương án được ưu tiên đặc biệt, vùng bản lề được biến đổi để chứa một số lẻ các gốc sulfhydryl, tốt hơn là một gốc, trước khi liên hợp.

Ngoài ra, cả hai đặc tính liên kết có thể được mã hóa trong cùng một vectơ và được biểu thị và lắp ráp trong cùng một tế bào chủ. Phương pháp này đặc biệt hữu ích khi phân tử đặc hiệu kép là protein dung hợp mAbXmAb, mAbXFab, FabXF(ab')2 hoặc phối tửXFab. Phân tử đặc hiệu kép theo ít nhất một số phương án của sáng chế có thể là phân tử chuỗi đơn bao gồm kháng thể chuỗi đơn và yếu tố quyết định liên kết, hoặc phân tử đặc hiệu kép chuỗi đơn bao gồm hai yếu tố quyết định liên kết. Các phân tử đặc hiệu kép có thể bao gồm ít nhất hai phân tử chuỗi đơn. Ví dụ, các phương pháp điều chế các phân tử đặc hiệu kép được mô tả trong bằng sáng chế Mỹ Số 5,260,203; bằng sáng chế Mỹ Số 5,455,030; bằng sáng chế Mỹ Số 4,881,175; bằng sáng chế Mỹ Số 5,132,405; bằng sáng chế Mỹ Số 5,091,513; bằng sáng chế Mỹ Số 5,476,786; bằng sáng chế Mỹ Số 5,013,653; bằng sáng chế Mỹ Số 5,258,498; và bằng sáng chế Mỹ Số 5,482,858.

Các kỹ thuật để tạo ra các kháng thể đa đặc hiệu bao gồm, nhưng không giới hạn ở, sự đồng biểu hiện tái tổ hợp của hai cặp chuỗi nặng-chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch có các đặc tính khác nhau (xem Milstein và Cuello, *Nature* 305: 537 (1983)), WO 93/08829, và Traunecker et al., *EMBO J.* 10: 3655 (1991)) và kỹ thuật "knob-in-hole" (xem, ví dụ, bằng sáng chế Mỹ số 5,731,168). Các kháng thể đa đặc hiệu cũng có thể được tạo ra bằng kỹ thuật điều khiển tĩnh điện để tạo ra các phân tử dị dime Fc kháng thể (WO 2009/089004A1); trao đổi nhánh Fab có kiểm soát (xem Labrijn et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 110(13):5145-50 (2013)); liên kết chéo hai hoặc nhiều kháng thể hoặc các mảnh (xem, ví dụ, bằng sáng chế Mỹ No. 4,676,980, và Brennan et al., *Science*, 229: 81 (1985)); sử dụng cấu trúc khóa kéo leuxin để tạo ra kháng thể đặc hiệu kép (xem, ví dụ, Kostelny et al., J. Immunol., 148(5): 1547-1553 (1992)); sử dụng công nghệ "diabody" để tạo ra các mảnh kháng thể đặc hiệu kép (xem, ví dụ, Hollinger et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:6444-6448 (1993)); và sử dụng các dime Fv (sFv) chuỗi đơn (xem, ví dụ Gruber et al., *J. Immunol.*, 152:5368 (1994)); và chuẩn bị các kháng thể đặc hiệu ba như được mô tả, ví dụ, trong Tutt et al. *J. Immunol.* 147: 60 (1991).

Sự liên kết của các phân tử đặc hiệu kép với các mục tiêu cụ thể của chúng có thể được xác nhận bằng, ví dụ, xét nghiệm hấp thụ miễn dịch liên kết với enzym (ELISA), xét nghiệm miễn dịch phóng xạ (RIA), phân tích FACS, xét nghiệm sinh học (ví dụ, ức chế tăng trưởng) hoặc xét nghiệm Western Blot. Mỗi xét nghiệm này thường phát hiện sự có mặt của phức hợp protein-kháng thể được quan tâm cụ thể bằng cách sử dụng thuốc thử được đánh dấu (ví dụ, kháng thể) đặc hiệu cho phức hợp quan tâm. Ví dụ, phức hợp kháng thể-FcR có thể được phát hiện bằng cách sử dụng, ví dụ, kháng thể được liên kết với enzym hoặc mảnh kháng thể nhận biết và liên kết đặc hiệu với phức hợp kháng thể-FcR. Ngoài ra, các phức hợp có thể được phát hiện bằng cách sử dụng loại xét nghiệm miễn dịch bất kỳ khác. Ví dụ, kháng thể có thể được đánh dấu phóng xạ và được sử dụng trong xét nghiệm miễn dịch phóng xạ (RIA) (ví dụ, xem Weintraub, B., *Principles of Radioimmunoassays*, Seventh Training Course on Radioligand Assay Techniques, The Endocrine Society, March, 1986, là được kết hợp bằng cách tham chiếu

ở đây). Đồng vị phóng xạ có thể được phát hiện bằng các phương tiện như sử dụng máy đếm γ hoặc máy đếm nhấp nháy hoặc bằng kỹ thuật chụp phóng xạ tự động.

Sử dụng kháng thể đối vận và dược phẩm chứa chúng

Liệu pháp miễn dịch ung thư

Không giống như các liệu pháp hướng đích vào khối u, nhằm mục đích ức chế các con đường phân tử rất quan trọng đối với sự tăng trưởng và phát triển của khối u và/hoặc làm tiêu biến các tế bào khối u, liệu pháp miễn dịch ung thư nhằm mục đích kích thích hệ thống miễn dịch của chính bệnh nhân để loại bỏ các tế bào ung thư, giúp sự phá hủy khối u lâu dài. Nhiều cách tiếp cận khác nhau có thể được sử dụng trong liệu pháp miễn dịch ung thư, trong số đó có vắc-xin điều trị ung thư để tạo ra phản ứng tế bào T đặc hiệu cho khối u và kháng thể kích thích miễn dịch (tức là chất đối vận của thụ thể ức chế = điểm kiểm tra miễn dịch) để loại bỏ các con đường ức chế miễn dịch.

Phản ứng lâm sàng với liệu pháp hướng đích hoặc liệu pháp chống ung thư thông thường có xu hướng thoáng qua khi tế bào ung thư phát triển sức kháng, và khối u tái phát. Tuy nhiên, việc sử dụng lâm sàng liệu pháp miễn dịch ung thư trong vài năm qua đã chỉ ra rằng loại liệu pháp này có thể có các phản ứng lâm sàng lâu dài, cho thấy tác động đáng kể đến sự tồn tại lâu dài. Tuy nhiên, mặc dù đáp ứng là lâu dài, nhưng chỉ một số ít bệnh nhân đáp ứng (trái ngược với liệu pháp thông thường hoặc liệu pháp hướng đích, trong đó một số lượng lớn bệnh nhân đáp ứng, nhưng chỉ là đáp ứng thoáng qua).

Vào thời điểm một khối u được phát hiện lâm sàng, nó đã trốn tránh hệ thống phòng thủ miễn dịch bằng cách có được các đặc tính ức chế miễn dịch và ức chế miễn dịch, đồng thời tạo ra một môi trường vi mô khối u ức chế miễn dịch thông qua các cơ chế khác nhau và nhiều loại tế bào miễn dịch. Do đó, trong liệu pháp miễn dịch điều trị ung thư, ngày càng rõ ràng rằng cần có sự kết hợp của các liệu pháp để đạt hiệu quả lâm sàng.

Các phương pháp kết hợp là cần thiết và dự kiến sẽ làm tăng số lượng bệnh nhân được hưởng lợi từ liệu pháp miễn dịch và mở rộng số lượng và loại ung thư đáp ứng,

mở rộng các chỉ định ung thư tiềm ẩn đối với các tác nhân điểm kiểm soát vượt xa các chỉ định ban đầu hiện đang thể hiện hiệu quả của việc ngăn chặn điểm kiểm soát miễn dịch dưới dạng đơn trị liệu. Sự kết hợp của các phương pháp điều hòa miễn dịch nhằm tối đa hóa kết quả và khắc phục cơ chế kháng thuốc của hầu hết các khối u đối với phương pháp duy nhất. Do đó, các khối u thường được coi là không sinh miễn dịch có thể trở nên sinh miễn dịch và đáp ứng với liệu pháp miễn dịch thông qua việc sử dụng đồng thời các liệu pháp tiền miễn dịch được thiết kế để tăng phản ứng miễn dịch chống khối u của bệnh nhân. Các chất mồi tiềm năng được trình bày chi tiết dưới đây.

Cơ sở khoa học cơ bản cho hiệu quả tăng lên đáng kể của liệu pháp phối hợp tuyên bố rằng việc phong tỏa điểm kiểm soát miễn dịch như một liệu pháp đơn trị liệu sẽ chỉ gây ra sự hồi quy của khối u khi có phản ứng miễn dịch chống khối u mạnh từ trước được 'giải phóng' khi con đường được ngăn chặn. Theo ít nhất một số phương án của sáng chế, các kháng thể đặc hiệu với VISTA, các mảnh kháng thể, các thể liên hợp và các chế phẩm chứa chúng, được sử dụng để điều trị tất cả các loại ung thư trong liệu pháp miễn dịch điều trị ung thư trong liệu pháp kết hợp.

Thuật ngữ "điều trị" như được sử dụng trong bản mô tả này, đề cập đến cả điều trị chữa bệnh và các biện pháp phòng ngừa hoặc ngăn ngừa, mà trong phần ví dụ này liên quan đến việc điều trị các tác dụng phụ gây viêm của bệnh ung thư; tuy nhiên, cũng như được mô tả dưới đây, việc sử dụng các kháng thể và dược phẩm cũng được đề cập để điều trị bệnh truyền nhiễm, nhiễm trùng huyết, và/hoặc các tình trạng tự miễn dịch, và/hoặc để ức chế hoạt hóa miễn dịch không mong muốn xảy ra sau liệu pháp gen. Những người cần điều trị bao gồm những người đã mắc bệnh ung thư cũng như những người cần ngăn ngừa ung thư. Do đó, động vật có vú được điều trị ở đây có thể đã được chẩn đoán là mắc bệnh ung thư hoặc có thể mắc hoặc dễ mắc bệnh ung thư. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "điều trị" đề cập đến việc ngăn ngừa, trì hoãn sự khởi phát, chữa khỏi, đảo ngược, làm suy yếu, giảm bớt, giảm thiểu, ngăn chặn, tạm dừng các tác động có hại hoặc ổn định các triệu chứng rõ rệt của các bệnh, rối loạn hoặc tình trạng ung thư được mô tả ở trên. Nó cũng bao gồm việc kiềm chế ung thư như mô tả ở trên. "Kiềm chế" có nghĩa là giảm mức độ nghiêm trọng của bệnh, giảm tần suất các đợt bệnh,

giảm thời gian của các đợt đó, giảm mức độ nghiêm trọng của các đợt đó, làm chậm/giảm sự phát triển hoặc tăng sinh của tế bào ung thư, làm chậm tiến trình của ít nhất một triệu chứng, cải thiện ít nhất một thông số vật lý có thể đo lường được và các dạng tương tự. Ví dụ, các kháng thể kháng VISTA kích thích miễn dịch sẽ thúc đẩy khả năng miễn dịch của tế bào T hoặc NK hoặc cytokin chống lại các tế bào đích, ví dụ như tế bào ung thư, tế bào bị nhiễm bệnh hoặc mầm bệnh và do đó điều trị ung thư hoặc các bệnh truyền nhiễm bằng cách làm tiêu hết các tế bào liên quan đến tình trạng bệnh. Các kháng thể chủ vận kháng VISTA sẽ làm giảm hoạt tính của tế bào T hoặc tế bào NK và/hoặc sự tiết ra các cytokin tiền viêm có liên quan đến bệnh lý của một số bệnh miễn dịch như tình trạng tự miễn dịch, viêm hoặc dị ứng và do đó điều trị hoặc cải thiện bệnh lý và phá hủy mô của bệnh mà có thể liên quan đến các tình trạng như vậy (ví dụ, phá hủy khớp liên quan đến tình trạng viêm khớp dạng thấp).

"Động vật có vú" cho các mục đích điều trị đề cập đến bất kỳ động vật nào được phân loại là động vật có vú, bao gồm con người, động vật nuôi trong nhà và trang trại, và động vật trong vườn thú, cho mục đích thể thao hoặc vật nuôi, chẳng hạn như chó, ngựa, mèo, bò, v.v.. Tốt hơn là, động vật có vú là con người. Tốt hơn là động vật có vú là con người được chẩn đoán mắc một trong số các bệnh, rối loạn hoặc tình trạng được mô tả ở trên, hoặc một người dễ mắc ít nhất một loại ung thư.

"Lượng có hiệu quả trị liệu" đề cập đến lượng tác nhân theo sáng chế có hiệu quả điều trị bệnh hoặc rối loạn ở động vật có vú. Các chất điều trị theo sáng chế có thể được cung cấp riêng cho đối tượng, hoặc là một phần của dược phẩm khi chúng được trộn với chất mang dược dụng.

Kháng thể kháng VISTA, mảnh, dạng liên hợp của nó như được mô tả ở đây và/hoặc dược phẩm chứa thành phần tương tự, theo ít nhất một số phương án của sáng chế cũng có thể được sử dụng trong liệu pháp kết hợp, nghĩa là, kết hợp với các chất tăng tác dụng khác và/hoặc các liệu pháp khác. Theo ít nhất một số phương án, kháng thể kháng VISTA có thể được sử dụng kết hợp với phương pháp bất kỳ đã biết trong tiêu chuẩn kỹ thuật của phương pháp điều trị ung thư (ví dụ như có thể tìm thấy trong http://www.cancer.gov/cancertopics).

Ví dụ, liệu pháp kết hợp có thể bao gồm kháng thể kháng -VISTA, mảnh, dạng liên hợp của nó và/hoặc dược phẩm chứa thành phần tương tự, được kết hợp với ít nhất một tác nhân điều biến miễn dịch hoặc điều trị khác, các hợp chất hoặc liệu pháp miễn dịch khác, hoặc chiến lược kích thích miễn dịch như được mô tả ở đây.

Các kháng thể kháng VISTA đối kháng có thể được sử dụng kết hợp với các kháng thể chủ vận hướng đích đến các điểm kiểm tra miễn dịch bao gồm mAbs kháng CTLA4, chẳng hạn như ipilimumab, tremelimumab; kháng PD-1 như nivolumab BMS-936558/ MDX-1106/ONO-4538, AMP224, CT-011, MK-3475, chất đối vận kháng PDL-1 như BMS-936559/ MDX-1105, MEDI4736, RG- 7446/MPDL3280A; kháng LAG-3 như IMP-321), kháng TIM-3, kháng BTLA, kháng B7-H4, kháng B7-H3,; các kháng thể chủ vận hướng đích đến các protein kích thích miễn dịch, bao gồm mAbs kháng CD40 như CP-870,893, lucatumumab, dacetuzumab; mAbs kháng CD137 như BMS-663513 urelumab, PF-05082566; kháng OX40 mAbs, chẳng hạn như kháng OX40; mAbs kháng GITR như TRX518; mAbs kháng CD27, chẳng hạn như CDX-1127; và mAbs kháng ICOS.

Cytokin là dang thông tin phân tử cho phép các tế bào của hệ thống miễn dịch giao tiếp với nhau để tạo ra phản ứng phối hợp, mạnh mẽ nhưng tự giới hạn đối với kháng nguyên đích. Các liệu pháp dựa trên Cytokin thể hiện một nỗ lực trực tiếp nhằm kích thích hệ thống miễn dịch của chính bệnh nhân để loại bỏ ung thư. Mối quan tâm ngày càng tăng trong hai thập kỷ qua trong việc khai thác hệ thống miễn dịch để tiêu diệt ung thư đã đi kèm với những nỗ lực cao độ để mô tả các cytokin và khai thác mạng lưới tín hiệu rộng lớn của chúng để phát triển các phương pháp điều trị ung thư. Cytokin kích thích trực tiếp các tế bào tác động miễn dịch và tế bào đệm tại vị trí khối u và tăng cường khả năng nhận biết tế bào khối u bằng các tế bào tác động gây độc tế bào. Nhiều nghiên cứu về mô hình khối u ở động vật đã chứng minh rằng các cytokin có hoạt tính chống khối u rộng rãi và điều này đã được chuyển thành một số liệu pháp tiếp cận dựa trên cytokin để điều trị ung thư (Lee và Margolin 2011, *Cancers* 3(4):3856-93). Một số cytokin đang trong quá trình phát triển lâm sàng hoặc tiền lâm sàng dưới dạng tác nhân tăng cường đáp ứng miễn dịch chống khối u cho liệu pháp miễn dịch ung thư, bao gồm

trong số những loại khác: IL-2, IL-7, IL-12, IL-15, IL-17, IL-18 và IL-21, IL-23, IL-27, GM-CSF, IFNα (interferon α), IFNβ, và IFNγ.

Các kháng thể đối kháng kháng VISTA và dược phẩm chứa cũng có thể được sử dụng kết hợp với các hợp chất hoặc liệu pháp miễn dịch khác. Ví dụ, liệu pháp kết hợp có thể bao gồm hợp chất theo sáng chế được kết hợp với ít nhất một tác nhân điều hòa miễn dịch hoặc điều trị khác, hoặc chiến lược kích thích miễn dịch, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, vắc-xin khối u, liệu pháp tế bào T nuôi dưỡng, làm suy giảm Treg, kháng thể (ví dụ, bevacizumab, Erbitux), peptit, peptibody, phân tử nhỏ, tác nhân hóa trị liệu như tác nhân gây độc tế bào và hóa trị liệu tế bào (ví dụ, paclitaxel, cisplatin, vinorelbine, docetaxel, gemcitabine, temozolomide, irinotecan, 5FU, carboplatin), chất điều chỉnh miễn dịch như interferon và interleukin, kháng thể kích thích miễn dịch, kích thích tố tăng trưởng hoặc các cytokin khác, axit folic, vitamin, khoáng chất, chất ức chế aromataza, ARNi, Chất ức chế Histone Deaxetylaza, chất ức chế proteasome, v.v..

Theo ít nhất một số phương án, các tế bào miễn dịch, tốt hơn là các tế bào T có thể được tiếp xúc in vivo hoặc ex vivo với tác nhân trị liệu của đối tượng để điều biến các phản ứng miễn dịch. Các tế bào T được tiếp xúc với các tác nhân trị liệu có thể là tế bào bất kỳ biểu hiện thụ thể tế bào T, bao gồm các thụ thể tế bào T α/β và γ/δ. Tế bào T bao gồm tất cả các tế bào biểu hiện CD3, bao gồm các tập hợp con tế bào T cũng biểu hiện CD4 và CDS. Các tế bào T bao gồm cả các tế bào nguyên bản và ghi nhớ và các tế bào phản ứng với kích thích như CTL. Các tế bào T cũng bao gồm các tế bào như tế bào Th1, Tel, Th2, Th2, Th3, Thl7, Th22, Treg và Trl. Các tế bào T cũng bao gồm các tế bào NKT và các lớp duy nhất tương tự của dòng tế bào T.

Sử dụng kháng thể kháng VISTA chủ vận và dược phẩm chứa nó để điều trị bệnh tự miễn dịch

Theo ít nhất một số phương án, các kháng thể kháng VISTA, các mảnh, dạng liên hợp của chúng hoặc dược phẩm chứa thành phần tương tự, như được mô tả ở đây, có chức năng như tác nhân trị liệu kích thích VISTA, có thể được sử dụng để điều trị bệnh liên quan đến hệ miễn dịch.

Tùy ý, tình trạng liên quan đến hệ miễn dịch bao gồm tình trạng liên quan đến miễn dịch, các bệnh tự miễn dịch như được đề cập trong bản mô tả này, thải ghép bệnh ghép chống chủ và/hoặc để ngăn chặn hoặc thúc đẩy sự kích thích miễn dịch được điều tiết bởi VISTA, các bệnh liên quan đến miễn dịch như được đề cập trong bản mô tả này và/hoặc đối với liệu pháp miễn dịch (thúc đẩy hoặc ức chế sự kích thích miễn dịch).

Tùy ý, tình trạng miễn dịch được chọn từ bệnh tự miễn dịch, thải ghép, bệnh viêm nhiễm, tình trạng dị ứng hoặc bệnh ghép chống chủ. Tùy chọn, phương pháp điều trị này được kết hợp với nhóm khác hữu ích để điều trị tình trạng liên quan đến miễn dịch.

Do đó, việc điều trị bệnh đa xơ cứng bằng cách sử dụng các chất theo ít nhất một số phương án của sáng chế có thể được kết hợp với, ví dụ, chất hoặc phương pháp điều trị bất kỳ đã biết để điều trị bệnh đa xơ cứng, tùy ý như được mô tả ở đây.

Do đó, việc điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp hoặc tình trạng viêm khớp khác, bằng cách sử dụng các kháng thể chủ vận của đối tượng có thể được kết hợp với, ví dụ, chất hoặc phương pháp điều trị bất kỳ đã biết để điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp, tùy ý như được mô tả ở đây.

Do đó, việc điều trị IBD, bằng cách sử dụng các kháng thể chủ vận là đối tượng có thể được kết hợp với, ví dụ, tác nhân trị liệu hoặc phương pháp bất kỳ đã biết để điều trị IBD, tùy chọn như được mô tả ở đây.

Do đó, việc điều trị bệnh vẩy nến, bằng cách sử dụng các kháng thể chủ vận là đối tượng có thể được kết hợp với, ví dụ, chất hoặc phương pháp trị liệu bất kỳ đã biết để điều trị bệnh vẩy nến, tùy ý như được mô tả ở đây.

Do đó, việc điều trị bệnh tiểu đường tuýp 1 bằng cách sử dụng các kháng thể chủ vận là đối tượng có thể được kết hợp với, ví dụ, chất hoặc phương pháp điều trị đã biết bất kỳ để điều trị bệnh tiểu đường tuýp 1, tùy ý như được mô tả ở đây.

Do đó, việc điều trị viêm màng bồ đào, bằng cách sử dụng các kháng thể chủ vận là đối tượng có thể được kết hợp với, ví dụ, chất hoặc phương pháp điều trị bất kỳ đã biết để điều trị viêm màng bồ đào, tùy ý như được mô tả ở đây.

Do đó, việc điều trị bệnh vẩy nến bằng cách sử dụng các kháng thể chủ vận là đối tượng có thể được kết hợp với, ví dụ, chất hoặc phương pháp trị liệu bất kỳ đã biết để điều trị bệnh vẩy nến, tùy ý như được mô tả ở đây.

Do đó, việc điều trị hội chứng Sjögren, bằng cách sử dụng các kháng thể chủ vận là đối tượng có thể được kết hợp với, ví dụ, chất hoặc phương pháp trị liệu bất kỳ đã biết để điều trị hội chứng Sjögren, tùy ý như được mô tả ở đây.

Do đó, việc điều trị bệnh lupus ban đỏ hệ thống, sử dụng các kháng thể chủ vận là đối tượng có thể được kết hợp với, ví dụ, chất hoặc phương pháp điều trị bất kỳ đã biết để điều trị bệnh lupus ban đỏ hệ thống, tùy ý như được mô tả ở đây.

Do đó, việc điều trị GVHD, sử dụng các kháng thể chủ vận là đối tượng có thể được kết hợp với, ví dụ, tác nhân trị liệu hoặc phương pháp điều trị GVHD bất kỳ đã biết, tùy ý như được mô tả ở đây.

Do đó, việc điều trị nhiễm trùng mãn tính hoặc cấp tính và/hoặc nhiễm độc gan liên quan đến bệnh nhiễm trùng đó, ví dụ như viêm gan, sử dụng các kháng thể chủ vận là đối tượng có thể được kết hợp với, ví dụ, chất hoặc phương pháp trị liệu bất kỳ đã biết để điều trị nhiễm trùng mãn tính hoặc cấp tính và/hoặc nhiễm độc gan liên quan đến bệnh nhiễm trùng đó, tùy chọn như được mô tả ở đây.

Trong các liệu pháp được mô tả trên đây, tốt hơn là đối tượng mắc một trong số các tình trạng viêm hoặc tự miễn dịch đã nêu trên hoặc loại khác sẽ được sử dụng kháng thể ức chế miễn dịch kháng VISTA được bộc lộ ở đây hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo sáng chế, mà kháng thể này bắt chước hoặc chủ vận ít nhất một tác dụng được điều tiết bởi VISTA lên khả năng miễn dịch, ví dụ, nó ức chế tế bào T gây độc tế bào, hoặc hoạt tính NK và/hoặc sản xuất các cytokin tiền viêm có liên quan đến bệnh lý, do đó ngăn ngừa hoặc cải thiện các triệu chứng bệnh và có khả năng dẫn đến sự thuyên giảm bệnh kéo dài, ví dụ, do cảm ứng của Tregs gây ra sự dung nạp tế bào T hoặc ức chế miễn dịch kéo dài.

Các chất điều trị và/hoặc dược phẩm bao gồm các chất tương tự, như được nêu ở đây, theo ít nhất một số phương án của sáng chế, có thể được sử dụng dưới dạng hoạt

chất duy nhất hoặc cùng với các thuốc khác trong phác đồ điều hòa miễn dịch hoặc các chất chống viêm khác, ví dụ như đối với điều trị hoặc phòng ngừa thải ghép cấp tính hoặc mãn tính hoặc rối loạn viêm hoặc tự miễn dịch, hoặc để tạo ra sự dung nạp.

Sử dụng kháng thể kháng VISTA chủ vận và dược phẩm chứa nó để điều trị bệnh nhiễm trùng huyết

Theo ít nhất một số phương án, các kháng thể VISTA, các mảnh, dạng liên hợp của chúng và/hoặc dược phẩm như được mô tả ở đây, có thể được sử dụng để điều trị bệnh nhiễm trùng huyết. Nhiễm trùng huyết là một biến chứng có khả năng đe dọa tính mạng của bệnh nhiễm trùng. Nhiễm trùng huyết đại diện cho một hội chứng lâm sàng phức tạp phát triển khi phản ứng ban đầu của vật chủ chống lại nhiễm trùng trở nên khuếch đại và rối loạn một cách không phù hợp, trở nên có hại cho vật chủ. Giai đoạn tăng viêm ban đầu ('cơn bão cytokin') trong nhiễm trùng huyết được theo sau bởi tình trạng ức chế miễn dịch (Hotchkiss et al 2013 *Lancet Infect*. Dis. 13:260-268). Giai đoạn suy giảm miễn dịch sau này, còn được gọi là 'liệt miễn dịch', biểu hiện ở việc không loại bỏ được nhiễm trùng ban đầu, hoạt hóa lại các loại virut như HSV và cytomegalovirut, đồng thời phát triển các bệnh nhiễm trùng mới, thứ phát thường là với các sinh vật không đặc biệt gây độc hại cho bệnh nhân có năng lực miễn dịch. Đại đa số bệnh nhân nhiễm trùng huyết ngày nay sống sót sau chấn ht]ơng gây viêm nhiễm ban đầu của họ chỉ để kết thúc là phải vào phòng chăm sóc đặc biệt với rối loạn chức năng đa cơ quan do nhiễm trùng huyết trong những ngày tiếp theo đến vài tuần. Ức chế miễn dịch do nhiễm trùng huyết ngày càng được công nhận là rối loạn chức năng miễn dịch quan trọng ở những bệnh nhân dễ bị tổn thương này. Khả năng loại bỏ mầm bệnh đã được làm suy giảm sau khi nhiễm trùng tiên phát và/hoặc dễ bị nhiễm trùng thứ phát góp phần làm tăng tỷ lệ mắc bệnh và tử vong liên quan đến nhiễm trùng huyết.

Theo ít nhất một số phương án của sáng chế, sáng chế đề cập đến việc sử dụng kết hợp các chất điều trị và/hoặc dược phẩm bao gồm chất tương tự, như được nêu ở đây, và chất điều trị đã biết có hiệu quả để điều trị nhiễm trùng huyết.

Theo ít nhất một số phương án của sáng chế, sáng chế đề cập đến việc sử dụng kết hợp các tác nhân trị liệu và/hoặc dược phẩm bao gồm cùng một loại, như được nêu

ở đây, có thể được kết hợp với phương pháp chăm sóc tiêu chuẩn hoặc phương pháp điều trị mới cho bệnh nhiễm trùng huyết, với các liệu pháp ngăn chặn cơn bão cytokin trong giai đoạn tăng viêm ban đầu của nhiễm trùng huyết, và/hoặc với các liệu pháp có tác dụng kích thích miễn dịch để vượt qua giai đoạn ức chế miễn dịch do nhiễm trùng huyết.

Kết hợp với các phương pháp điều trị chăm sóc tiêu chuẩn đối với nhiễm trùng huyết, theo khuyến nghị của "International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock" (Dellinger et al 2013 *Intensive Care Med* 39: 165-228), một số trong đó được mô tả dưới đây.

Kháng sinh phổ rộng có hoạt tính chống lại tất cả mầm bệnh (vi khuẩn và/hoặc nấm - điều trị bắt đầu khi chẩn đoán nhiễm trùng huyết, nhưng mầm bệnh cụ thể không được xác định) - ví dụ Cefotaxime (Claforan®), Ticarcillin and clavulanate (Timentin®), Piperacillin and tazobactam (Zosyn®), Imipenem and cilastatin (Primaxin®), Meropenem (Merrem®), Clindamycin (Cleocin), Metronidazole (Flagyl®), Ceftriaxone (Rocephin®), Ciprofloxacin (Cipro®), Cefepime (Maxipime®), Levofloxacin (Levaquin®), Vancomycin hoặc sự kết hợp cuat các loại thuốc được liệt kê.

Thuốc tăng huyết áp: ví dụ Norepinephrine, Dopamine, Epinephrine, vasopressin

Steroid: ví dụ: Hydrocortisone, Dexamethasone, hoặc Fludrocortisone, tiêm tĩnh mạch hoặc điều trị bằng thuốc tăng co bóp cơ tim: ví dụ Dobutamine cho bệnh nhân nhiễm trùng huyết có rối loạn chức năng cơ tim

Protein C được hoạt hóa tái tổ hợp ở người (rhAPC), chẳng hạn như drotrecogin alfa (đã hoạt hóa) (DrotAA).

Thuốc chẹn beta cũng làm giảm viêm tại chỗ và toàn thân.

Can thiệp chuyển hóa như chất thay thế pyruvate, succinate hoặc insulin liều cao.

Sử dụng kháng thể kháng VISTA và dược phẩm chứa nó để giảm hoạt tính miễn dịch không mong muốn sau liệu pháp gen hoặc tế bào hoặc cấy ghép

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "liệu pháp gen" bao gồm loại liệu pháp gen bất kỳ, liệu pháp gen được điều tiết bởi vectơ, chuyển gen, chuyển gen qua trung gian virut và còn bao gồm một số liệu pháp tế bào nhất định, ví dụ, liệu pháp tế bào CAR T và CAR NK. Theo ít nhất một số phương án của sáng chế, các kháng thể chủ vận VISTA, mảnh, dạng liên hợp của chúng và/hoặc dược phẩm như được mô tả ở đây, hướng đích đến VISTA và có hoạt tính ức chế các phản ứng miễn dịch, có thể được sử dụng làm tác nhân điều trị để giảm sự hoạt hóa miễn dịch không mong muốn xảy ra sau liệu pháp gen hoặc tế bào được sử dụng để điều trị các bệnh di truyền khác nhau. Không muốn bị giới hạn bởi một giả thuyết duy nhất, các kháng thể như vậy có hoạt tính ức chế giống như VISTA đối với các phản ứng miễn dịch và/hoặc tăng cường hoạt động ức chế miễn dịch của VISTA, tùy ý bằng cách ức chế tế bào T gây bệnh và/hoặc tế bào NK.

Nhiều sản phẩm liệu pháp gen để điều trị các bệnh di truyền hiện đang được thử nghiệm lâm sàng. Các nghiên cứu gần đây ghi nhận thành công điều trị đối với một số bệnh di truyền bằng cách sử dụng vectơ liệu pháp gen. Các chiến lược trị liệu gen được đặc trưng bởi 3 yếu tố quan trọng, gen được chuyển, mô đích mà gen sẽ được đưa vào, và vectơ (phương tiện vận chuyển gen) được sử dụng để tạo điều kiện cho gen đi vào mô đích. Phần lớn các thử nghiệm lâm sàng về liệu pháp gen đã khai thác các vectơ virut làm phương tiện vận chuyển rất hiệu quả, bao gồm retrovirut, lentVDes, adenovirut, virut liên quan đến adeno, virut pseudotype và virut herpes simplex. Tuy nhiên, sự tương tác giữa hệ thống miễn dịch ở người và tất cả các thành phần của vectơ liệu pháp gen dường như là một trong những hạn chế chính đối với hiệu quả điều trị lâu dài. Các nghiên cứu trên người đã chỉ ra rằng khả năng đáp ứng miễn dịch của vật chủ đối với vectơ virut là rất cao. Các phản ứng miễn dịch như vậy đối với vi rút hoặc bản thân sản phẩm gen chuyển, dẫn đến sự hình thành các kháng thể trung hòa và/hoặc phá hủy các tế bào được tải nạp bởi các tế bào gây độc tế bào, có thể ảnh hưởng lớn đến hiệu quả điều trị (Seregin và Amalfitano 2010 *Viruses* 2:2013; Mingozzi và High 2013 Blood 122:23; Masat et al 2013 *Discov Med.* 15:379). Do đó, việc phát triển các chiến lược để phá vỡ các phản ứng miễn dịch và tạo điều kiện cho sự biểu hiện lâu dài của các protein điều

trị chuyển gen là một trong những thách thức chính đối với sự thành công của liệu pháp gen trong lâm sàng.

Các yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng miễn dịch chống lại protein chuyển gen được mã hóa bởi vectơ virut bao gồm đường dùng, liều vectơ, khả năng sinh miễn dịch của protein chuyển gen, tình trạng viêm nhiễm của vật chủ và kiểu huyết thanh capsit. Những yếu tố này được cho là ảnh hưởng đến khả năng sinh miễn dịch bằng cách kích hoạt khả năng miễn dịch bẩm sinh, sản xuất cytokin, trưởng thành APC, trình diện kháng nguyên và cuối cùng là mồi các tế bào lympho T nguyên bản thành các chất phản ứng với kích thích có chức năng (Mingozzi và High 2013 *Blood* 122:23). Do đó, ý tưởng làm giảm kích hoạt miễn dịch bằng cách can thiệp vào chính các cơ chế này đã xuất hiện một cách hợp lý với mục đích gây ức chế miễn dịch ngắn hạn, tránh mồi miễn dịch sớm sau khi quản lý vectơ và thúc đẩy khả năng chịu đựng lâu dài.

Là một chiến lược để ức chế sự hoạt hóa miễn dịch không mong muốn xảy ra sau liệu pháp gen, đặc biệt là sau nhiều lần tiêm, phương pháp điều trị điều hòa miễn dịch bằng cách hướng đích đến hai điểm kiểm tra không dư thừa của phản ứng miễn dịch tại thời điểm truyền vectơ đã được thử nghiệm trên các mô hình động vật. Các nghiên cứu về phản ứng miễn dịch qua trung gian vectơ khi vectơ adenovirut được đưa vào phổi ở chuột hoặc khỉ cho thấy rằng điều trị tạm thời bằng kháng thể kháng CD40L dẫn đến ức chế các phản ứng miễn dịch do adenovirut gây ra; do đó, các động vật có thể được quản lý lại bằng vectơ adenovirut. Điều trị ngắn hạn với Ab này dẫn đến tác dụng lâu dài đối với các chức năng miễn dịch và ức chế kéo dài phản ứng thể dịch đặc hiệu của adenovirut vượt ra khỏi thời gian khi tác dụng Ab không còn đáng kể, chỉ ra tiềm năng trị liệu trong việc phong tỏa con đường đồng kích thích này dưới dạng chế độ điều hòa miễn dịch để cho phép sử dụng các vectơ chuyển gen (Scaria et al. 1997 *Gene Ther*. 4: 611; Chirmule et al 2000 *J. Virol*. 74: 3345). Các nghiên cứu khác cho thấy rằng việc sử dụng đồng thời CTLA4-Ig và Ab kháng CD40L trong khoảng thời gian sử dụng vectơ sơ cấp đã làm giảm phản ứng miễn dịch đối với vectơ, kéo dài biểu hiện gen qua trung gian adenovirut trong thời gian dài và cho phép chuyển gen qua trung gian adenovirut thứ cấp ngay cả sau khi sử dụng tác dụng ức chế miễn dịch của các tác nhân không còn nữa

này, cho thấy có thể đạt được sự bền vững cũng như chuyển gen thứ cấp qua trung gian adenovirut với các liệu pháp ức chế miễn dịch thoáng qua (Kay et al 1997 *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 94:4686). Trong một nghiên cứu khác, việc sử dụng tương tự CTLA4-Ig và Ab kháng CD40L đã loại bỏ sự hình thành của Abs trung hòa chống lại vectơ, và cho phép biểu hiện chuyển gen, miễn là điều trị được thực hiện trong mỗi lần tiêm chuyển gen (Lorain et al 2008 *Molecular Therapy* 16:541). Hơn nữa, việc sử dụng CTLA4-Ig cho chuột, ngay cả khi sử dụng một lần, dẫn đến ức chế các phản ứng miễn dịch và kéo dài biểu hiện gen chuyển ở thời điểm ban đầu (Lorain et al 2008 *Molecular Therapy* 16:541). *Microbiol.* 2: 199). Tuy nhiên, chỉ riêng CTLA4-Ig là không đủ để loại bỏ vĩnh viễn các phản ứng miễn dịch chống lại sản phẩm chuyển gen. Điều trị kết hợp nhắm vào hai điểm kiểm soát miễn dịch với CTLA4-Ig và PD-L1 hoặc PDL-2 dẫn đến sự cải thiện tổng hợp về khả năng dung nạp gen chuyển ở các thời điểm sau đó, bằng cách có thể hướng đích đến hai cơ chế điều hòa miễn dịch không dư thừa, dẫn đến sự tồn tại và biểu hiện gen chuyển trong thời gian dài (Adriouch et al 2011 *Front. Microbiol.* 2: 199).

Theo ít nhất một số phương án của sáng chế này, chất chủ vận của đối tượng có thể được sử dụng để vượt qua giới hạn của các phản ứng miễn dịch đối với liệu pháp gen, có thể được sử dụng để giảm sự kích hoạt miễn dịch không mong muốn xảy ra sau liệu pháp gen đơn lẻ hoặc cùng với các hoạt chất khác. Các phương pháp tiếp cận hiện tại bao gồm loại trừ những bệnh nhân có kháng thể với vectơ vận chuyển, sử dụng liều cao vectơ, sử dụng capsid rỗng để hấp thụ kháng thể kháng vectơ cho phép tải nạp vectơ tiếp theo, lặp lại các chu kỳ trao đổi huyết tương (plasmapheresis) để hấp thụ globulin miễn dịch và giảm độ chuẩn kháng thể kháng vector.

Các phương pháp tiếp cận mới cố gắng khắc phục những hạn chế này có thể được chia thành hai loại chính: sửa đổi có chọn lọc chính vectơ Ad và điều biến miễn dịch ưu tiên trước của vật chủ (Seregin và Amalfitano 2010 *Viruses* 2:2013). Loại đầu tiên bao gồm một số chiến lược đổi mới bao gồm: (1) Hiển thị ad-capsid của các chất ức chế hoặc phối tử cụ thể; (2) sửa đổi cộng hóa trị của toàn bộ gốc capsid vectơ Ad; (3) việc

sử dụng các chất xúc tiến mô cụ thể và các đường dùng tại chỗ; (4) việc sử dụng Ad biến đổi gen; và (5) sự phát triển của Ad kiểu huyết thanh khảm hoặc thay thế.

Loại phương pháp thứ hai bao gồm việc sử dụng các loại thuốc ức chế miễn dịch hoặc các hợp chất cụ thể để ngăn chặn các con đường miễn dịch quan trọng, được biết là do các vectơ virut gây ra. Các chất ức chế miễn dịch đã được thử nghiệm trong các nghiên cứu tiền lâm sàng và cho thấy hiệu quả trong việc ngăn ngừa hoặc loại bỏ các phản ứng miễn dịch đối với vectơ truyền và sản phẩm gen chuyển. Chúng bao gồm các chất ức chế miễn dịch nói chung như cyclosporine A; xyclophosphamit; FK506; glucocorticoid hoặc steroid như dexamethasone; phong tỏa TLR9 như chất đối vận TLR9 oligonucleotit ODN-2088; Phong tỏa TNF-a bằng kháng thể kháng TNF-a hoặc kháng thể TNFR-Ig, Erk và các chất ức chế tín hiệu khác như U0126. Trong môi trường lâm sàng, việc sử dụng các glucocorticoid đã được sử dụng thành công để làm giảm phản ứng của tế bào T trực tiếp chống lại capsit của virut khi chuyển gen gan của vectơ virut liên quan đến adenovirut (AAV) biểu hiện gen chuyển yếu tố người IX sang bệnh nhân mắc bệnh ưa chảy máu B nặng (Nathwani et al 2011 *N. Engl. J. Med.* 365:2357).

Trái ngược với các phương pháp trước đây sử dụng các loại thuốc có xu hướng ức chế miễn dịch "toàn bộ" và không đặc hiệu đối với vật chủ, các phương pháp ức chế miễn dịch chọn lọc hơn đã được phát triển. Chúng bao gồm việc sử dụng các tác nhân cung cấp khả năng phong tỏa các tương tác đồng kích thích dương, chẳng hạn như giữa CD40 và CD154, ICOS và ICOSL, CD28 và CD80 hoặc CD86 (bao gồm CTLA4-Ig), phối tử NKG2D và NKG2D, LFA-1 và ICAM, LFA-3 và CD2, 4-1BB và 4-1BBL, OX40 và OX40L, GITR và GITRL và các chất kích thích thụ thể kích thích âm như CTLA-4, PD-1, BTLA, LAG-3, TIM-1, TEVI- 3, các KIR, và các thụ thể đối với B7-H4 và B7-H3. Một số trong số này đã được sử dụng trong các nghiên cứu cấy ghép tiền lâm sàng hoặc lâm sàng (Pilat et al 2011 *Sem. Immunol.* 23:293).

Trong các liệu pháp tế bào hoặc gen được mô tả ở trên hoặc trong điều trị các chỉ định cấy ghép, tốt hơn là đối tượng đã hoặc sẽ nhận liệu pháp tế bào hoặc gen hoặc mô hoặc cơ quan được cấy ghép sẽ được sử dụng kháng thể ức chế miễn dịch kháng VISTA được bộc lộ ở đây hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo theo sáng chế, mà kháng thể

này tăng cường, kích thích hoặc bắt chước ít nhất một tác dụng được điều tiết bởi VISTA đối với khả năng miễn dịch, ví dụ, tác dụng ức chế của nó đối với tế bào T gây độc tế bào hoặc hoạt tính NK và/hoặc tác dụng ức chế của nó đối với việc sản xuất các cytokin tiền viêm, hoặc tác dụng kích thích của nó trên Tregs do đó ngăn chặn hoặc làm giảm các phản ứng miễn dịch của vật chủ đối với tế bào hoặc gen được sử dụng trong trị liệu hoặc phản ứng miễn dịch không mong muốn đối với các tế bào, cơ quan hoặc mô được cấy ghép. Tốt hơn là phương pháp điều trị sẽ tạo ra khả năng dung nạp miễn dịch kéo dài chống lại các tế bào, mô hoặc cơ quan được cấy ghép hoặc dung hợp. Trong một số trường hợp, ví dụ, trong trường hợp tế bào, mô hoặc cơ quan được cấy ghép có chứa tế bào miễn dịch, kháng thể ức chế miễn dịch kháng VISTA được bộc lộ ở đây hoặc mảnh liên kết kháng nguyên có thể được tiếp xúc với tế bào, mô hoặc cơ quan trước khi truyền hoặc cấy ghép, và /hoặc các tế bào có khả năng miễn dịch ở thể nhận cấy ghép để dung nạp các tế bào miễn dịch và có khả năng ngăn chặn phản ứng miễn dịch không mong muốn hoặc phản ứng miễn dịch GVHD.

Dược phẩm

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất chế phẩm, ví dụ, dược phẩm, chứa một hoặc kết hợp các kháng thể kháng VISTA ở người theo sáng chế và tùy ý là chất ức chế miễn dịch hoặc hoạt chất khác. Do đó, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa lượng có hiệu quả trị liệu của kháng thể kháng VISTA ở người theo ít nhất một số phương án của sáng chế. Cụ thể, sáng chế đề cập đến dược phẩm bao gồm lượng [ức chế miễn dịch] có hiệu quả trị liệu của ít nhất một kháng thể chủ vận kháng VISTA ở người hoặc mảnh kháng thể theo sáng chế.

Dược phẩm theo ít nhất một số phương án của sáng chế [nghĩa là, trong trường hợp kháng thể đối kháng VISTA được bộc lộ ở đây] có thể được sử dụng để điều trị bệnh ung thư, trong đó bệnh ung thư không di căn, xâm lấn hoặc di căn, và/hoặc để điều trị các rối loạn liên quan đến miễn dịch, tự miễn dịch, dị ứng, GVHD, viêm hoặc nhiễm độc gan liên quan đến rối loạn truyền nhiễm và/hoặc nhiễm trùng huyết [tức là, trong trường hợp kháng thể chủ vận VISTA được bộc lộ ở đây]. "Điều trị" đề cập đến cả điều trị chữa bệnh và các biện pháp phòng ngừa hoặc ngăn ngừa bệnh. Những người cần

được điều trị bao gồm những người đã mắc chứng rối loạn cũng như những người mắc chứng rối loạn cần được ngăn ngừa. Do đó, động vật có vú được điều trị ở đây có thể đã được chẩn đoán là mắc chứng rối loạn hoặc có thể dễ bị ảnh hưởng hoặc dễ mắc chứng rối loạn này. "Động vật có vú" cho các mục đích điều trị đề cập đến bất kỳ động vật nào được phân loại là động vật có vú, bao gồm con người, động vật nuôi trong nhà và trang trại, và động vật trong vườn thú, cho mục đích thể thao hoặc vật nuôi, chẳng hạn như chó, ngựa, mèo, bò, v.v.. Tốt hơn là, động vật có vú là con người.

Thuật ngữ "lượng có hiệu quả trị liệu" đề cập đến lượng tác nhân theo sáng chế có hiệu quả điều trị bệnh hoặc rối loạn ở động vật có vú. Các chất điều trị theo sáng chế có thể được cung cấp riêng cho đối tượng hoặc là một phần của dược phẩm khi chúng được trộn với chất mang dược dụng. Trong nhiều trường hợp, các kháng thể kháng VISTA chủ vận hoặc đối kháng theo sáng chế sẽ được sử dụng kết hợp với các liệu pháp miễn dịch khác hoặc các tác nhân trị liệu khác hữu ích trong việc điều trị tình trạng cụ thể.

Chế phẩm được cho là "chất mang dược dụng" nếu việc sử dụng nó có thể được dung nạp bởi bệnh nhân là thể nhận. Như được sử dụng ở đây, "chất mang dược dụng" bao gồm bất kỳ và tất cả các dung môi, môi trường phân tán, chất phủ, chất kháng khuẩn và kháng nấm, chất đẳng trương và chất làm chậm hấp thu, và các chất tương tự mà tương thích về mặt sinh lý. Tốt hơn là, chất mang thích hợp để tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp, tiêm dưới da, dùng ngoài đường tiêu hóa, sử dụng ở cột sống hoặc biểu bì (ví dụ, bằng cách tiêm hoặc truyền).

Các chế phẩm này bao gồm nước vô trùng, dung dịch muối đệm (ví dụ, Tris-HCl, axetat, phosphat), pH và cường độ ion và các chất phụ gia tùy chọn như chất tẩy rửa và chất hòa tan (ví dụ, Polysorbate 20, Polysorbate 80), chất chống oxy hóa (ví dụ, axit ascorbic, natri metabisulfit), chất bảo quản (ví dụ, Thimersol, rượu benzyl) và chất độn (ví dụ, lactoza, manitol). Dung môi hoặc phương tiện không chứa nước cũng có thể được sử dụng như chi tiết bên dưới.

Ví dụ về chất mang dạng nước và không phải dạng nước thích hợp có thể được sử dụng trong dược phẩm theo ít nhất một số phương án của sáng chế bao gồm nước,

etanol, polyol (như glyxerol, propylen glycol, polyetylen glycol, và tương tự), và hỗn hợp thích hợp của chúng, dầu thực vật, chẳng hạn như dầu ô liu và este hữu cơ tiêm được, chẳng hạn như etyl oleat. Trạng thái lỏng thích hợp có thể được duy trì, ví dụ, bằng cách sử dụng lớp bọc như lexithin, bằng cách duy trì kích thước hạt mong muốn trong trường hợp chất phân tán và bằng cách sử dụng các chất hoạt động bề mặt. Tùy thuộc vào đường sử dụng, hợp chất hoạt động, nghĩa là kháng thể đơn dòng hoặc đa dòng và các mảnh liên kết kháng nguyên và liên hợp có chứa các khung giống nhau và/hoặc thay thế, liên kết đặc hiệu với bất kỳ protein VISTA nào, hoặc phân tử đặc hiệu kép, có thể được phủ trong một vật liệu để bảo vệ hợp chất khỏi tác dụng của axit và các điều kiện tự nhiên khác có thể làm mất hoạt tính của hợp chất. Các hợp chất dược phẩm theo ít nhất một số phương án của sáng chế có thể bao gồm một hoặc nhiều muối dược dụng. "Muối dược dụng" đề cập đến loại muối vẫn giữ được hoạt tính sinh học mong muốn của hợp chất gốc và không gây ra bất kỳ tác dụng độc tính không mong muốn nào (xem ví dụ, Berge, S. M., et al. (1977) *J. Pharm. Sci.* 66: 1-19). Ví dụ về các muối như vậy bao gồm muối bổ sung axit và muối bổ sung bazơ. Muối bổ sung axit bao gồm các muối có nguồn gốc từ axit vô cơ không độc hại, chẳng hạn như hydroclorua, nitric, photphoric, sulfuric, hydrobromic, hydriodic, phospho và tương tự, cũng như từ các axit hữu cơ không độc hại như axit mono và dicarboxylic béo, axit alkanoic thế phenyl, axit hydroxy alkanoic, axit thơm, axit sulfonic béo và thơm và các loại tương tự. Muối bổ sung bazơ bao gồm muối có nguồn gốc từ kim loại kiềm thổ, chẳng hạn như natri, kali, magiê, canxi và các loại tương tự, cũng như từ các amin hữu cơ không độc hại, chẳng hạn như N,N'-dibenzyletylendiamin, N-metylglucamin, clorprocain, cholin, dietanolamin, etylendiamin, procain và các loại tương tự.

Dược phẩm theo ít nhất một số phương án của sáng chế này cũng có thể bao gồm chất chống oxy hóa dược dụng. Ví dụ về chất chống oxy hóa dược dụng bao gồm: (1) chất chống oxy hóa hòa tan trong nước, chẳng hạn như axit ascorbic, cystein hydroclorua, natri bisulfat, natri metabisulfit, natri sulfit và các loại tương tự; (2) chất chống oxy hóa tan trong dầu, chẳng hạn như ascorbyl palmitat, hydroxyanisol được butyl hóa (BHA), hydroxytoluen được butyl (BHT), lecithin, propyl gallat, a-tocopherol,

và các chất tương tự; và (3) các chất chelat hóa kim loại, chẳng hạn như axit xitric, axit etylendiamin tetraaxetic (EDTA), sorbitol, axit tartaric, axit phosphoric, và các dạng tương tự.

Các chế phẩm này cũng có thể chứa tá dược như chất bảo quản, chất làm ẩm, chất nhũ hóa và chất phân tán. Việc ngăn ngừa sự có mặt của vi sinh vật có thể được đảm bảo bằng cả quy trình khử trùng, nêu trên, và bằng cách đưa vào các chất kháng khuẩn và kháng nấm khác nhau, ví dụ, paraben, clobutanol, axit phenol sorbic, và các chất tương tự. Cũng có thể mong muốn đưa các chất đẳng trương, chẳng hạn như đường, natri clorua, và chất tương tự vào chế phẩm. Ngoài ra, sự hấp thu kéo dài của dạng dược phẩm có thể tiêm có thể xảy ra do có chứa các chất làm chậm quá trình hấp thu như nhôm monostearat và gelatin.

Chất mang dược dụng bao gồm dung dịch nước hoặc chất phân tán vô trùng và bột vô trùng để pha chế dung dịch hoặc chất phân tán có thể tiêm vô trùng ngay lập tức. Việc sử dụng các môi trường và các tác nhân này làm hoạt chất dược đã được biết đến trong lĩnh vực. Trừ trường hợp phương tiện hoặc tác nhân thông thường bất kỳ không tương thích với hợp chất hoạt tính, việc sử dụng chúng trong các dược phẩm theo ít nhất một số phương án của sáng chế này được dự tính. Các hợp chất hoạt tính bổ sung cũng có thể được đưa vào các chế phẩm.

Các chế phẩm trị liệu thường phải vô trùng và ổn định trong các điều kiện sản xuất và bảo quản. Chế phẩm này có thể được bào chế ở dạng dung dịch, vi nhũ tương, liposom, hoặc cấu trúc được sắp xếp khác phù hợp với nồng độ dược chất cao. Chất mang có thể là dung môi hoặc môi trường phân tán có chứa, ví dụ, nước, etanol, polyol (ví dụ, glycerol, propylen glycol và polyetylen glycol dạng lỏng, và tương tự) và các hỗn hợp thích hợp của chúng. Trạng thái lỏng thích hợp có thể được duy trì, ví dụ, bằng cách sử dụng lớp bọc như lexithin, bằng cách duy trì kích thước hạt mong muốn trong trường hợp chất phân tán và bằng cách sử dụng các chất hoạt động bề mặt. Trong nhiều trường hợp, nó sẽ ưu tiên gồm các chất đẳng trương, ví dụ, đường, rượu đa chức như manitol, sorbitol, hoặc natri clorua trong chế phẩm. Có thể tạo ra sự hấp thu kéo dài của chế phẩm tiêm bằng cách đưa vào chế phẩm tác nhân làm chậm quá trình hấp thu, ví dụ,

muối monostearat và gelatin. Dung dịch tiêm vô trùng có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất hoạt tính với lượng cần thiết trong dung môi thích hợp với một hoặc tổ hợp các thành phần được liệt kê ở trên, theo yêu cầu, sau đó là vi lọc khử trùng. Thông thường, các hệ phân tán được bào chế bằng cách kết hợp hợp chất hoạt động vào trong tá dược lỏng vô khuẩn chứa môi trường phân tán bazơ và các thành phần khác thích hợp từ các thành phần được nêu trên. Trong trường hợp là bột vô khuẩn để điều chế dung dịch tiêm vô trùng, phương pháp được ưu tiên của việc bào chế là kỹ thuật sấy chân không và làm khô đông lạnh (quá trình đông khô) mà tạo ra bột chứa thành phần hoạt động và thành phần bổ sung mong muốn bất kỳ từ dung dịch đã được lọc vô trùng trước đó của chúng.

Dung dịch tiêm vô trùng có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất hoạt tính với lượng cần thiết trong dung môi thích hợp với một hoặc tổ hợp các thành phần được liệt kê ở trên, theo yêu cầu, sau đó là vi lọc khử trùng. Thông thường, các hệ phân tán được bào chế bằng cách kết hợp hợp chất hoạt động vào trong tá dược lỏng vô khuẩn chứa môi trường phân tán bazơ và các thành phần khác thích hợp từ các thành phần được nêu trên. Trong trường hợp là bột vô khuẩn để điều chế dung dịch tiêm vô trùng, phương pháp được ưu tiên của việc bào chế là kỹ thuật sấy chân không và làm khô đông lạnh (quá trình đông khô) mà tạo ra bột chứa thành phần hoạt động và thành phần bổ sung mong muốn bất kỳ từ dung dịch đã được lọc vô trùng trước đó của chúng.

Chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng thông qua một hoặc nhiều đường dùng bằng cách sử dụng một hoặc nhiều phương pháp đã biết trong lĩnh vực này. Như sẽ được đánh giá cao bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, lộ trình và/hoặc phương thức sử dụng sẽ khác nhau tùy thuộc vào kết quả mong muốn. Các đường dùng ưu tiên cho các tác nhân trị liệu theo ít nhất một số phương án của sáng chế bao gồm phân phối trong mạch máu (ví dụ, tiêm hoặc truyền), trong tĩnh mạch, trong cơ, trong da, trong màng bụng, dưới da, cột sống, miệng, đường ruột, trực tràng, phổi (ví dụ, hít vào), qua đường mũi, tại chỗ (bao gồm qua da, má và dưới lưỡi), trong bàng quang, trong thủy tinh thể, trong phúc mạc, qua âm đạo, phân phối qua não (ví dụ, khuếch tán trong não thất, trong não và tăng cường đối lưu), phân phối CNS (ví dụ, nội

tủy mạc, quanh tủy và trong tủy sống) hoặc ngoài đường tiêu hóa (bao gồm tiêm dưới da, tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch và trong da), tiêm qua niêm mạc (ví dụ, tiêm dưới lưỡi), sử dụng hoặc sử dụng qua mô cấy, hoặc các đường sử dụng ngoài đường tiêu hóa khác, ví dụ như tiêm hoặc truyền, hoặc các đường phân phối khác và/hoặc các hình thức sử dụng đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật. Cụm từ "dùng ngoài đường tiêu hóa" như được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là các phương thức sử dụng khác với đường dùng trong ruột và tại chỗ, thường bằng cách tiêm, và bao gồm, nhưng không giới hạn ở tiêm và truyền trong tĩnh mạch, trong cơ, trong động mạch, trong tủy, trong bao, trong ổ mắt, trong tim, trong da, trong màng bụng, trong khí quản, dưới da, dưới lớp bì, trong khớp, dưới bao, dưới màng nhện, trong tủy sống, ngoài màng cứng và trong xương ức. Theo một phương án cụ thể, protein, tác nhân trị liệu hoặc dược phẩm theo ít nhất một số phương án của sáng chế này có thể được sử dụng trong màng bụng hoặc trong tĩnh mạch.

Ngoài ra, kháng thể đặc hiệu VISTA theo sáng chế có thể được sử dụng qua đường không ngoài đường tiêu hóa, như đường dùng tại chỗ, biểu bì hoặc niêm mạc, ví dụ, trong mũi, trong miệng, trong âm đạo, trực tràng, dưới lưỡi hoặc tại chỗ.

Các hợp chất hoạt tính có thể được điều chế với chất mang sẽ bảo vệ hợp chất chống lại sự giải phóng nhanh, chẳng hạn như công thức giải phóng có kiểm soát, bao gồm mô cấy, miếng dán xuyên da và hệ thống phân phối vi nang. Có thể sử dụng các loại polyme tương thích sinh học, có thể bị vi khuẩn làm cho thối rữa, như etylen vinyl axetat, polyanhydrit, axit polyglycolic, collagen, polyorthoeste, và axit polylactic. Nhiều phương pháp điều chế các công thức như vậy đã được cấp bằng sáng chế hoặc thường được những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến. Xem, ví dụ, *Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems*, J. R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978.

Các chế phẩm điều trị có thể được sử dụng với các thiết bị y tế đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, theo một phương án được ưu tiên, chế phẩm trị liệu theo ít nhất một số phương án của sáng chế có thể được sử dụng bằng thiết bị tiêm dưới da dạng kim, như thiết bị được bộc lộ trong bằng sáng chế Mỹ Số 5,399,163; 5,383,851; 5,312,335; 5,064,413; 4,941,880; 4,790,824; hoặc 4,596,556. Các ví dụ về bộ phận cấy

ghép và môđun đã biết hữu ích trong sáng chế bao gồm: Bằng sáng chế Mỹ Số 4,487,603, bộc lộ một máy bơm truyền dịch siêu nhỏ có thể cấy ghép để phân phối thuốc với tốc độ được kiểm soát; bằng sáng chế Mỹ Số 4,486,194, bộc lộ thiết bị điều trị để truyền thuốc qua da; bằng sáng chế Mỹ Số 4,447,233, bộc lộ máy bơm truyền thuốc để truyền thuốc với tốc độ truyền chính xác; bằng sáng chế Mỹ Số 4,447,224, bộc lộ thiết bị truyền có thể cấy ghép có lưu lượng thay đổi để phân phối thuốc liên tục; bằng sáng chế Mỹ Số 4.439.196, bộc lộ hệ thống phân phối thuốc thẩm thấu có nhiều ngăn; và bằng sáng chế Mỹ Số 4,475,196, bộc lộ hệ thống phân phối thuốc thẩm thấu. Các bằng sáng chế này được kết hợp ở đây bằng cách tham chiếu. Nhiều phần cấy ghép, hệ thống phân phối và môđun khác như vậy đã được những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến.

Theo các phương án nhất định, các kháng thể kháng VISTA có thể được bào chế để đảm bảo sự phân bố thích hợp in vivo. Ví dụ, hàng rào máu não (BBB) loại trừ nhiều hợp chất ưa nước cao. Để đảm bảo rằng các hợp chất trị liệu theo ít nhất một số phương án của sáng chế vượt qua BBB (nếu muốn), chúng có thể được bào chế, ví dụ, trong liposom. Để biết các phương pháp sản xuất liposom, xem, ví dụ, bằng sáng chế Mỹ Số 4,522,811; 5,374,548; và 5,399,331. Các liposom có thể bao gồm một hoặc nhiều nhóm được vận chuyển có chọn lọc vào các tế bào hoặc cơ quan cụ thể, do đó tăng cường vận chuyển thuốc được hướng đích (xem, ví dụ, V. V. Ranade (1989) *J. Clin. Pharmacol.* 29:685). Các gốc hướng đích ví dụ bao gồm folat hoặc biotin (xem, ví dụ, bằng sáng chế Mỹ Số 5,416,016 cho Low et al.); mannosit (Umezawa et al., (1988) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 153: 1038); kháng thể (PG Bloeman et al. (1995) *FEBS Lett.* 357: 140; M. Owais et al. (1995) *Antimicrob. Agents Chemother.* 39: 180); thụ thể protein A của chất hoạt động bề mặt (Briscoe et al. (1995) *Am. J Physiol.* 1233: 134); pl20 (Schreier et al. (1994) *J. Biol. Chem.* 269:9090); xem thêm K. Keinanen; M. L. Laukkanen (1994) *FEBS Lett.* 346: 123; J. J. Killion; và I. J. Fidler (1994) *Immunomethods* 4:273.

Theo một phương án khác nữa, thể liên hợp miễn dịch theo sáng chế có thể được sử dụng để hướng các hợp chất (ví dụ, tác nhân trị liệu, chất đánh dấu, độc tố tế bào, chất ức chế miễn dịch độc tố phóng xạ, v.v.) vào các tế bào có thụ thể bề mặt tế bào

VISTA bằng cách liên kết các hợp chất này với kháng thể được bộc lộ ở đây. Do đó, sáng chế cũng đề xuất các phương pháp để định vị các tế bào biểu hiện VISTA *ex vivo* hoặc *in vivo* (ví dụ, bằng nhãn có thể phát hiện, chẳng hạn như đồng vị phóng xạ, hợp chất huỳnh quang, enzym hoặc đồng yếu tố enzym). Ngoài ra, các thể liên hợp miễn dịch có thể được sử dụng để tiêu diệt các tế bào có thụ thể bề mặt tế bào VISTA bằng cách hướng đích độc tố tế bào hoặc độc tố phóng xạ tới kháng nguyên VISTA.

Như được sử dụng ở đây, "chất mang dược dụng" bao gồm bất kỳ và tất cả các dung môi, môi trường phân tán, chất phủ, chất kháng khuẩn và kháng nấm, chất đẳng trương và chất làm chậm hấp thu, và các chất tương tự mà tương thích về mặt sinh lý. Tốt hơn là, chất mang thích hợp để tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp, tiêm dưới da, dùng ngoài đường tiêu hóa, sử dụng ở cột sống hoặc biểu bì (ví dụ, bằng cách tiêm hoặc truyền). Tùy thuộc vào đường sử dụng, hợp chất có hoạt tính, tức là liên hợp polypeptit hòa tan có chứa vùng ngoại bào của kháng nguyên VISTA, kháng thể, thể liên hợp miễn dịch, khung thay thế và/hoặc phân tử đặc hiệu kép, có thể được phủ vật liệu để bảo vệ hợp chất khỏi hoạt động của axit và các điều kiện tự nhiên khác có thể làm bất hoạt hợp chất. Các hợp chất dược phẩm theo ít nhất một số phương án của sáng chế này có thể bao gồm một hoặc nhiều muối dược dụng. "Muối dược dụng" đề cập đến loại muối vẫn giữ được hoạt tính sinh học mong muốn của hợp chất gốc và không gây ra bất kỳ tác dụng độc tính không mong muốn nào (xem ví dụ, Berge, S. M., et al. (1977) *J. Pharm. Sci.* 66: 1-19). Ví dụ về các muối như vậy bao gồm muối cộng axit và muối cộng bazơ. Muối bổ sung axit bao gồm các muối có nguồn gốc từ axit vô cơ không độc hại, chẳng hạn như hydroclorua, nitric, photphoric, sulfuric, hydrobromic, hydroiodic, phospho và tương tự, cũng như từ các axit hữu cơ không độc hại như axit mono và dicarboxylic béo, axit alkanoic thế phenyl, axit hydroxy alkanoic, axit thơm, axit sulfonic béo và thơm và các loại tương tự. Muối bổ sung bazơ bao gồm muối có nguồn gốc từ kim loại kiềm thổ, chẳng hạn như natri, kali, magiê, canxi và các loại tương tự, cũng như từ các amin hữu cơ không độc hại, chẳng hạn như N,N'-dibenzyletylendiamin, N-metylglucamin, clorprocain, cholin, dietanolamin, etylendiamin, procain và các loại tương tự.

Dược phẩm theo ít nhất một số phương án của sáng chế cũng có thể bao gồm chất chống oxy hóa dược dụng. Ví dụ về chất chống oxy hóa dược dụng bao gồm: (1) chất chống oxy hóa hòa tan trong nước, chẳng hạn như axit ascorbic, cystein hydroclorua, natri bisulfat, natri metabisulfit, natri sulfit và các loại tương tự; (2) chất chống oxy hóa tan trong dầu, chẳng hạn như ascorbyl palmitat, hydroxyanisol được butyl hóa (BHA), hydroxytoluen được butyl (BHT), lecithin, propyl gallat, a-tocopherol, và các chất tương tự; và (3) các chất chelat hóa kim loại, chẳng hạn như axit xitric, axit etylendiamin tetraaxetic (EDTA), sorbitol, axit tartaric, axit phosphoric, và các dạng tương tự. Ví dụ về chất mang dạng nước và không phải dạng nước thích hợp có thể được sử dụng trong dược phẩm theo ít nhất một số phương án của sáng chế này bao gồm nước, etanol, polyol (như glyxerol, propylen glycol, polyetylen glycol, và tương tự), và hỗn hợp thích hợp của chúng, dầu thực vật, chẳng hạn như dầu ô liu và este hữu cơ tiêm được, chẳng hạn như etyl oleat. Trạng thái lỏng thích hợp có thể được duy trì, ví dụ, bằng cách sử dụng lớp bọc như lexithin, bằng cách duy trì kích thước hạt mong muốn trong trường hợp chất phân tán và bằng cách sử dụng các chất hoạt động bề mặt.

Các chế phẩm này cũng có thể chứa tá dược như chất bảo quản, chất làm ẩm, chất nhũ hóa và chất phân tán. Việc ngăn ngừa sự có mặt của vi sinh vật có thể được đảm bảo bằng cả quy trình khử trùng, nêu trên, và bằng cách đưa vào các chất kháng khuẩn và kháng nấm khác nhau, ví dụ, paraben, clobutanol, axit phenol sorbic, và các chất tương tự. Cũng có thể mong muốn đưa các chất đẳng trương, chẳng hạn như đường, natri clorua, và chất tương tự vào chế phẩm. Ngoài ra, sự hấp thu kéo dài của dạng dược phẩm có thể tiêm có thể xảy ra do có chứa các chất làm chậm quá trình hấp thu như nhôm monostearat và gelatin.

Chất mang dược dụng bao gồm dung dịch nước hoặc chất phân tán vô trùng và bột vô trùng để pha chế dung dịch hoặc chất phân tán có thể tiêm vô trùng ngay lập tức. Việc sử dụng các môi trường và các tác nhân này làm hoạt chất dược đã được biết đến trong lĩnh vực. Trừ trường hợp phương tiện hoặc tác nhân thông thường bất kỳ không tương thích với hợp chất hoạt tính, việc sử dụng chúng trong các dược phẩm theo ít nhất

một số phương án của sáng chế này được dự tính. Các hợp chất hoạt tính bổ sung cũng có thể được đưa vào các chế phẩm.

Các chế phẩm trị liệu thường phải vô trùng và ổn định trong các điều kiện sản xuất và bảo quản. Chế phẩm này có thể được bào chế ở dạng dung dịch, vi nhũ tương, liposom, hoặc cấu trúc được sắp xếp khác phù hợp với nồng độ dược chất cao. Chất mang có thể là dung môi hoặc môi trường phân tán có chứa, ví dụ, nước, etanol, polyol (ví dụ, glycerol, propylen glycol và polyetylen glycol dạng lỏng, và tương tự) và các hỗn hợp thích hợp của chúng. Trạng thái lỏng thích hợp có thể được duy trì, ví dụ, bằng cách sử dụng lớp bọc như lexithin, bằng cách duy trì kích thước hạt mong muốn trong trường hợp chất phân tán và bằng cách sử dụng các chất hoạt động bề mặt. Trong nhiều trường hợp, nó sẽ ưu tiên gồm các chất đẳng trương, ví dụ, đường, rượu đa chức như manitol, sorbitol, hoặc natri clorua trong chế phẩm. Có thể tạo ra sự hấp thu kéo dài của chế phẩm tiêm bằng cách đưa vào chế phẩm tác nhân làm chậm quá trình hấp thu, ví dụ, muối monostearat và gelatin. Dung dịch tiêm vô trùng có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất hoạt tính với lượng cần thiết trong dung môi thích hợp với một hoặc tổ hợp các thành phần được liệt kê ở trên, theo yêu cầu, sau đó là vi lọc khử trùng. Thông thường, các hệ phân tán được bào chế bằng cách kết hợp hợp chất hoạt động vào trong tá dược lỏng vô khuẩn chứa môi trường phân tán bazơ và các thành phần khác thích hợp từ các thành phần được nêu trên. Trong trường hợp là bột vô khuẩn để điều chế dung dịch tiêm vô trùng, phương pháp được ưu tiên của việc bào chế là kỹ thuật sấy chân không và làm khô đông lạnh (quá trình đông khô) mà tạo ra bột chứa thành phần hoạt động và thành phần bổ sung mong muốn bất kỳ từ dung dịch đã được lọc vô trùng trước đó của chúng.

Dung dịch tiêm vô trùng có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất hoạt tính với lượng cần thiết trong dung môi thích hợp với một hoặc tổ hợp các thành phần được liệt kê ở trên, theo yêu cầu, sau đó là vi lọc khử trùng. Thông thường, các hệ phân tán được bào chế bằng cách kết hợp hợp chất hoạt động vào trong tá dược lỏng vô khuẩn chứa môi trường phân tán bazơ và các thành phần khác thích hợp từ các thành phần được nêu trên. Trong trường hợp là bột vô khuẩn để điều chế dung dịch tiêm vô trùng, phương

pháp được ưu tiên của việc bào chế là kỹ thuật sấy chân không và làm khô đông lạnh (quá trình đông khô) mà tạo ra bột chứa thành phần hoạt động và thành phần bổ sung mong muốn bất kỳ từ dung dịch đã được lọc vô trùng trước đó của chúng.

Lượng hoạt chất có thể được kết hợp với chất mang để tạo ra dạng liều lượng đơn sẽ thay đổi phụ thuộc vào đối tượng được điều trị và phương thức cung cấp cụ thể. Lượng hoạt chất có thể được kết hợp với chất mang để tạo ra một dạng liều đơn lẻ thường sẽ là lượng chế phẩm tạo ra hiệu quả trị liệu. Nói chung, trong số một trăm phần trăm, lượng này sẽ nằm trong khoảng từ 0,01 phần trăm đến chín mươi chín phần trăm của hoạt chất, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 phần trăm đến 70 phần trăm, tốt nhất là nằm trong khoảng từ 1 phần trăm đến 30 phần trăm phần trăm hoạt chất kết hợp với chất mang dược dụng.

Phác đồ liều được điều chỉnh để cho ra phản ứng phù hợp tối ưu (ví dụ, phản ứng trị liệu). Ví dụ, một viên thuốc to duy nhất có thể được đưa vào, nhiều liều lượng chia nhỏ có thể được đưa vào theo thời gian hoặc liều lượng có thể được giảm hoặc tăng theo tỷ lệ theo sự chỉ định trong các tình trạng khẩn cấp của tình huống trị liệu. Đó là ưu điểm đặc biệt để tạo các chế phẩm ngoài ruột dưới dạng đơn vị liều lượng để làm giảm bớt việc sử dụng và tính đồng đều của liều dùng. Dạng đơn vị liều lượng được sử dụng ở đây đề cập đến các đơn vị riêng biệt theo quy luật tự nhiên thích hợp dưới dạng liều dùng đơn nhất cho các đối tượng được điều trị; mỗi đơn vị chứa một lượng định trước hợp chất có hoạt tính được tính để tạo ra hiệu quả trị liệu mong muốn khi kết hợp với chất mang dược phẩm cần thiết. Việc mô tả các dạng đơn vị liều lượng theo ít nhất một số phương án của sáng chế này được quy định và phụ thuộc trực tiếp vào (a) các đặc tính duy nhất của hợp chất hoạt tính và hiệu quả trị liệu cụ thể cần đạt được, và (b) các giới hạn đã có trong lĩnh vực kỹ thuật về tổng hợp một hợp chất hoạt động như vậy để điều trị sự nhạy cảm ở các cá nhân.

Đối với việc sử dụng kháng thể VISTA được bộc lộ ở đây, liều lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,0001 đến 100 mg/kg, và thường là từ 0,01 đến 5 mg/kg, của trọng lượng cơ thể vật chủ. Ví dụ, liều lượng có thể là 0,3 mg/kg trọng lượng cơ thể, 1 mg/kg trọng lượng cơ thể, 3 mg/kg trọng lượng cơ thể, 5 mg/kg trọng lượng cơ thể hoặc 10

mg/kg trọng lượng cơ thể hoặc trong khoảng từ 1 đến 10 mg/kg . Phác đồ điều trị ví dụ đòi hỏi phải dùng mỗi tuần một lần, hai tuần một lần, ba tuần một lần, bốn tuần một lần, một tháng một lần, ba tháng một lần hoặc ba đến sáu tháng một lần. Phác đồ liều ưu tiên đối với kháng thể được bộc lộ ở đây theo ít nhất một số phương án của sáng chế bao gồm 1 mg/kg trọng lượng cơ thể hoặc 3 mg/kg trọng lượng cơ thể qua đường tiêm tĩnh mạch, với kháng thể được bộc lộ ở đây được sử dụng theo một trong các lịch trình dùng thuốc sau đây : (i) bốn tuần một lần với sáu liều, sau đó ba tháng một lần; (ii) ba tuần một lần; (iii) 3 mg/kg trọng lượng cơ thể một lần sau đó là 1 mg/kg trọng lượng cơ thể ba tuần một lần.

Trong một số phương pháp, hai hoặc nhiều kháng thể đơn dòng có tính đặc hiệu liên kết khác nhau được sử dụng đồng thời, trong trường hợp đó, liều của mỗi kháng thể được bộc lộ ở đây được sử dụng nằm trong phạm vi được chỉ định. Kháng thể được bộc lộ ở đây thường được sử dụng nhiều lần. Ví dụ, khoảng cách giữa các liều đơn có thể là hàng ngày, hàng tuần, hàng tháng, ba tháng một lần hoặc hàng năm. Các khoảng thời gian cũng có thể không đều như được chỉ định bằng cách đo nồng độ kháng thể trong máu đối với kháng nguyên đích ở bệnh nhân. Trong một số phương pháp, liều lượng được điều chỉnh để đạt được nồng độ kháng thể trong huyết tương khoảng 1-1000 mug/ml và trong một số phương pháp là khoảng 25-300 microgam/ml.

Ngoài ra, tác nhân trị liệu có thể được sử dụng ở dạng bào chế giải phóng kéo dài, trong trường hợp đó cần sử dụng ít thường xuyên hơn. Liều lượng và tần suất khác nhau tùy thuộc vào thời gian bán hủy của tác nhân trị liệu ở bệnh nhân. Nhìn chung, kháng thể ở người có thời gian bán hủy dài nhất, tiếp theo là kháng thể được nhân hóa, kháng thể khảm và kháng thể không phải ở người. Thời gian bán hủy của các protein tổng hợp có thể rất khác nhau. Liều lượng và tần suất sử dụng có thể khác nhau tùy thuộc vào việc điều trị là dự phòng hay trị liệu. Trong các ứng dụng về việc phòng bệnh, liều lượng tương đối thấp được sử dụng với khoảng thời gian tương đối không thường xuyên trong một thời gian dài. Một số bệnh nhân tiếp tục tiếp nhận điều trị đến hết đời. Trong các ứng dụng trị liệu, liều lượng tương đối cao với khoảng thời gian tương đối ngắn đôi khi được yêu cầu cho đến khi sự tiến triển của bệnh đã giảm hoặc chấm dứt, và tốt hơn

là cho đến khi bệnh nhân thể hiện sự thuyên giảm một phần hoặc hoàn toàn các triệu chứng của bệnh. Sau đó, bệnh nhân này có thể được sử dụng một chế độ phòng bệnh.

Mức liều lượng thực tế của các hoạt chất trong dược phẩm theo sáng chế có thể thay đổi để thu được lượng hoạt chất có hiệu quả để đạt được đáp ứng điều trị mong muốn đối với bệnh nhân, chế phẩm và phương thức sử dụng cụ thể mà không cần gây độc cho bệnh nhân. Mức liều lượng được chọn sẽ phụ thuộc vào nhiều yếu tố dược động học bao gồm hoạt tính của các chế phẩm cụ thể theo sáng chế được sử dụng, hoặc este, muối hoặc amit của chúng, đường dùng, thời gian dùng, tốc độ bài tiết của hợp chất cụ thể đang được sử dụng, thời gian điều trị, các loại thuốc, hợp chất và/hoặc nguyên liệu khác được sử dụng kết hợp với các chế phẩm cụ thể được sử dụng, tuổi, giới tính, cân nặng, tình trạng, sức khỏe tổng quát và tiền sử bệnh của bệnh nhân đang được điều trị, và giống như các yếu tố đã biết trong lĩnh vực y tế.

Sau khi mô tả sáng chế, các ví dụ sau đây được cung cấp để minh họa thêm cho sáng chế và các ưu điểm vốn có của nó.

Các ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1 Sử dụng các xét nghiệm để sàng lọc kháng thể (Abs) kháng VISTA ở chuột ức chế miễn dịch

Các tác giả sáng chế này đã phát triển nhiều xét nghiệm khác nhau để sàng lọc các kháng thể kháng VISTA ở chuột có tính chủ vận giả định. Như thể hiện trên Hình 1, các thử nghiệm sàng lọc in vitro và in vivo đã được sử dụng để nhận biết mAbs kháng VISTA ức chế miễn dịch. Trong các thí nghiệm trên Hình 1, các tế bào T được tinh chế được phủ lên trên chất kháng CD3 với sự có mặt của mAb được chỉ định trong 72 giờ. Sự tăng sinh được đo bằng sự kết hợp H3. Trong các thí nghiệm trên Hình 1B, các tế bào T DO11.10 được tinh chế được kích thích bởi các APC xung ISQ trong 6 ngày với sự có mặt của kháng thể được chỉ định. Sự tăng sinh được đo bằng cách sử dụng thuốc nhuộm pha loãng CTV. Trong các thí nghiệm trên Hình 1, GVHD được tạo ra bằng cách chuyển các tế bào C57BL/6 vào các thể nhận BALB/c được chiếu xạ. Chuột được tiêm I.P. với 200 μg kháng thể vào ngày 0, 2 và 4 sau chuyển và tỷ lệ sống sót đã được

phân tích. Trong các thí nghiệm trên Hình 1D, chuột được điều trị bằng 10 mpk kháng thể được chỉ định 3 giờ trước khi sử dụng ConA (15 mpk) và IL-2 được phân tích trong huyết tương tại 6 bởi Luminex.

Cụ thể hơn, trong thử nghiệm thứ nhất, các tế bào T $CD4^+$ được phân lập và ủ với Ab1, Ab2 hoặc Ab3 trước khi được thêm vào các tấm được phủ chất kháng CD3. Sau 3 ngày nuôi cấy, các tế bào T được xung với thymidin được triti hóa, được kết hợp bởi các tế bào tăng sinh. Đáng chú ý, cả Ab1 và Ab2 đều đã cảm ứng sự giảm đáng kể tốc độ tăng sinh của các tế bào T, trong khi Ab3 không có phản ứng với kích thích (Hình 1). Trong thử nghiệm tương tự, trong đó các tế bào T biến đổi gen được kích thích bằng các APC xung kháng nguyên để thay thế, sự hoạt hóa tế bào T được đo bằng cách pha loãng thuốc nhuộm tăng sinh. Tương tự như xét nghiệm kháng CD3, Ab1 ức chế sự tăng sinh tế bào T đặc hiệu của kháng nguyên đến khoảng ~50% (Hình 1B). Những dữ liệu này chỉ ra rằng Ab3 mAb ngăn chặn chức năng mVISTA (nghĩa là tăng cường phản ứng miễn dịch) trong khi Ab1 và Ab3 kích thích chức năng mVISTA và điều hòa giảm các đáp ứng miễn dịch chính.

Chúng tôi cũng đã xác định liệu Ab3 và Ab1 có thể được phân biệt bằng cách sử dụng các mô hình động vật in vivo hay không, đặc biệt là trong các mô hình viêm gan GVHD và ConA. Những con chuột mắc GVHD được điều trị bằng kháng thể đối chứng (Ham Ig) mắc bệnh tiến triển và cần được làm chết nhân đạo sau 4 tuần sau cấy ghép như dự kiến (Hình 1C). Những con chuột được điều trị bằng Ab3 cũng dễ mắc GVHD, và trên thực tế, hầu hết những con chuột đã chết trước nhóm được điều trị bằng đối chứng, cho biết Ab3 có thể làm trầm trọng bệnh thêm. Ngược lại, tất cả những con chuột được điều trị bằng Ab1 không có triệu chứng rõ ràng của GVHD và hầu hết tất cả đều khỏe mạnh trong ít nhất 40 ngày. Cụ thể trong các thí nghiệm này, những con chuột mắc GVHD được điều trị bằng kháng thể đối chứng (Ham Ig) đã mắc bệnh tiến triển và cần được làm chết nhân đạo sau 4 tuần sau cấy ghép như dự kiến (Hình 1C). Những con chuột được điều trị bằng Ab3 cũng dễ mắc GVHD, và trên thực tế, hầu hết những con chuột đã chết trước nhóm được điều trị bằng đối chứng, cho biết Ab3 có thể làm trầm

trọng bệnh thêm. Ngược lại, tất cả những con chuột được điều trị bằng Ab1 không có triệu chứng rõ ràng của GVHD và hầu hết tất cả đều khỏe mạnh trong ít nhất 40 ngày.

Trong mô hình ConA, các tác giả sáng chế đã kiểm tra liệu mỗi kháng thể VISTA có tác động đến đáp ứng của xytokin tế bào T đặc trưng tốt đối với ConA hay không. Đáng chú ý là Ab1, chứ không phải Ab3, làm giảm nồng độ IL-2 trong huyết tương của cytokin (Hình 1D). Cụ thể, trong mô hình ConA, các tác giả sáng chế đã kiểm tra thêm xem mỗi kháng thể VISTA có tác động đến phản ứng của xytokin tế bào T đặc trưng tốt đối với ConA hay không. Đáng chú ý là Ab1, chứ không phải Ab3, làm giảm nồng độ IL-2 trong huyết tương của cytokin (Hình 1D).

Theo đó, những kết quả này chứng minh rằng cả hai mAbs kháng VISTA (Ab1 và Ab2) đều có tác dụng ức chế miễn dịch và người ta cũng chứng minh rằng các kháng thể kháng VISTA ở chuột ức chế miễn dịch như vậy có thể được phân biệt với các kháng thể kháng VISTA ở chuột ức chế miễn dịch viêm (Ab3). Như được hiển thị trên Hình 1, Ab1 có hiệu quả (ức chế miễn dịch) trong nhiều mô hình viêm bao gồm GVHD, viêm thận tiểu cầu dạng lupus NZB/W F1, viêm gan được cảm ứng bởi concanavalin A (ConA), viêm khớp do kháng thể collagen (CAIA), và bệnh vẩy nến được cảm ứng bởi Imiquimod. Trong mỗi bệnh này, việc sử dụng Ab1 trong quá trình tiến triển của bệnh làm giảm bớt đáng kể bệnh lý và/hoặc tỷ lệ tử vong. Mỗi mô hình được liệt kê có một yêu cầu duy nhất về tế bào T đối với sự tiến triển của bệnh. GVHD và ConA đều được điều khiển bởi các phản ứng của tế bào Th1 T.

Ví dụ 2 Nhận dạng Abs kháng VISTA ức chế khả năng tự miễn dịch trong các mô hình bệnh tự miễn khác nhau

Trong các thí nghiệm trên Hình 2A-F, tác động của Abs kháng VISTA ở chuột khác nhau một lần nữa được so sánh trong các mô hình bệnh khác nhau. Trong các thí nghiệm trên Hình 2A, chuột F1 của NZB/W được điều trị 3 lần/tuần bằng Ab1 hoặc Ham Ig (200 μg) bắt đầu từ 25 tuần cho đến khi kết thúc thí nghiệm. "X" biểu thị các mốc thời gian mà tất cả nhóm được điều trị đối chứng đã được làm chết. Trong thí nghiệm trên Hình 2B, chuột được điều trị bằng 200 μg kháng thể 3 giờ trước khi sử dụng

ConA 15 mg/kg (mpk) và tỷ lệ sống sót được theo dõi trong 80 giờ. Trong thí nghiệm trên Hình 2C, chuột được điều trị lần lượt bằng Collagen II mAb, sau đó là LPS và bệnh viêm khớp được đo bằng cách đo độ sưng ở bàn chân. Trong các thí nghiệm, Ab1 và Ham-Ig được sử dụng (200 μg) 3 lần mỗi ngày. Trong thí nghiệm trên Hình 2D, Imiquimod được bôi vào tai chuột hàng ngày. Vào ngày thứ 14, Ab1 hoặc Ham-Ig (200 μg) được sử dụng cách ngày và độ dày của tai được đo bằng thước cặp. Trong thí nghiệm cùng trên Hình 2E-F, imiquimod được bôi lên lưng chuột hàng ngày. Vào ngày thứ 9, những con chuột đã được làm chết nhân đạo và da được cắt ra và nhuộm màu để biểu hiện CD3 bằng IHC.

Như được thể hiện trên Hình 2A-F, trong mỗi mô hình thử nghiệm này, việc sử dụng Ab1 trong quá trình tiến triển của bệnh cụ thể đã làm giảm đáng kể bệnh lý và/hoặc tỷ lệ tử vong. Mỗi mô hình được liệt kê có một yêu cầu duy nhất về tế bào T đối với sự tiến triển của bệnh. GVHD và ConA đều được điều khiển bởi các phản ứng của tế bào Th1 T.

Bệnh vẩy nến được cảm ứng bởi Imiquimod là bệnh do IL-17/23 gây ra, trong đó các tế bào T được tuyển chọn vào lớp bì của da. Ab1 làm giảm đáng kể số lượng tế bào $CD3^+$ trong lớp hạ bì (Hình 2E và F), nhưng không có tác động đến quần thể tế bào T lách (dữ liệu không được hiển thị), cho thấy Ab kháng VISTA ở chuột này ưu tiên ức chế miễn dịch tại tổn thương do viêm.

Lupus NZB/W F1 là một bệnh đa yếu tố với sự góp phần của các tế bào B, tế bào T và tế bào tủy. Trong mô hình này, việc điều trị bằng Ab1 làm giảm nồng độ protein niệu cho thấy giảm tổn thương thận. Cuối cùng, CAIA không liên quan đến khả năng miễn dịch thích nghi, thay vào đó được điều khiển bởi các đại thực bào và bạch cầu hạt. Ức chế bằng chất kháng VISTA trong mô hình này cho thấy rằng kháng thể cũng có thể tác động lên khoang tủy. Như vậy, mAb VISTA ức chế dường như làm trung gian tác động lên cả tế bào T và các khoang miễn dịch bẩm sinh.

Do đó, như thể hiện trên Hình 1 và Hình 2, cả hai Abs kháng VISTA ở chuột đơn dòng Ab1 và AB2 đều làm giảm đáng kể tốc độ tăng sinh của các tế bào T, trong khi

Ab3 không có tác động (Hình 1). Trong một thử nghiệm tương tự, trong đó các tế bào T biến đổi gen được kích thích bằng các APC xung kháng nguyên, sự kích hoạt tế bào T được đo bằng cách pha loãng thuốc nhuộm tăng sinh. Tương tự như xét nghiệm kháng CD3, Ab1 ức chế sự tăng sinh tế bào T đặc hiệu của kháng nguyên đến khoảng ~50% (Hình 1B). Những dữ liệu này cho thấy rằng Ab1 và Ab2 kích thích chức năng VISTA và do đó điều chỉnh các đáp ứng miễn dịch chính.

Đặc biệt, Ab1, kháng thể kháng VISTA ở chuột hamster có hiệu quả trong nhiều mô hình viêm bao gồm GVHD, viêm thận tiểu cầu dạng lupus NZB/W F1, viêm gan do concanavalin A (ConA), viêm khớp do kháng thể collagen (CAIA) và bệnh vẩy nến được cảm ứng bởi Imiquimod (Hình 1 và 2). Trong mỗi bệnh này, việc sử dụng Ab1 trong quá trình tiến triển của bệnh làm giảm bớt đáng kể bệnh lý và/hoặc tỷ lệ tử vong. Mỗi mô hình được liệt kê có một yêu cầu duy nhất về tế bào T đối với sự tiến triển của bệnh. GVHD và ConA đều được điều khiển bởi các phản ứng của tế bào Th1 T. Như đã lưu ý ở trên, bệnh vẩy nến được cảm ứng bởi Imiquimod là một bệnh do IL-17/23 gây ra, trong đó các tế bào T được tuyển chọn vào lớp bì của da. Do đó, sự ức chế của Ab1 trong mô hình tự miễn dịch cụ thể này chỉ ra rằng kháng thể này cũng có thể ảnh hưởng đến khoang tủy. Do đó, các mAb kháng VISTA ở chuột ức chế miễn dịch này dường như có tác dụng điều tiết trên cả tế bào T và các khoang miễn dịch bẩm sinh.

Ví dụ 3 Phát triển chuột biến đổi gen tạo chức năng VISTA ở người để sử dụng trong sàng lọc Abs kháng VISTA ở người chủ vận

Các ví dụ trước liên quan đến sự phân lập và mô tả đặc điểm của Abs kháng VISTA ở chuột chủ vận. Trước đây, Ab kháng VISTA ở người chủ vận chưa bao giờ được báo cáo trong tài liệu. Điều này bất chấp thực tế là rất nhiều kháng thể kháng VISTA ở người đối vận đã được xác định bởi bên được chuyển nhượng hiện tại và các nhóm khác. Theo đó, trước sáng chế này, không chắc chắn liệu các kháng thể kháng VISTA ở người chủ vận có được nhận dạng hay không.

Những kháng thể như vậy sẽ rất có lợi vì hiện tại không có phương pháp trị liệu nào được chấp thuận cho con người khai thác chức năng tự nhiên của NCR để ngăn chặn phản ứng miễn dịch. Mặc dù Orencia (CTLA4-Ig) có hiệu quả, nhưng nó chỉ hoạt động

bằng cách chặn con đường và tương tác CD28-B7 và không hoạt động bằng cách kích thích con đường điều hòa giảm. Như được minh họa bằng các tác dụng ức chế miễn dịch mạnh mẽ của 2 mAbs kháng VISTA chủ vận khác nhau như được trình bày trong các ví dụ sau đây, sự tham gia của con đường này có thể chứng tỏ điều này sẽ là một cuộc cách mạng trong việc quản lý các bệnh tự miễn dịch khác nhau ở người. Hơn nữa, tác động ức chế miễn dịch của chất kháng VISTA đối với cả cơ chế tác động tự miễn dịch thích nghi và bẩm sinh khiến nó khác biệt với nhiều chất chống viêm khác.

Đối với những điều đã nêu trên, người ta đã đưa ra giả thuyết rằng thuốc thử mong muốn và cần thiết để sàng lọc Abs kháng VISTA ở người chủ vận là chuột biến đổi gen tạo chức năng VISTA ở người. Bên được chuyển nhượng hiện tại ("chuột hV-KI") đã tạo ra chuột biến đổi gen tạo chức năng VISTA ở người. Những con chuột hV-KI này thể hiện VISTA ở người thay thế cho VISTA ở chuột. Đặc biệt, như thể hiện trên Hình 3 tế bào T $CD4^+$, tế bào T $CD8^+$, Tregs ($CD4^+$ $FoxP3^+$) và bạch cầu đơn nhân, $CD11b^+$, $Ly6C^+$, $Ly6G^-$ được phân lập từ các hạch bạch huyết của chuột WT và VISTA KI, và được nhuộm bằng kháng thể αVISTA kháng protein của chuột hoặc con người tương ứng. Mẫu biểu hiện của hV-KI giống với mẫu được thấy ở chuột WT là tế bào T $CD4^+$ và $CD8^+$, tế bào T điều hòa và bạch cầu đơn nhân đều biểu hiện lượng protein bề mặt nhất quán giữa hai chủng (xem Hình 3).

Ngoài ra, chuột hV-KI không phát triển bất kỳ dấu hiệu nào của bệnh viêm nhiễm được quan sát thấy ở chuột VISTA KO, cho thấy hVISTA có đầy đủ chức năng trong hệ thống miễn dịch của chuột (dữ liệu không được thể hiện). Theo đó, mẫu chuột này có thể được sử dụng trong các xét nghiệm khác nhau để sàng lọc các mAbs ức chế miễn dịch.

Ví dụ 4 Tổng hợp các kháng thể kháng VISTA ở người chủ vận giả định

Trình tự của các kháng thể kháng VISTA ở người khác nhau được trình bày trên Hình 4. Các kháng thể này liên kết đặc hiệu với VISTA ở người, ví dụ, VSTB49-VSTB116, và có các đặc tính đối vận VISTA, nghĩa là, các kháng thể này ức chế các tác động ức chế của VISTA đối với khả năng miễn dịch khi ở dạng IgG1, ví dụ, khi kháng thể chứa vùng IgG1 Fc là kiểu dại, tức là không sửa đổi.

Trong số các kháng thể được nhận diện trên Hình 4 là 1E8. Kháng thể VISTA kháng người ở chuột này bao gồm các polypeptit chuỗi nhẹ và nặng biến đổi được nêu dưới đây và được các tác giả sáng chế chuyển đổi thành hai dạng khảm ở người. Kháng thể khảm thứ nhất được đề cập ở đây là INX800 thu được bằng cách gắn các polypeptit vùng hằng định chuỗi nặng và chuỗi nhẹ IgG2 ở người vào các polypeptit vùng biến đổi chuỗi nhẹ và nặng 1E8. Trong kháng thể khảm thứ nhất này, không có gốc axit amin nào trong các vùng hằng định IgG2 bị biến đổi.

Kháng thể khảm thứ hai được đề cập ở đây là INX801 thu được tương tự bằng cách gắn các polypeptit vùng hằng định chuỗi nặng và chuỗi nhẹ IgG2 ở người vào các polypeptit vùng biến đổi chuỗi nhẹ và chuỗi nặng 1E8. Trong kháng thể khảm thứ hai này, gốc cystein ở vị trí 127 trong chuỗi kappa IgG2 ở người được chuyển đổi thành serine. Mặt khác, không có gốc axit amin nào trong các vùng hằng định IgG2 bị biến đổi.

Polypeptit IE8 V_H

EVKLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFDFSRYWMSWVRQAPGKGLEW IGEVYPDSSTINYTPSLKDKFIISRDNAKNTLYLQMIKVRSEDTALYYCARGRG DYWGQGTSVTVSS (SEQ ID NO:57)

Polypeptit IE8 V_L

DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASGNIHNYLSWYHQKQGKSPQLLVY NAKTLADGVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLQPEDFGSYYCQNFWSTPFTFGSGTK LEIKR. (SEQ ID NO:58)

Ví dụ 5 Đánh giá các kháng thể kháng VISTA ở người chủ vận giả định trong mô hình động vật ConA

Tac dụng của cả kháng thể IgG2 thể khảm và kháng thể đối chứng được so sánh trong mô hình Viêm gan do Concavalin A. Trong mô hình in vivo này, các động vật khác nhau được cho dùng theo liều trước bằng 10 mg/kg kháng thể IgG2 thể khảm (INX800 hoặc INX801) hoặc bằng kháng thể đối chứng 3 giờ trước khi sử dụng Concavalin A. 3 giờ sau khi sử dụng kháng thể, những con chuột này sau đó được cho

dùng ConA ở 12 mg/kg. Những con vật này và những con vật đối chứng sau đó đã được lấy máu bằng cách chọc thủng tim 6 giờ sau khi dùng liều ConA. Tất cả những con chuột đều có vẻ ổn, không có bệnh tật hoặc tử vong rõ ràng.

Máu sau đó được phân tích cho biểu hiện cytokin. Đặc biệt, 32-plex được chạy bằng cách sử dụng huyết tương thu được từ các mẫu máu được thu thập bằng các phương pháp thông thường và bộ kit xét nghiệm cytokin thường được sử dụng để phân tích cytokin. Như thể hiện trên Hình 5, sự biểu hiện của một số cytokin tiền viêm đã bị ức chế đáng kể ở động vật được sử dụng kháng thể INX800 hoặc INX801 so với con vật đối chứng. Đặc biệt, các mức GM-CSF, IL-2, IL-4, IL-6, IL-17 và TNF-α đều thấp hơn đáng kể ở động vật được điều trị bằng INX800 hoặc INX801 so với đối chứng. Biểu hiện [giảm] của các cytokin này về cơ bản giống hệt nhau ở động vật được điều trị bằng INX800 hoặc INX801.

Ngoài ra, sự biểu hiện của một số chemokin (chemokin có nguồn gốc từ tế bào sừng hoặc "KC") và protein gây viêm đại thực bào 2 (MIP-2) đã tăng đáng kể ở những con vật được điều trị bằng INX800 hoặc INX801 so với đối chứng. Một lần nữa, biểu hiện [tăng] của các protein này về cơ bản giống hệt nhau ở các con vật được điều trị bằng INX800 hoặc INX801. Dựa trên những kết quả này, cả INX800 và INX801 dường như là chất chủ vận VISTA có tiềm năng vì chúng có vẻ gợi ra các tác dụng ức chế miễn dịch tương tự mà VISTA tạo ra sự biểu hiện của các cytokin gây viêm khác nhau.

Ví dụ 6 Đánh giá các kháng thể kháng VISTA ở người chủ vận giả định trong mô hình động vật bệnh ghép chống chủ (GVHD)

Tác dụng của cùng kháng thể chủ vận chủ vận giả định VISTA, INX800 và INX801 cũng được so sánh trong mô hình động vật bệnh ghép chống chủ (GVHD) so với động vật không được điều trị hoặc đối chứng được điều trị bằng kháng thể không liên quan. Trong mô hình động vật này, các tế bào T được chuyển thích hợp vào vật chủ được chiếu xạ và trọng lượng cơ thể được đo khi đọc kết quả bệnh. Dựa trên sự tiến triển của bệnh GVHD, tất cả chuột đối chứng (8/8) phải được làm chết nhân đạo. Kết quả của những nghiên cứu trên động vật này được thể hiện trên Hình 6. Như đã thể hiện, không có con chuột nào được điều trị bằng INX800 hoặc INX801 [0/8] cần phải được

làm chết nhân đạo vì GVHD đã được ức chế đáng kể do điều trị bằng kháng thể INX800 hoặc INX801. Dựa trên những kết quả này, cả INX800 và INX801 dường như là chất chủ vận VISTA mạnh vì chúng dường như có khả năng ngăn chặn các phản ứng miễn dịch GVHD.

Ví dụ 7 Tác dụng của các kháng thể kháng VISTA ở người chủ vận giả định đối với các phản ứng miễn dịch của tế bào T được điều khiển bởi CD3

Tác dụng của các kháng thể kháng VISTA ở người chủ vận tương tự, INX800 và INX801 cũng được so sánh về khả năng ngăn chặn phản ứng miễn dịch của tế bào T được điều khiển bởi CD3. Trong các thí nghiệm này, các tấm được phủ OKT3 (2,5 µg/ml). Các tế bào T đã được ủ trước với kháng thể trong 30 phút. Sau đó, các tế bào T được xử lý bằng kháng thể được thêm vào các đĩa được phủ OKT3 và các tế bào T được nuôi cấy trên các đĩa này trong 72 giờ. Khi đọc các tác động có thể có của các kháng thể đối với các phản ứng miễn dịch của tế bào T dựa trên CD3, sự tăng sinh của tế bào T được xác định bằng cách sử dụng các phương pháp kết hợp Triti, phương pháp được chấp nhận tốt để phát hiện sự tăng sinh của tế bào T. Như thể hiện trên Hình 7, sự tăng sinh tế bào T đã giảm đáng kể trong các tế bào T nuôi cấy được điều trị bằng kháng thể INX800 hoặc INX801 so với các tế bào T nuôi cấy đối chứng.

Ví dụ 8 Tác dụng của các kháng thể kháng VISTA ở người chủ vận giả định đối với các quần thể tế bào T đặc hiệu và tổng số tế bào T

Các thí nghiệm cũng bị ảnh hưởng để so sánh tác động có thể có của cùng một kháng thể kháng VISTA ở người, INX800 và INX801, đối với số lượng tế bào T đặc hiệu cũng như trên tổng số tế bào T. Các thí nghiệm này được tiến hành để đánh giá xem các tác động quan sát được của các kháng thể kháng VISTA ở người đối với các cytokin và tế bào T có thể là do sự suy giảm tế bào (một tác dụng không đặc hiệu) chứ không phải do các kháng thể gợi ra tác dụng ức chế miễn dịch dựa trên tác dụng ức chế miễn dịch sự thúc đẩy tác dụng ức chế miễn dịch qua được điều tiết bởi VISTA đặc hiệu đối với khả năng miễn dịch.

Cả hai kháng thể kháng VISTA ở người chủ vận, INX800 và INX801, không có ảnh hưởng đáng kể đến số lượng quần thể tế bào T đặc hiệu hoặc trên tổng số tế bào T. Ngoài ra, kết quả với cả kháng thể INX800 và INX801 về cơ bản là giống nhau. Kết quả của các thí nghiệm ví dụ được thể hiện trên Hình 8.

Dựa vào đó, các tác dụng chủ vận quan sát được của INX800 và INX801 dường như không phải do sự tan tế bào. Thay vào đó, cả hai kháng thể này dường như tạo ra tác dụng ức chế miễn dịch đối với việc hoạt hóa/tăng sinh tế bào T, phản ứng miễn dịch GVHD và biểu hiện của các cytokin tiền viêm dựa trên việc thúc đẩy các tác dụng ức chế miễn dịch được điều tiết bởi VISTA của chúng đối với khả năng miễn dịch.

Ví dụ 9 Tóm tắt tác dụng của Abs kháng VISTA ở người chủ vận khác nhau trong các mô hình miễn dịch khác nhau

Như được trình bày trong Bảng 1 và 2 bên dưới, các tác dụng ức chế miễn dịch hoặc chủ vận của các kháng thể kháng VISTA ở người khác nhau được đánh giá có các trình tự trong Fig.4. Cho đến nay, 12 kháng thể kháng VISTA ở người khác nhau của thể khảm đã được chứng minh là có khả năng ức chế miễn dịch. Một số kết quả thu được cho đến nay được tóm tắt trong các Bảng. Tất cả các kháng thể trong Ngăn 1 đều cạnh tranh để liên kết với VISTA ở người nhưng không cạnh tranh để liên kết VISTA với các kháng thể trong Ngăn 2. Ngược lại, tất cả các kháng thể kháng VISTA ở người trong Ngăn 2 đều cạnh tranh để liên kết với VISTA ở người với nhau nhưng không phải với các kháng thể trong Ngăn 1.

Kháng thể trong Bảng 2 được đánh dấu là "không thể kết luận" đã gợi ra các tác dụng khác nhau, bao gồm các tác dụng ức chế miễn dịch trong cùng một thử nghiệm hoặc gợi ra các kết quả không rõ ràng vì các lý do khác. Như được trình bày trong Bảng 1 và 2, tổng cộng 12 kháng thể kháng VISTA ở người đã được phân lập có tác dụng ức chế miễn dịch trong các xét nghiệm MLR hoặc xét nghiệm ConA và/hoặc các xét nghiệm *in vitro* và *in vivo* khác hoặc các mô hình bệnh tự miễn, viêm nhiễm hoặc bệnh GVHD và bắt chước hoặc kích hoạt các tác dụng ức chế miễn dịch của VISTA ở người. Dựa trên những kết quả này, người ta hy vọng rằng các kháng thể kháng VISTA khác

của người có thể thu được bằng các phương pháp tương tự bao gồm cả những phương pháp có tính đặc hiệu với quyết định kháng nguyên VISTA giống hoặc khác nhau.

Ngoài ra, các thí nghiệm trên Hình 9 so sánh tác động của các kháng thể kháng VISTA ở người khác nhau trong các thử nghiệm ConA và trên sự biểu hiện của các cytokin tiền viêm chọn lọc và các dấu hiệu viêm, tức là IL-2, interferon γ và IL-12p70.

Bảng 1 (kháng thể kháng vista ở người hoặc được nhân hóa)

mAb ID	Nhóm quyết định kháng nguyên	Nguồn gốc	Xét nghiệm thứ nhất Tăng sinh MLR dưới dạng IgG1	Kd, M	Trạng thái	Ức chế như IgG2 Xét nghiệm MLR và/hoặc ConA Hep	Xét nghiệm thứ 2 Tăng sinh MLR dưới dạng IgG1)
INX903|VSTB95	1	HFA lai (His)	++	1,26E-10	Đã kiểm tra Đối với ức chế miễn dịch	+	
INX904|VSTB103	1	Thể thực khuẩn, ban đầu	-	6,36E-10	Đã kiểm tra Đối với ức chế miễn dịch	+/-	có
INX905|VSTB53	1	HFA lai (Fc)	++	2,64E-11	Đã kiểm tra Đối với ức chế miễn dịch	++	
INX908|VSTB92	1	HFA lai (Fc)	++	9,34E-11	**Đã kiểm tra Đối với ức chế miễn dịch	++	
INX900|VSTB50	2	HFA lai (Fc)	++	6,32E-10	Đã kiểm tra Đối với ức chế miễn dịch	+/-	
INX901|VSTB56	2	HFA lai (Fc)	+/-	2,35E-11	Đã kiểm tra Đối với ức chế miễn dịch	++	có
INX902|VSTB63	2	HFA lai (Fc)	+/-	8,30E-10	Đã kiểm tra	++	có

mAb ID	Nhóm quyết định kháng nguyên	Nguồn gốc	Xét nghiệm thứ nhất Tăng sinh MLR dưới dạng IgG1	Kd, M	Trạng thái	Ức chế như IgG2 Xét nghiệm MLR và/hoặc ConA Hep	Xét nghiệm thứ 2 Tăng sinh MLR dưới dạng IgG1)
					Đối với ức chế miễn dịch		
INX906|VSTB54	2	HFA lai (Fc)	+/-	2,53E-11	Đã kiểm tra Đối với ức chế miễn dịch	++	
INX907|VSTB66	2	HFA lai (Fc)	+/-	8,06E-11	Đã kiểm tra Đối với ức chế miễn dịch	+	có
INX909|VSTB67	1	HFA lai (Fc)	+/-	6,29E-11	Cần được kiểm tra		
INX913|VSTB85	1	HFA lai (InterFAD)	++	3,78E-11	Cần được kiểm tra		
INX914|VSTB97	1	Thể thực khuẩn, ban đầu	+/-	7,68E-10	Cần được kiểm tra		
INX915|VSTB106	1	Thể thực khuẩn, ILM	+/-	1,67E-10	Cần được kiểm tra		
INX916|VSTB107	1	Thể thực khuẩn, ILM	++	8,90E-11	Cần được kiểm tra		
INX917|VSTB110	1	Thể thực khuẩn, ILM	+/-	2,02E-10	Cần được kiểm tra		
INX918|VSTB113	1	Thể thực khuẩn, ILM	++	4,33E-11	Cần được kiểm tra		
INX919|VSTB115	1	Thể thực khuẩn, ILM	+/-	1,45E-10	Cần được kiểm tra		có
INX910|VSTB73	2	HFA lai (His)	+/-	2,26E-09	Cần được kiểm tra		có
INX911|VSTB76	2	HFA lai (His)	+/-	1,31E-09	Cần được kiểm tra		
INX912|VSTB84	2	HFA lai (InterFAD)	+	2,03E-09	Cần được kiểm tra		
VSTB100	1	Thể thực khuẩn, ban đầu	+/-	1,48E-09			
VSTB101	1	Thể thực khuẩn, ban đầu	+/-	3,18E-09			

mAb ID	Nhóm quyết định kháng nguyên	Nguồn gốc	Xét nghiệm thứ nhất Tăng sinh MLR dưới dạng IgG1	Kd, M	Trạng thái	Ức chế như IgG2 Xét nghiệm MLR và/hoặc ConA Hep	Xét nghiệm thứ 2 Tăng sinh MLR dưới dạng IgG1)
VSTB102	1	Thể thực khuẩn, ban đầu	+/-	2,98E-09			
VSTB104	1	Thể thực khuẩn, ban đầu	+	6,75E-10			
VSTB105	1	Thể thực khuẩn, ILM	+	1,15E-10			
VSTB108	1	Thể thực khuẩn, ILM	+	4,94E-10			
VSTB109	1	Thể thực khuẩn, ILM	+/-	1,02E-10			
VSTB111	1	Thể thực khuẩn, ILM	++	1,71E-10			
VSTB112	1	Thể thực khuẩn, ILM	++	1,56E-10			
VSTB114	1	Thể thực khuẩn, ILM	++	1,52E-10			
VSTB116	1	Thể thực khuẩn, ILM	++	2,13E-10			
VSTB49	1	HFA lai (Fc)	+	5,07E-10			
VSTB51	1	HFA lai (Fc)	++	1,04E-10			
VSTB59	1	HFA lai (Fc)	+	1,06E-10			
VSTB65	1	HFA lai (Fc)	++	1,08E-09			
VSTB70	1	HFA lai (His)	+/-	2,23E-09			
VSTB81	1	HFA lai (InterFAD)	+/-	3,12E-10			
VSTB98	1	Thể thực khuẩn, ban đầu	+	2,28E-09			
VSTB99	1	Thể thực khuẩn, ban đầu	+/-	1,54E-09			
VSTB60	2	HFA lai (Fc)	+	3,56E-10			
VSTB78	2	HFA lai (InterFAD)	++	1,13E-09			
VSTB74	4	HFA lai (His)	-	5,62E-10			

Bảng 2 (kháng thể kháng vista ở người của chuột)

Kháng thể	Ngăn	Ức chế?	Tăng sinh MLR	Kd, M

1E8*	1	Có	++	NT
GG8	1	Có	++	NT
GA1	2	Không thể kết luận	_	NT

* Được chứng minh là ức chế miễn dịch ở 2 dạng IgG2 khác nhau.

Ví dụ 10 Xác định các quyết định kháng nguyên của kháng thể kháng VISTA ở người bằng lập bản đồ quyết định kháng nguyên tế bào B

Tính đặc hiệu quyết định kháng nguyên của một số kháng thể kháng VISTA ở người chủ vận giả định được xác định bằng cách sử dụng các dãy peptit tùy chỉnh sử dụng các mảnh VISTA ở người, sử dụng các phương pháp độc quyền [ProArray Ultra™] Về cơ bản, việc xác định liên kết kháng thể-peptit được thực hiện bằng cách ủ các mẫu kháng thể với vi mảng peptit ProArray Ultra™, sau đó ủ với kháng thể thứ cấp được đánh dấu huỳnh quang. Sau một vài bước rửa, các dãy ProArray Ultra™ được làm khô và quét bằng cách sử dụng chức năng quét vi mảng huỳnh quang có độ phân giải cao.

Tất cả các peptit (được liệt kê bên dưới) đều được tổng hợp riêng biệt, sau đó được liên kết với bề mặt lam kính ProArray Ultra™ bằng công nghệ độc quyền của ProImmune. Quy trình được tối ưu hóa này đảm bảo rằng các peptit được trình diện trên dãy theo cách sao cho gần giống với các đặc tính của vùng protein tương ứng, tránh được sự biến đổi hóa lý vốn có của chính các peptit tự do và tạo ra nền tảng cho dãy protein và peptit được kết hợp, tương thích. Các chất phân tích thử nghiệm (peptit và protein) được phân phối trên lam kính ProArray Ultra™ ở các điểm riêng biệt và các tệp gal thích hợp cho phép căn chỉnh chính xác các đặc điểm dãy thu được trở lại chất phân tích được lắng đọng.

Liên kết kháng thể-peptit được xác định bằng cách ủ mẫu kháng thể (do khách hàng cung cấp) với lam kính ProArray Ultra™, sau đó ủ với kháng thể thứ cấp được đánh dấu huỳnh quang. Sau bước ủ và rửa cuối cùng, các vi mảng được sấy khô và quét trong hệ thống quét vi mô có độ phân giải cao.

Sau khi quét các lam kính ProArray Ultra™ được đánh dấu huỳnh quang, máy quét sẽ ghi lại hình ảnh được đánh giá bằng phần mềm phân tích hình ảnh – cho phép

diễn giải và định lượng các mức cường độ huỳnh quang liên quan đến từng điểm huỳnh quang trên lam kính vi mảng được quét. Vi mảng peptit dựa trên một thư viện peptit chồng chéo được tổng hợp từ trình tự polypeptit VISTA ở người. Dựa trên trình tự 15-mer vi mảng peptit, chồng chéo bởi 12 axit amin, được tạo ra bằng cách sử dụng công nghệ ProArray Ultra™ của ProImmune. Chi tiết về các peptit tổng hợp được liệt kê trong BẢNG 3 (bên dưới). 'Vị trí' đề cập đến axit amin bắt đầu và kết thúc trong trình tự polypeptit mà từ đó peptit được dẫn xuất. Các peptit tổng hợp được cố định trên các lam kính ProArray Ultra™ trong 24 dãy con giống hệt nhau, mỗi dãy bao gồm các peptit thử nghiệm và các tính năng đối chứng ở các điểm trùng lặp sáu lần. Các peptit được thể hiện trong Bảng 3 dưới đây.

Bảng 3: Thông tin chi tiết về Peptit ProArray Ultra™

Peptit ID	Vị trí	Trình tự
1	1-15	FKVATPYSLYVCPEG (SEQ ID NO:7)
2	4-18	ATPYSLYVCPEGQNV (SEQ ID NO:8)
3	7-21	YSLYVCPEGQNVTLT (SEQ ID NO:9)
4	10-24	YVCPEGQNVTLTCRL (SEQ ID NO:10)
5	13-27	PEGQNVTLTCRLLGP (SEQ ID NO:11)
6	16-30	QNVTLTCRLLGPVDK (SEQ ID NO:12)
7	19-33	TLTCRLLGPVDKGHD (SEQ ID NO:13)
8	22-36	CRLLGPVDKGHDVTF (SEQ ID NO:14)
9	25-39	LGPVDKGHDVTFYKT (SEQ ID NO:15)

10	28-42	VDKGHDVTFYKTWYR (SEQ ID NO:16)
11	31-45	GHDVTFYKTWYRSSR (SEQ ID NO:17)
12	34-48	VTFYKTWYRSSRGEV (SEQ ID NO:18)
13	37-51	YKTWYRSSRGEVQTC (SEQ ID NO:19)
14	40-54	WYRSSRGEVQTCSER (SEQ ID NO:20)
15	43-57	SSRGEVQTCSERRPI (SEQ ID NO:21)
16	46-60	GEVQTCSERRPIRNL (SEQ ID NO:22)
17	49-63	QTCSERRPIRNLTFQ (SEQ ID NO:23)
18	52-66	SERRPIRNLTFQDLH (SEQ ID NO:24)
19	55-69	RPIRNLTFQDLHLHH (SEQ ID NO:25)
20	58-72	RNLTFQDLHLHHGGH (SEQ ID NO:26)
21	61-75	TFQDLHLHHGGHQAA (SEQ ID NO:27)
22	64-78	DLHLHHGGHQAANTS (SEQ ID NO:28)
23	67-81	LHHGGHQAANTSHDL (SEQ ID NO:29)
24	70-84	GGHQAANTSHDLAQR

		(SEQ ID NO:30)
25	73-87	QAANTSHDLAQRHGL (SEQ ID NO:31)
26	76-90	NTSHDLAQRHGLESA (SEQ ID NO:32)
27	79-93	HDLAQRHGLESASDH (SEQ ID NO:33)
28	82-96	AQRHGLESASDHHGN (SEQ ID NO:34)
29	85-99	HGLESASDHHGNFSI (SEQ ID NO:35)
30	88-102	ESASDHHGNFSITMR (SEQ ID NO:36)
31	91-105	SDHHGNFSITMRNLT (SEQ ID NO:37)
32	94-108	HGNFSITMRNLTLLD (SEQ ID NO:38)
33	97-111	FSITMRNLTLLDSGL (SEQ ID NO:39)
34	100-114	TMRNLTLLDSGLYCC (SEQ ID NO:40)
35	103-117	NLTLLDSGLYCCLVV (SEQ ID NO:41)
36	106-120	LLDSGLYCCLVVEIR (SEQ ID NO:42)
37	109-123	SGLYCCLVVEIRHHH (SEQ ID NO:43)
38	112-126	YCCLVVEIRHHHSEH (SEQ ID NO:44)

39	115-129	LVVEIRHHHSEHRVH (SEQ ID NO:45)
40	118-132	EIRHHHSEHRVHGAM (SEQ ID NO:46)
41	121-135	HHHSEHRVHGAMELQ (SEQ ID NO:47)
42	124-138	SEHRVHGAMELQVQT (SEQ ID NO:48)
43	127-141	RVHGAMELQVQTGKD (SEQ ID NO:49)
44	130-144	GAMELQVQTGKDAPS (SEQ ID NO:50)
45	133-147	ELQVQTGKDAPSNCV (SEQ ID NO:51)
46	136-150	VQTGKDAPSNCVVYP (SEQ ID NO:52)
47	139-153	GKDAPSNCVVYPSSS (SEQ ID NO:53)
48	142-156	APSNCVVYPSSSQDS (SEQ ID NO:54)
49	145-159	NCVVYPSSSQDSENI (SEQ ID NO:55)
50	148-162	VYPSSSQDSENITAA (SEQ ID NO:56)

Kết quả phân tích quyết định kháng nguyên này với các kháng thể kháng VISTA ở người cụ thể được tóm tắt trên Hình 4.

Ví dụ 11 Xét nghiệm chồng chất quyết định kháng nguyên

Ngoài ra, các đặc tính liên kết quyết định kháng nguyên của một số kháng thể kháng VISTA ở người có trình tự thể hiện trên Hình 4 được đặc trưng bằng cách đặt các kháng thể này vào các "chồng" quyết định kháng nguyên khác nhau dựa trên các đặc điểm liên kết của chúng như được mô tả dưới đây.

Phương pháp: Hệ thống ProteOn XPR36 (BioRad) đã được sử dụng để thực hiện tạo chồng quyết định kháng nguyên. Chip ProteOn GLC (BioRad, Cat#176-5011) được phủ hai bộ 6 kháng thể đơn dòng (mAbs) bằng cách sử dụng hướng dẫn của nhà sản xuất về hóa học liên kết amin (BioRad, cat #176-2410). Các mAbs cạnh tranh đã được ủ trước quá mức (nồng độ cuối cùng 250 nM) với VISTA ở người (nồng độ cuối cùng 25 nM) trong 4 giờ ở nhiệt độ phòng và 6 lần chạy trên chip được phủ bằng các tấm mAbs được phủ với thời gian kết hợp trong 4 phút sau đó là phân ly trong 5 phút. Sau mỗi lần chạy, các con chip được tái tạo bằng axit phosphoric 100 nM.

Phân tích dữ liệu liên quan đến việc nhóm tất cả các biểu đồ cảm biến theo phối tử và áp dụng trình hướng dẫn căn chỉnh, tự động thực hiện căn chỉnh trục X và Y cũng như loại bỏ thành phần lạ. Sự hiệu chỉnh Interspot sau đó đã được áp dụng cho dữ liệu.

Một mAb không cạnh tranh được định nghĩa là có tín hiệu liên kết giống hoặc tín hiệu > Al (chỉ liên kết với VISTA ở người). mAb cạnh tranh được định nghĩa là có tín hiệu liên kết « Tín hiệu Al {nghĩa là chỉ liên kết với VISTA ở người). Ví dụ là VSTB49 và VSTB51 được tạo phức với VISTA không liên kết với VSTB85 được phủ trên chip và do đó được phân loại là cạnh tranh cho cùng một vị trí liên kết trên VISTA với VSTB85. Kết quả phân tích chồng chất này với các kháng thể kháng VISTA ở người cụ thể được tóm tắt trên Hình 4.

Ví dụ 12 Lập bản đồ quyết định kháng nguyên của kháng thể kháng VISTA sử dụng nghiên cứu trao đổi hydro/đoteri (HD)

Các quyết định kháng nguyên cho kháng thể của các kháng thể kháng VISTA có thể được xác định bằng nhiều phương pháp như quét alanine và Trao đổi Hydrogen/Đoteri (HD) và các mảng peptit chồng lên nhau như được mô tả trong Ví dụ

trước. Một phương pháp ví dụ khác để xác định các vị trí quyết định kháng nguyên của kháng thể kháng VISTA ở người chủ vận giả định được mô tả dưới đây.

Để xác định các quyết định kháng nguyên đối với VSTB50, 60, 95 và 112 trên VISTA ở người, phép đo khối phổ trao đổi hydro/đoteri dung dịch (HDX-MS) được thực hiện bằng cách sử dụng Fab tương ứng. Đối với trao đổi H/D, quy trình được sử dụng để phân tích nhiễu loạn Fab tương tự như quy trình được mô tả trước đây (Hamuro et al, *J. Biomol. Techniques* 14:171-182, 2003; Horn et al, Biochemistry 45:8488-8498, 2006) với một số sửa đổi. Fab được chuẩn bị từ IgG với quá trình tiêu hóa papain và thu giữ Protein A bằng cách sử dụng Bộ kit chuẩn bị Pierce Fab (Thermo Science, Cat# 44985). Trình tự protein VISTA ở người chứa sáu vị trí glycosyl hóa liên kết với N. Để cải thiện mức độ bao phủ trình tự, protein đã được khử glycosyl hóa bằng PNGaza F. Protein VISTA đã khử glycosyl hóa được ủ trong dung dịch nước đã được đưa đoteri vào trong thời gian xác định trước dẫn đến sự kết hợp đoteri ở các nguyên tử hydro có thể trao đổi. Protein VISTA được đưa đoteri vào ở dạng phức hợp với Fab của VSTB50, VSTB60, VSTB95 hoặc VSTB112 trong 46 đoteri oxit (D20) ở 4°C trong 30 giây, 2 phút, 10 phút và 60 phút. Phản ứng trao đổi bị dập tắt bởi độ pH thấp và các protein được tiêu hóa bằng pepsin. Mức đoteri ở các peptit đã xác định được theo dõi từ sự thay đổi khối lượng trên LC-MS. Là một đối chứng tham chiếu, protein VISTA được xử lý tương tự ngoại trừ việc nó không trong phức hợp với các phân tử Fab. Các vùng liên kết với Fab được suy luận là những vị trí được bảo vệ tương đối khỏi sự trao đổi và do đó, chứa một tỷ lệ đoteri cao hơn so với protein VISTA tham chiếu. Khoảng 94% protein có thể được ánh xạ tới các peptit cụ thể.

Bản đồ nhiễu loạn HDX-MS dung dịch của VISTA với VSTB50 / VSTB60, và VSTB95 / VSTB112 đã được ánh xạ và hai nhóm quyết định kháng nguyên đã được nhận dạng. VSTB50 kháng VISTA nhận dạng quyết định kháng nguyên giống như VSTB60; VSTB95 liên kết với vùng quyết định kháng nguyên khác như VSTB112 thực hiện trên VISTA. VSTB50 kháng VISTA và 60 có cùng quyết định kháng nguyên bao gồm các phân đoạn, 103 NLTLLDSGL111 (SEQ ID NO:59) và 136VQTGKDAPSNC146 (SEQ ID NO:60) VSTB95và VSTB112 kháng VISTA

dường như hướng đến các quyết định kháng nguyên tương tự, bao gồm các phân đoạn 27PVDKGHDVTF36(SEQ ID NO:61), và 54RRPIRDLTFQDL65(SEQ ID NO:62). Các kết quả HDX-MS này cung cấp các quyết định kháng nguyên ở mức peptit cho các kháng thể kháng VISTA được lấy làm ví dụ có các trình tự được xác định trên Hình 4. Không có vùng quyết định kháng nguyên chồng lên nhau cho hai nhóm quyết định kháng nguyên này. Những kết quả này phù hợp với dữ liệu chồng chất cạnh tranh trước đó ở chỗ chúng không cạnh tranh với nhau. Một lần nữa, kết quả phân tích quyết định kháng nguyên đối với các kháng thể kháng VISTA ở người khác nhau được phân tích như mô tả ở đây được tóm tắt trên Hình 4.

Ví dụ 13 Các xét nghiệm để xác định các kháng thể kháng VISTA ở người chủ vận

Như được tiết lộ ở đây, chúng tôi đã xác định được hàng tá kháng thể chủ vận kháng VISTA ở người và sẽ được sở hữu những kháng thể khác sau khi các thí nghiệm chứng thực tiếp theo trong các mô hình miễn dịch được mô tả ở trên được tiến hành hoặc lặp lại với các kháng thể khác. Các kháng thể được xác định trên Hình 4 theo tên gọi "VSTB" là các kháng thể hoàn toàn ở người, có ái lực cao đối với khỉ cynomolgus phản ứng chéo với khỉ cynomolgus (phạm vi ái lực của thư viện là 298-24 pM đối với người và 443-26 pM đối với khỉ cynomolgus), dựa trên việc phân lập thành công nhiều kháng thể chủ vận kháng người như được mô tả ở đây sẽ dẫn đến việc xác định các kháng thể kháng VISTA ở người chủ vận khác, đặc biệt là các kháng thể khác liên kết với nhóm quyết định kháng nguyên 1 hoặc 2. Những phương pháp này được mô tả dưới đây.

Sàng lọc chức năng *in vitro*

Được điều tiết bởi CD4 trực tiếp: Theo cách tiếp cận này, các tế bào T CD4+ được phân lập bằng cách chọn lọc âm tính từ các tế bào lách hV-KI. Sau đó, các tế bào T 1x105 sẽ được ủ với mỗi tế bào trong số 50 VISTA mAb (20 µg/ml) hoặc một đối chứng isotype trong 30 phút trên đá lạnh. Các tế bào T và kháng thể sau đó sẽ được đặt trên các đĩa đáy phẳng 96 giếng được phủ chất kháng CD3 và nuôi cấy trong 72 giờ. Tại thời điểm 72 giờ, thymidine triti hóa sẽ được thêm vào môi trường nuôi cấy trong 8 giờ để đo sự tăng sinh bằng cách kết hợp H3. Sử dụng xét nghiệm này, chúng tôi có thể sàng

lọc tất cả 50 mAb trong một thử nghiệm duy nhất trong ba bản sao kỹ thuật. Mỗi kháng thể sẽ được kiểm tra trong ba thí nghiệm độc lập để xác nhận hoạt tính. MAb làm giảm sự tăng sinh ở mức độ có ý nghĩa thống kê so với đối chứng isotype sẽ được nhận dạng là "ức chế". Sau đó, tất cả mAb ức chế được nhận diện trong màn hình ban đầu sẽ được kiểm tra lại trong cùng một thử nghiệm, để tạo ra đường cong phản ứng với liều lượng. Mỗi kháng thể sẽ được thử nghiệm ở độ pha loãng nửa log (30 μg/ml→0,01 μg/ml) và các giá trị IC50 sẽ được tính toán cho sự tăng sinh. Tất cả các kháng thể được xác định là ức chế trong xét nghiệm hV-KI sẽ được xác nhận trên các tế bào T sơ cấp ở người, và được xếp hạng theo điểm số IC50 cho sự tăng sinh.

Xét nghiệm phản ứng chéo NHP: Trong xét nghiệm này, chúng tôi sẽ sàng lọc hoạt động chức năng ở một loài tox có liên quan, Macaca fascicularis (sau đây được gọi là các loài linh trưởng không phải người hoặc "NHP"), thông qua các thử nghiệm tăng sinh được điều tiết bởi CD3 giống hệt nhau được mô tả cho chuột và người, thông qua việc sử dụng bản sao CD3 SP34 thúc đẩy sự tăng sinh tế bào T có tiềm năng. Máu toàn phần từ NHP sẽ được lấy từ World Wide Primates (Florida, Hoa Kỳ) và các tế bào T sẽ được phân lập thông qua quá trình phân tách từ tính. Các tế bào T sẽ được ủ với kháng thể và nuôi cấy trên đĩa được phủ CD3 trong 72 giờ. Sự tăng sinh sẽ được đo lường bằng cách kết hợp triti và điểm số IC50 sẽ được tạo ra cho mỗi kháng thể.

Sàng lọc chức năng bằng cách sử dụng các mô hình động vật in vivo

Xét nghiệm kháng thể chủ vận vista theo sáng chế trong mô hình động vật viêm gan được cảm ứng bởi concanavalin a.

Viêm gan tự miễn (AIH) là một bệnh viêm mãn tính của gan, được đặc trưng bởi sự mất khả năng tự chịu đựng dẫn đến các phản ứng của tế bào B và T chống lại gan. Mô hình ConA đại diện cho hệ thống đặc trưng nhất để hiểu cơ chế sinh bệnh của AIH. ConA là một loại thảo dược liên kết với các gốc đường cụ thể, được làm giàu trong gan. Việc biến đổi các gốc đường này bằng ConA dẫn đến việc hoạt hóa tế bào T $CD4^+$ nhanh chóng thông qua tương tác với các cấu trúc MHC biến đổi được biểu hiện bởi các đại thực bào ở gan. Sự sản xuất cytokin mạnh, nhưng tạm thời, xuất hiện với hầu hết các

cytokin tế bào T quy chuẩn (IL-2, IL-3, IFNγ và TNFα) đạt đến mức huyết tương tối đa trong vòng 4-6 giờ. Đáng chú ý, tình trạng viêm nhiễm do ConA gây ra có thể bị ngăn chặn bằng cách làm tan các tế bào T CD4+. Mô hình ConA với chuột hV-KI có thể được sử dụng để xác nhận hoạt động ức chế của mAbs kháng VISTA chủ vận theo sáng chế. Chuột được cân và xử lý bằng 10 mpk kháng thể kháng VISTA hoặc đối chứng isotype thích hợp 3 giờ trước khi tiêm ConA 15 mpk. Các mAbs kháng VISTA được sử dụng bằng IP trong khi ConA được tiêm qua ven đuôi ở những con chuột này. Tại thời điểm 6 giờ sau khi sử dụng ConA, những con chuột được làm chết nhân đạo và lấy máu. Phần huyết tương sau đó được phân tích để tìm các cytokin huyết tương bằng xét nghiệm đa hợp cho 32 cytokin. Mỗi kháng thể được kiểm tra hai lần trong các thí nghiệm độc lập để xác nhận hoạt tính. Đối với mỗi cytokin trong 32-plex, ANOVA một chiều sẽ được thực hiện, với sự đánh giá của Dunnett để so sánh từng kháng thể kháng VISTA với đối chứng isotype. Thuốc kháng VISTA mAb đã thử nghiệm được xếp hạng dựa trên hiệu quả ức chế cytokin (mức độ ức chế cytokin) và tính biến thiên (mức độ nhất quán của việc ức chế trong mỗi thí nghiệm và giữa các thí nghiệm). Nhấn mạnh thêm vào mAb ngăn chặn các cytokin có liên quan về mặt quy chuẩn với sự hoạt hóa tế bào T.

Như được bộc lộ trong đơn PCT có liên quan được nộp vào ngày chẵn và *ở trên*, một số kháng thể kháng VISTA ở người theo sáng chế đã được sàng lọc trong mô hình ConA và có hiệu quả (ức chế miễn dịch) trong đó, nghĩa là chúng ức chế quá trình sản xuất cytokin được cảm ứng bởi ConA và thúc đẩy khả năng sống sót và đặc biệt là ngăn chặn sự biểu hiện của các cytokin liên quan đến hoạt hóa tế bào T bao gồm cả IL-2. Đặc biệt, các tác giả sáng chế đã thử nghiệm INX800, INX801, INX903 và INX904 cũng như các kháng thể VISTA kháng chuột có chất chủ vận và tất cả đều có hiệu quả (ức chế miễn dịch) trong mô hình viêm gan ConA. Do đó, các kháng thể chủ vận kháng VISTA ở người theo sáng chế sẽ hữu ích trong việc điều trị/ngăn ngừa tình trạng viêm và nhiễm độc gan liên quan đến một số tình trạng lây nhiễm mãn tính và cấp tính như viêm gan.

Xét nghiệm kháng thể chủ vận VISTA theo sáng chế trong mô hình động vật mắc bệnh ghép chống chủ

GVHD là một bệnh hệ thống được điều tiết bằng cách chuyển các tế bào T dị hợp vào vật chủ được chiếu xạ. Có năm bước chính quan trọng trong cơ chế sinh bệnh của GVHD; 1) Gây hại cho vật chủ, phổ biến nhất là ở dạng sự kiện chiếu xạ xảy ra trước quá trình chuyển tế bào T; 2) Hoạt hóa các tế bào T dị hợp bởi cả APC của vật chủ và thể cho; 3) Sự mở rộng của các tế bào T trong các hạch bạch huyết và lá lách; 4) Luân chuyển vào các vị trí ngoại biên như da, ruột, gan, phổi; và 5) Gây hại cho vật chủ do các tế bào T điều khiển và các tế bào dòng tủy cũng được tuyển chọn. Trong một số mô hình nhất định, chẳng hạn như chủng F1→Parental, GVHD mãn tính xảy ra là mô hình phù hợp cho bệnh lupus khi chuột phát triển mAb kháng nhân và viêm cầu thận được điều tiết bởi phức hợp miễn dịch. Đáng chú ý, việc làm mất đoạn di truyền của VISTA khỏi các tế bào T của thể cho dẫn đến một dạng GHVD mạnh hơn so với những con chuột nhận tế bào T WT.

Thử nghiệm này có thể được sử dụng để nhận diện và xếp hạng chủ vận các dạng tuyển chọn kháng VISTA ở người chủ vận. Ngoài ra, xét nghiệm này có thể được sử dụng để xác nhận rằng các kháng thể chủ vận theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn chặn GVHD. Trong mô hình này, chuột BALB/c được chiếu xạ gây chết và được cung cấp tế bào T tủy xương và lách từ chuột hV-KI để tạo ra GVHD; với một nhóm không nhận tế bào T làm đối chứng âm tính. Những con chuột nhận tế bào T dị hợp được chia thành nhóm Ig đối chứng và nhóm điều trị. Tối đa bốn VISTA mAb duy nhất sẽ được sử dụng trong một thử nghiệm, với tám con chuột mỗi nhóm, và hai thử nghiệm lặp lại sẽ được tiến hành. 10 mpk hoặc một liều kháng thể khác được sử dụng tại thời điểm chuyển tế bào T, cũng như vào ngày thứ 2 và 4 sau khi chuyển. Trọng lượng cơ thể của mỗi con chuột sẽ được theo dõi và bất kỳ con chuột nào giảm hơn 20% trọng lượng cơ thể ban đầu sẽ được làm chết. Các đường cong Kaplan Meier được tạo ra cho từng thử nghiệm với thử nghiệm thống kê xếp hạng log so sánh từng kháng thể kháng VISTA với đối chứng. Nếu cả bốn mAb VISTA bảo vệ hoàn toàn khỏi GVHD, thì các thử nghiệm đáp ứng liều sẽ được chạy trong mô hình GVHD với các nhóm được điều trị bằng 10, 3, 1 và 0,3 mpk kháng thể. Giá trị LD50 sẽ được tính cho mỗi kháng thể.

Như được bộc lộ trong sáng chế có liên quan được nộp cùng ngày và *nêu trên*, một số kháng thể kháng VISTA ở người chủ vận theo sáng chế đã được đánh giá trong mô hình động vật này. Tất cả các kháng thể được thử nghiệm này đều có hiệu quả (ức chế miễn dịch) trong mô hình này, nghĩa là chúng làm giảm các triệu chứng của bệnh, làm chậm quá trình tiến triển của bệnh, giảm tình trạng giảm trọng lượng liên quan đến bệnh và tăng khả năng sống sót. Đặc biệt, từng INX800, INX801, INX901, INX902, INX903 và INX904 đã được đánh giá và được chứng minh là làm giảm bớt hoặc ngăn ngừa các triệu chứng bệnh trên mô hình động vật này. Ngoài ra, bằng cách sử dụng các dạng A và B của INX901, người ta đã xác định rằng dạng A hoặc B đều có hiệu quả như nhau trong mô hình động vật GVHD.

Xét nghiệm kháng thể chủ vận vista theo sáng chế trong mô hình động vật mắc bệnh viêm ruột.

Các bệnh viêm ruột (IBD), bệnh Crohn và viêm loét đại tràng là kết quả của các tương tác phức tạp và không được xác định đầy đủ giữa các phản ứng miễn dịch của vật chủ, tính nhạy cảm di truyền, các yếu tố môi trường và các thành phần trong lòng ruột. Các nghiên cứu về mối liên hệ trên toàn bộ bộ gen gần đây báo cáo mối liên hệ giữa các gen điều hòa tế bào miễn dịch và tính nhạy cảm của IBD. Cả gen nằm trong tế bào miễn dịch bẩm sinh và thích ứng đều được trình bày trong các nghiên cứu này, cho thấy vai trò chủ yếu của các quần thể tế bào này trong sự sinh bệnh IBD. Hiện tại có hơn 50 mô hình động vật của IBD ở người. Mặc dù không có mô hình nào biểu hiện hoàn hảo về IBD ở người, nhưng nhiều mô hình rất hữu ích để nghiên cứu các khía cạnh khác nhau của bệnh ở người, bao gồm khởi phát và tiến triển của bệnh cũng như đáp ứng chữa lành vết thương.

Trong một mô hình IBD được thiết lập tốt, tình trạng viêm ruột được bắt đầu bằng sự chuyển thông qua tế bào T $CD4^+$ $CD45RB^{hi}$ lách tổng hợp vào chuột là thể nhận thiếu tế bào T và B. Quần thể tế bào T CD4+ CD45RBhi chủ yếu chứa các tế bào T nguyên bản được chuẩn bị để hoạt hóa có khả năng cảm ứng viêm ruột non và ruột kết mãn tính. Phương pháp này cho phép nhà nghiên cứu sửa đổi các biến số thí nghiệm chính, bao gồm cả quần thể tế bào miễn dịch bẩm sinh và thích ứng, để trả lời các câu

hỏi liên quan đến sinh học liên quan đến cơ chế sinh bệnh. Ngoài ra, phương pháp này cung cấp sự khởi đầu chính xác của sự khởi phát bệnh và khoảng thời gian thử nghiệm đặc trưng cho phép nghiên cứu động học về các dấu hiệu lâm sàng sự tiến triển bệnh ở chuột. Viêm ruột được cảm ứng bằng phương pháp này có nhiều đặc điểm giống với IBD ở người, bao gồm viêm xuyên thành ruột già và ruột non mãn tính, sinh bệnh học do các cytokin như TNF và IL-12 điều khiển và các triệu chứng toàn thân như hao mòn. Vì vậy, nó là một hệ thống mô hình lý tưởng để nghiên cứu cơ chế sinh bệnh của IBD ở người.

Như được bộc lộ trong đơn đăng ký PCT có liên quan được nộp cùng ngày, kháng thể kháng VISTA chủ vận theo sáng chế (INX901) đã được thử nghiệm và được chứng minh là có hiệu quả trong mô hình IBD này. Đặc biệt, kháng thể chủ vận này đã được chứng minh là có tác dụng ức chế mức độ cytokin và ngăn ngừa hoặc ức chế hiệu quả sự (i) giảm cân liên quan đến viêm ruột kết, (ii) giảm cân liên quan đến tiến triển của viêm ruột kết, (iii) co ngắn ruột kết, (iv) tuyển chọn các chất gây viêm xâm nhập vào đường ruột kết và (v) sự phát triển của viêm ruột kết. Do đó, kháng thể chủ vận VISTA theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị IBD và các tình trạng viêm và đường ruột có liên quan.

Thử nghiệm kháng thể kháng vista theo sáng chế trên mẫu động vật mắc lupus.

Lupus là một tình trạng viêm hoặc tự miễn dịch với các triệu chứng bao gồm viêm thận, tăng protein niệu và chứng to lách. Có 4 loại lupus trong đó Lupus ban đỏ hệ thống hay ("SLE") là dạng phổ biến nhất. Bệnh này có thể nhẹ hoặc nặng và có thể ảnh hưởng đến các hệ thống cơ quan chính. Lupus là một tình trạng tự miễn dịch không rõ nguyên nhân có thể dẫn đến viêm thận—được gọi là viêm thận lupus—có thể ảnh hưởng đến khả năng lọc chất thải ra khỏi máu của cơ thể và nếu nghiêm trọng có thể dẫn đến tổn thương thận cần đến lọc máu hoặc ghép thận. Ngoài ra SLE cũng có thể dẫn đến tăng huyết áp trong phổi—được gọi là chứng tăng huyết áp phổi—có thể gây khó thở. Hơn nữa, SLE có thể gây viêm hệ thần kinh và não, có thể gây ra các vấn đề về trí nhớ, nhầm lẫn, đau đầu và đột quỵ. Hơn nữa, SLE có thể dẫn đến tình trạng viêm trong các mạch máu của não, có thể gây sốt cao, co giật và thay đổi hành vi. Ngoài ra SLE có thể

dẫn đến xơ cứng động mạch hoặc bệnh động mạch vành—sự tích tụ các chất lắng đọng trên thành động mạch vành—có thể dẫn đến cơn đau tim.

Như được bộc lộ trong đơn PCT có liên quan được nộp cùng ngày, các kháng thể chủ vận kháng VISTA ở người theo sáng chế (INX903, INX901, INX901-A và INX901-B) và các kháng thể kháng VISTA ở chuột đã được thử nghiệm và cho thấy có hiệu quả trong các bệnh lupus khác nhau các mô hình bao gồm mô hình lupus MRL/lpr, mô hình lupus NZBWF-1 và mô hình B6D2F. Mô hình B6D2F là một mô hình chuột trong đó SLE được cảm ứng bằng cách chuyển các tế bào lách đã tiêu hết DDE1 CD8 biến đổi gen tạo chức năng VISTA ở người (thể cho) sang vật chủ B6D2F1 (thể nhận) Trong mô hình này, quá trình hoạt hóa đa dòng tế bào T CD4 ở người để thúc đẩy quá trình hoạt hóa tế bào B của vật chủ cùng nguồn gốc, mở rộng và sản xuất thể tự kháng dẫn đến bệnh thận. Các đặc điểm giống Lupus của B6 CD8 đã tiêu hết được chuyển sang mô hình B6D2F1 bao gồm: (1) Viêm thận tiểu cầu phức hợp miễn dịch; (2) abs kháng nhân; (3) abs kháng dsADN; và (4) abs anti-RBC (Coombs dương tính). Ngoài ra, mô hình này đáp ứng sự khác biệt dựa trên giới tính về mức độ nghiêm trọng của bệnh thận.

Trong 3 mô hình lupus khác nhau, các kháng thể kháng VISTA ở người chủ vận và chuột đã được chứng minh là có hiệu quả và làm giảm tỷ lệ phát triển bệnh lupus, tiến triển bệnh, giảm mức protein niệu, ức chế viêm thận và tổn thương thận, giảm hoạt hóa và tích lũy tế bào T, giảm hoạt hóa và tích lũy tế bào B, và để ức chế sản xuất thể tự kháng. Đặc biệt, INX903, INX901, INX901-A và INX901-B đã được chứng minh là (i) giảm sự tăng sinh và hoạt hóa tế bào T, (ii) giảm sự hoạt hóa và tích lũy tế bào B cùng nguồn gốc (biểu hiện MHCII), giảm chứng to lách, giảm khả năng sản xuất thể tự kháng IgG kháng dsDNA và giảm dấu hiệu interferon loại I. Ngoài ra, các tác dụng ức chế miễn dịch này không bị ảnh hưởng bởi việc liệu vùng kháng thể cố định IgG2 ở người có ở dạng A hay B hay không. Do đó, kháng thể VISTA chủ vận theo sáng chế có thể được sử dụng trong điều trị bệnh lupus và các tình trạng viêm và tự miễn dịch liên quan.

Thử nghiệm kháng thể chủ vận VISTA trong mô hình động vật mắc bệnh vẩy nến

Mô hình bệnh vẩy nến được cảm ứng bởi Imiquimod (IMQD)

Khả năng điều trị bệnh vẩy nến của các kháng thể kháng VISTA được đánh giá bằng cách sử dụng Mô hình bệnh vẩy nến được cảm ứng bởi Imiquimod (IMQD). Imiquimod (IMQD) là một loại kem thương mại có chứa chất chủ vận TLR7/8 được sử dụng rộng rãi cho các tình trạng da liễu như nhiễm virut và khối u ác tính. Áp dụng IMQD cho da trong nhiều ngày dẫn đến sự dày lên của lớp biểu bì thông qua sự tăng sinh của các tế bào sừng. Ngoài ra, xảy ra sự xâm nhập miễn dịch vào lớp hạ bì, với quần thể của cả tế bào T và tế bào tủy. Sử dụng IMQD lặp lại tạo ra tổn thương da tương tự như những gì được quan sát thấy ở những bệnh nhân mắc bệnh vẩy nến. IL-17 và IL-23 được cho là các cytokin chính liên quan đến phản ứng miễn dịch với IMQD.

Như được bộc lộ trong đơn đăng ký PCT có liên quan được nộp cùng ngày, kháng thể chủ vận kháng VISTA đã được thử nghiệm và cho thấy có hiệu quả trong mô hình bệnh vẩy nến này. Đặc biệt, kháng thể này làm giảm số lượng tế bào T $CD3^+$ xâm nhập vào vùng da được điều trị bằng Imiquimod. Dựa trên các kết quả quan sát được, các kháng thể chủ vận VISTA có thể được sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh vẩy nến và các tình trạng viêm da hoặc tự miễn dịch được điều tiết bởi tế bào T khác.

Thử nghiệm kháng thể chủ vận vista trong mô hình động vật mắc bệnh viêm khớp

Tác dụng ức chế miễn dịch của kháng thể kháng VISTA để điều trị viêm khớp có thể được thử nghiệm trên các mô hình động vật khác nhau. Như được bộc lộ trong đơn đăng ký PCT có liên quan được nộp cùng ngày, kháng thể kháng VISTA ở chuột và ở người chủ vận đã được thử nghiệm và cho thấy có hiệu quả trong mô hình viêm khớp được chấp nhận tốt, tức là, mô hình viêm khớp được cảm ứng bởi Collagen hoặc Mô hình CIA. INX800, INX901, INX902 và INX903 cũng như kháng thể kháng VISTA ở chuột ở chuột hamster đều đã được thử nghiệm trong mô hình viêm khớp này. Sự phát triển của bệnh được đánh giá bằng cách đo sự sưng do viêm ở các khớp bị ảnh hưởng theo thời gian. Điểm lâm sàng được thực hiện bằng cách cho điểm 1 cho mỗi ngón bị sưng, điểm 5 cho bàn chân bị sưng và điểm 5 cho cổ tay hoặc mắt cá bị sưng (hệ thống tính điểm của Phòng thí nghiệm Charles River), được cộng lại với nhau để cho điểm tối đa là 60 cho mỗi con vật.

Như được thể hiện trong đơn PCT này, mỗi kháng thể này làm giảm bệnh viêm khớp và INX901 và INX902 làm giảm đáng kể phạm vi của bệnh. Dựa trên những kết quả này, kháng thể kháng VISTA ở người chủ vận có thể được sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa viêm khớp dạng thấp và các tình trạng viêm hoặc tự miễn dịch khác.

Ví dụ 14 Đánh giá vai trò của mạch chính IgG2 ở người đối với hoạt tính ức chế miễn dịch/chủ vận INX901 kháng thể VISTA ở người trong các mô hình *in vitro* và *in vivo* khác nhau

Các kháng thể trên mạch chính IgG2 ở người nguyên bản tồn tại dưới dạng hỗn hợp các đồng dạng gây ra bởi sự xáo trộn liên kết disulfua giữa các cystein có trong bản lề chuỗi nặng, CH1 và chuỗi nhẹ (Zhang, A., (2015), "Conformational difference in human IgG2 disulfua isoforms revealed by hydrogen/deuterium exchange mass spectrometry", *Biochemistry*, 54(10), 1956-1962; Hình 10). Các dạng đồng phân này được đánh giá bằng RP-HPLC (Hình 10), dựa trên các phương pháp được phát triển bởi Dillon et al., "Optimization of a reversed-phase high-performance liquid chromatography/mass spectrometry method for characterizing recombinant antibody heterogeneity and stability", J Chromatography A, 1120(1), 112-120. Phương pháp được tối ưu hóa đã sử dụng hàm lượng pha động hữu cơ B nông hơn và cao hơn so với trong Dillon (id). Các dạng A và B riêng biệt được làm giàu từ INX901 được điều chế chặt chẽ theo các điều kiện được báo cáo trong Dillon (id) nhưng được kết hợp với chất đệm trao đổi trở lại DPBS và quy trình loại bỏ nội độc tố được sử dụng sau các phản ứng làm giàu (Hình 11).

Trong quá trình chuẩn bị các thí nghiệm này, người ta đã quan sát thấy rằng sự đảo ngược của dạng giàu A xảy ra nhanh hơn dự kiến và ở nồng độ thuốc thử oxi hóa khử còn lại thấp hơn dự kiến. Do đó, việc sử dụng quy trình khử muối dựa trên loại trừ kích thước, quay nhanh đã được sử dụng, điều này dường như ngăn chặn phần lớn sự đảo ngược này. Như thể hiện trong bảng (A) trên Hình 10, xáo trộn disulfua dẫn đến các dạng đồng phân A và B, cùng với quá trình chuyển đổi cho A/B (mô phỏng từ Zhang, A. et al., 2015). (B) Các dạng đồng phân có thể phân biệt được bằng RP-HPLC (hình vẽ từ Zhang, A. et al., 2015). (C) Sắc ký RP-HPLC được quan sát đối với INX901.

Phương pháp RP-HPLC được tối ưu hóa của tác giả sáng chế để phát hiện các dạng đồng phân IgG2 được mô tả dưới đây. Trong Hình 11: (Đường màu đen, trên cùng) sắc ký đồ thể hiện đỉnh ngoài cùng bên trái chiếm ưu thế xác định dạng B. (Đường màu đỏ, dưới cùng) Sắc ký đồ thể hiện đỉnh bên phải chiếm ưu thế xác định dạng A.

Các phương pháp RP-HPLC được tối ưu hóa để phát hiện dạng đồng phân

Điều chế pha động A (0,1% v/v TFA trong nước):

1. 1,0 L nước Milli-Q được đo trong xi lanh chia độ 1,0 L
2. Thêm 1,0 mL TFA vào 1 L nước bằng ống tiêm Hamilton thủy tinh 1 mL
3. Chuyển dung dịch vào chai 1 L, trộn đều.
4. Thời hạn là 2 tuần sau khi điều chế

Điều chế pha động B (70% v/v IPA, 20% v/v ACN, 9,9% v/v nước, 0,1% v/v TFA):

1. Đo 700 mL IPA vào xi lanh chia độ 1,0 L
2. Đo 200 mL ACN vào xi lanh chia độ 250 mL và chuyển sang xi lanh chia độ 1,0 L có chứa 700 mL IPA
3. Thêm nước Milli-Q vào xi lanh chia độ 1,0 L chứa 700 mL IPA và 200 mL ACN cho đến khi chất lỏng đạt đến vạch 1,0 L
4. Thêm 1,0 mL TFA vào 1 L nước bằng ống tiêm Hamilton thủy tinh 1 mL
5. Chuyển dung dịch vào chai 1 L, trộn đều.
6. Thời hạn là 2 tuần sau khi điều chế

Điều kiện sắc ký RP-HPLC

1. Cột A (đường kính lớn): Zorbax 300SB-C8, 5µm, 2,1x150mm, <<OR>>
2. Cột B (đường kính hẹp): Zorbax 300SB-C8, 3,5µm, 1x50mm
3. Pha động A: 0,1% v/v TFA trong nước
4. Pha động B: 70% v/v IPA, 20% v/v ACN, 9,9% v/v nước, 0,1% v/v TFA

5. Lưu lượng: 0,5 mL/phút đối với Cột A hoặc 0,25 mL/phút đối với Cột B

6. Khoang cột: 75,0 ±1,0 °C

7. Sự phát hiện: 214 nm

8. Gradient pha động RP-HPLC (Bảng dưới đây)

Thời gian (phút)	Pha động B%
0	15
2	26
34	36
35	75
36	15
40	15

INX901 Phương pháp làm giàu dạng đồng phân disulfua

Làm giàu dạng B

1. Thêm vào ống không chứa pyrogen không chứa nội độc tố:

2,1 mL INX901 (5,66 mg/mL)

792,6 µL 1 M Tris pH 8,0

495,4 µL nước không chứa endo

396,3 nước bổ sung không chứa endo

237,8 µL Cystein 100 mM

39,6 µL Cystamin 100 mM

2. Lắc ngón tay (nhẹ), sau đó đặt nắp ở nhiệt độ 2-8°C trong 24 giờ

3. Ngâm bộ cô đặc Pall microsep spin trong NaOH 0,3M trong 2 giờ ở RT, sau đó rửa 3X bằng 10X DPBS, sau đó rửa 3X bằng nước không có endo. Làm khô bằng không khí trong BSC trước khi sử dụng

4. Làm theo hướng dẫn của nhà cung cấp để tái tạo sinh loại bỏ nội độc tố 0,5 mL, sử dụng tùy chọn NaOH 0,2N/etanol 95% (2 giờ tại RT) cho bước 3; đã sử dụng 1 X DPBS làm chất đệm cân bằng cuối cùng

5. Cô đặc ~4,020 µL phản ứng (từ Bước 2) trong một PALL microsep riêng biệt (như đã chuẩn bị ở trên).

6. Cô đặc ở 2.500 XG trong 35 phút đến ít hơn 0,4 mL (≥10X) sau đó pha loãng lại với 4 mL 1X DPBS, lặp lại 2 lần nữa

7. Cô đặc ở 2.500 XG trong 15 phút đến dưới 2 mL, sau đó thêm lại 1X DPBS thành 2 mL

8. Thêm tất cả 2 mL mẫu được trao đổi dung dịch đệm vào cột loại bỏ nội độc tố được tái sinh, làm khô bằng ly tâm, đậy nắp ở đáy, đậy chặt nắp ở trên, đảo ngược, đặt ở nhiệt độ trong phòng - đảo ngược nhiệt độ thêm 3 lần nữa cứ sau ~ 20 phút, sau đó tách mẫu ra vào ống không chứa pyrogen (1 phút ở 500 XG, theo hướng dẫn của Nhà cung cấp), được đặt ở 2-8°C

Làm giàu dạng A

1. Thêm vào ống không chứa pyrogen không chứa nội độc tố:

1750 µL INX901 (6,2 mg/mL)

370 µL nước không chứa endo

700 µL 1M Tris pH8,0

435 µL 8M GdCl

210 µL 0,1 M Cystein HCl (làm mới từ 1 M nguyên liệu)

35 µL 0,1 M Cystamin -2HCl (làm mới từ 1 M nguyên liệu)

(Thể tích cuối cùng 3500 µL)

2. Lắc ngón tay (nhẹ), sau đó đặt nắp ở nhiệt độ 2-8°C trong 24 giờ

3. Điều chế #7- 2 mL cột quay Zeba (Thermo P/N 89890) theo hướng dẫn của nhà cung cấp, cân bằng vào trong 1 X Dung dịch muối đệm Phosphat (DPBS) của Dulbecco.

4. Nạp 500 µL hỗn hợp phản ứng trên vào từng ống trong #7, và quay 2 phút ở 1000 XG (cũng theo hướng dẫn của nhà cung cấp), thu vào các ống sạch không chứa pyrogen.

5. Đặt trong kính hiển vi PALL đã khử nhiệt, quay tổng cộng trong 1 giờ, 10 phút, cô đặc về khoảng 1,7 mL với nồng độ xấp xỉ 5 mg/mL

6. Thêm tất cả ~ 1,7 mL ở trên vào một cột quay loại bỏ nội độc tố 0,5 mL (Thermo P/N 88274) được chuẩn bị theo hướng dẫn của Nhà cung cấp (bao gồm cả để qua đêm trong NaOH 0,2 M ở nhiệt độ phòng), được cân bằng vào 1 X DPBS. Để ở nhiệt độ phòng khoảng 1 giờ, sau đó đặt ở 4°C trong khoảng 1 giờ nữa, trong cả hai trường hợp, đảo ngược ống có nắp khoảng 15 phút một lần.

7. Chuẩn bị thu hồi bằng cách quay 500 XG trong 1 phút (cũng theo hướng dẫn của nhà cung cấp).

8. Thể tích thu hồi: khoảng 1,3 mL ở 4,61 mg/mL (tất cả các nồng độ dựa trên hệ số tắt IgG tích hợp của NanoDrop là 0,73)

Các biến thể được khóa A và B của IgG2

Phần thế cụ thể đối với trình tự axit amin của IgG2 có khả năng ngăn chặn sự xáo trộn của disulfua, và tùy thuộc vào đột biến sẽ tạo ra cấu trúc khóa dạng A hoặc dạng B (Martinez, et al., (2008). "Disulfide connectivity of human immunoglobulin G2 structural isoforms", *Biochemistry*, 47(28), 7496-7508; Allen, et al., (2009), "Interchain disulfide bonding in human IgG2 antibodies probed by site-directed mutagenesis", *Biochemistry*, 48(17), 3755-3766.

Do đó, các tác giả sáng chế đã thiết kế các biến thể INX901 và INX908 có đột biến C233S (khóa A) hoặc C127S (khóa B) (đánh số Eu) để phù hợp với các biến thể IgG2 được sử dụng bởi White et al., (2015), "Conformation of the human

immunoglobulin G2 hinge imparts superagonistic properties to immunostimulatory anticancer antibodies", *Cancer Cell*, 27(1), 138-148. Trình tự chuỗi nặng hằng định được liệt kê dưới đây.

IgG2 C233S (khóa A)

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSS

GLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCSVECPPC PAPPVAGPSVF

LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTFR

VVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVY TLPPSREEMTKN

QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGN

VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:63)

IgG2 C127S (khóa B)

ASTKGPSVFPLAPSSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSS

GLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPC PAPPVAGPSVF

LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTFR

VVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVY TLPPSREEMTKN

QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGN

VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:64)

Biến thể Fc im lặng

Các tác giả sáng chế đã thiết kế các biến thể INX901 và INX908 có vùng Fc im lặng bằng cách đưa vào các đột biến điểm sau trên mạch chính IgG1: L234A/L235A/G237A/P238A/H268A/A330S/P331S (McCarthy et al., (2015) Đơn đăng ký cấp bằng sáng chế Hoa Kỳ 14/818864. Washington, DC: Hoa Kỳ. Trong một loại biến thể (INX901Si và INX908Si), vùng CH1/bản lề của vùng hằng định chuỗi nặng là IgG1 tự nhiên, không hỗ trợ xáo trộn disulfua của IgG2 tự nhiên (Hình 12, ở giữa). Trong loại biến thể thứ hai (INX901HSi và INX908HSi), vùng CH1/bản lề là IgG2 tự nhiên, hỗ trợ xáo trộn disulfua (White, A. L. et al., 2015) (Hình 12, dưới cùng). Trình tự chuỗi nặng hằng định cho cả hai loại biến thể được liệt kê bên dưới.

IgG1 với Fc im lặng (INX901Si và INX908Si)

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSS

GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAAGA

SSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSAEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYN

STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREE

MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRW

QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:65)

CH1/bản lề IgG2 + Fc im lặng IgG1 (INX901HSi và INX908HSi)

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSS

GLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPC PAPEAAGASSV

FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSAEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTY

RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTK

NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQG

NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:66)

Các thí nghiệm trên Hình 12 so sánh các đặc tính miễn dịch của các biến thể im lặng với Fc của INX901 đối với việc xáo trộn disulfua. (Trên cùng) INX901 trên mạch chính IgG2 thể hiện hỗn hợp dự kiến gồm các dạng đồng phân A, A/B và B. (Ở giữa) INX901Si trên mạch chính IgG1 im lặng tồn tại dưới dạng một dạng đồng phân duy nhất. (Dưới cùng) INX901HSi sở hữu vùng Fc im lặng IgG1 với CH1/bản lề từ IgG2, cho phép xáo trộn disulfua tương đương với IgG2 tự nhiên. Các kết quả này chỉ ra rằng sự liên kết với FcR dường như ảnh hưởng đến các đặc tính của chất chủ vận của các kháng thể theo sáng chế.

Ví dụ 15 Chức năng của INX901 và INX908 trong các mạch chính Ig khác nhau để xác định yêu cầu của vùng bản lề và Fc

Chúng tôi đã tiến hành các thí nghiệm để đánh giá các yêu cầu về chức năng của các vùng CH1/bản lề và Fc của chuỗi nặng kháng thể kháng VISTA ở người, INX901 và INX908. Ở trạng thái ban đầu, cả hai phân tử đều nằm trên mạch chính IgG2 ở người tự nhiên, và do đó là hỗn hợp của các đồng phân khác biệt về mặt cấu tạo dẫn đến xáo trộn disulfua. Phản ứng tế bào bạch huyết hỗn hợp mật độ tế bào cao (MLR) đã được chọn cho các nghiên cứu này vì dữ liệu trước đó chỉ ra rằng xét nghiệm này cung cấp khả năng đọc kết quả tính năng mạnh mẽ cho cả INX901 và INX908. Các sửa đổi sau đây của INX901 và/hoặc INX908 đã được thực hiện để điều tra xem liệu các dạng đồng phân cụ thể có chịu trách nhiệm về chức năng này hay không: chuyển hướng sinh hóa

sang dạng đồng phân A hoặc B, các biến đổi di truyền để "khóa" cấu trúc thành dạng A hoặc B và các phân tử khảm trong đó Fc bị bất hoạt và vùng CH1/bản lề đến từ IgG1, trong đó không xảy ra xáo trộn disulfua, hoặc IgG2, cho phép xáo trộn disulfua tự nhiên.

Kết quả của thử nghiệm chỉ ra rằng INX901 và INX908 duy trì chức năng bất kể ở dạng A, dạng B hay hỗn hợp các dạng đặc trưng cho IgG2 tự nhiên. Ngoài ra, cả INX901 và INX908 đều yêu cầu vùng Fc hoạt tính đối với chức năng.

MLR là một xét nghiệm miễn dịch tiêu chuẩn phụ thuộc vào sự không phù hợp của MHC lớp I và II để tạo ra đáp ứng tế bào T dị hợp. Các tế bào đơn nhân máu ngoại vi được phân lập từ hai cá thể không phù hợp, được ủ với nhau và do sự không phù hợp này, sự tăng sinh và sản xuất cytokin xuất hiện. Điều kiện mật độ tế bào cao (HCD), nghĩa là môi trường nuôi cấy có $>1x10^7$ tế bào/ml, trước đây đã được báo cáo là làm sáng tỏ các chức năng chủ vận của kháng thể in vitro. Dữ liệu trước đây của chúng tôi chỉ ra rằng cả INX901 và INX908 đều có thể chặn biểu thức TNFα trong các điều kiện HCD trong MLR.

Xét nghiệm HCD MLR được sử dụng để đánh giá chức năng của INX901 và INX908 sau các biến đổi di truyền hoặc sinh hóa đối với các dạng đồng phân disulfua IgG2 và/hoặc làm im lặng Fc của mỗi kháng thể. Trước khi chạy MLR, từng kháng thể đã được xác nhận là liên kết VISTA tái tổ hợp thông qua ELISA. INX901 đã được gửi đến Elion, LLC (Louisville, CO), nơi nó được sửa đổi bằng cách oxi hóa khử để chủ yếu ở dạng A (INX901 dạng bất xứng A) hoặc dạng B (INX901 dạng bất xứng B). Độ lệch đã được xác nhận bởi RP-HPLC như được mô tả trong ví dụ trước. (Hình 11). Mỗi kháng thể, cũng như INX901 của mẹ, được pha loãng để đáp ứng liều lượng trong HCD MLR và quá trình sản xuất cytokin được đo bằng Luminex. Dữ liệu trước đây đã chỉ ra rằng TNFα và/hoặc IL-2 là kế quả chỉ số mạnh mẽ cho chức năng kháng thể của kháng thể INX901 gốc. Trong hai MLR riêng biệt, cả TNFα và IL-2 đều bị giảm bởi INX901 gốc, INX901 dạng bất xứng A và INX901 dạng bất xứng B so với đối chứng IgG2 (Hình 13).

Để xác nhận dữ liệu từ Hình 13, các biến thể bổ sung của INX901 đã được thực hiện với các đột biến để tạo ra các biến thể bị khóa ở dạng A hoặc dạng B. Ngoài ra, các phiên bản khảm của INX901 đã được tạo với các vùng Fc im lặng hoàn toàn để kiểm tra chức năng của vùng Fc. INX901 Si là kháng thể IgG1 im lặng hoàn toàn. INX901 HSi có IgG1 Fc hoàn toàn im lặng, nhưng cũng sở hữu vùng bản lề/CH1 IgG2 cho phép xáo trộn disulfua không thể phân biệt được với IgG2 tự nhiên. Trước khi chạy MLR, từng kháng thể đã được xác nhận là liên kết VISTA tái tổ hợp thông qua ELISA. Xác nhận dữ liệu từ độ lệch sinh hóa, cả phiên bản khóa A và khóa B của INX901 đều có thể giảm sản xuất cả IL-2 và TNFα (Hình 14). Ngược lại, cả hai phiên bản Si và HSi của INX901 đều không thể giảm sản xuất IL-2 và TNFα (Hình 14).

Để xác nhận dữ liệu từ Hình 14, các đột biến giống hệt nhau đã được thực hiện đối với kháng thể INX908 để tạo ra các biến thể bị khóa ở dạng A hoặc dạng B. Ngoài ra, các phiên bản khảm của INX908 đã được tạo với các vùng Fc im lặng hoàn toàn để kiểm tra chức năng của vùng Fc. INX908 Si là kháng thể IgG1 im lặng hoàn toàn. INX908 HSi có IgG1 Fc im lặng hoàn toàn nhưng chứa vùng CH1/bản lề IgG2. Trước khi chạy MLR, từng kháng thể đã được xác nhận là liên kết VISTA tái tổ hợp thông qua ELISA. Xác nhận dữ liệu từ các biến thể INX901, cả phiên bản khóa A và khóa B của INX908 đều có thể giảm sản xuất cả IL-2 và TNFα (Hình 15). Ngược lại, cả hai phiên bản Si và HSi của INX908 đều không thể giảm sản xuất IL-2 và TNFα (Hình 15).

Ví dụ 15: Lập bản đồ quyết định kháng nguyên không liên tục của các kháng thể chủ vận bằng phương pháp PEPPSCAN

Pepscan sử dụng các mảng peptit để xác định cả quyết định kháng nguyên tuyến tính và không liên tục. Phương pháp này là một phương pháp được nhiều nhà nghiên cứu và công ty chấp nhận sử dụng để xác định chắc chắn các quyết định kháng nguyên của kháng thể. Hình 16 mô tả dạng sơ đồ công nghệ Pepscan® được sử dụng để xác định các quyết định kháng nguyên tuyến tính và không liên tục được liên kết bởi các kháng thể kháng VISTA ở người chủ vận khác nhau theo sáng chế.

Nguyên lý của công nghệ CLIPS

Công nghệ CLIPS cố định cấu trúc peptit thành cấu trúc ba chiều xác định. Điều này dẫn đến sự bắt chước chức năng của ngay cả những vị trí liên kết phức tạp nhất. Công nghệ CLIPS hiện được sử dụng thường xuyên để định hình các thư viện peptit thành các cấu trúc vòng lặp đơn, đôi hoặc ba cũng như các nếp gấp giống như dạng tấm và dạng xoắn. Phản ứng CLIPS diễn ra giữa các nhóm brom của khung nền CLIPS và chuỗi bên thiol của cystein. Phản ứng nhanh và đặc hiệu trong điều kiện nhẹ. Sử dụng hóa chất tiêu chuẩn này, các chuỗi protein tự nhiên được chuyển đổi thành các cấu trúc CLIPS với nhiều cấu trúc khác nhau.

Sàng lọc thư viện CLIPS tổ hợp chi tiết

Quá trình sàng lọc thư viện CLIPS bắt đầu bằng việc chuyển đổi protein đích thành thư viện lên tới 10.000 cấu trúc peptit chồng chéo, sử dụng thiết kế ma trận tổ hợp. Trên chất mang rắn, một ma trận gồm các peptit tuyến tính được tổng hợp, sau đó được định hình thành các cấu trúc CLIPS được xác định theo không gian. Các cấu trúc đại diện cho cả hai phần của quyết định kháng nguyên không liên tục ở hình dạng chính xác liên kết kháng thể với ái lực cao, được phát hiện và định lượng. Các cấu trúc trình bày quyết định kháng nguyên không hoàn chỉnh liên kết kháng thể với ái lực thấp hơn, trong khi các cấu trúc không chứa quyết định kháng nguyên hoàn toàn không liên kết. Thông tin về ái lực được sử dụng trong các sàng lọc lặp lại để xác định chi tiết trình tự và cấu tạo của các quyết định kháng nguyên. Kết quả phân tích quyết định kháng nguyên này được tóm tắt dưới đây.

Kháng thể INX901, INX902, INX904, INX906, INX907, INX908

Khi được kiểm tra trong các điều kiện nghiêm ngặt vừa phải, các kháng thể INX901, INX902, INX904, INX906, INX907, INX908 được liên kết chặt chẽ với dạng bắt chước quyết lập thể và tuyến tính. Các peptit liên kết chứa các trình tự lõi $_{48}$NVTLTCRLLGPV$_{60}$ (SEQ ID NO:67), $_{79}$EVQTCSERRPIR$_{90}$(SEQ ID NO:68), $_{123}$SDHHGNFS$_{130}$ (SEQ ID NO:69) và $_{153}$HHHSEH$_{158}$ (SEQ ID NO:70), trong đó peptit kéo dài $_{79}$EVQTCSERRPIR$_{90}$ (SEQ ID NO:68) là phần chiếm ưu thế của quyết định kháng nguyên.

Phân tích bổ sung dữ liệu được ghi lại bằng mô phỏng quyết định kháng nguyên tuyến tính cho phép nhận dạng các gốc quan trọng để liên kết với INX 904, INX906, INX907 và INX908, khi các đột biến Ala kép ở một số vị trí nhất định làm giảm đáng kể cường độ tín hiệu. Cụ thể, việc thay thế các gốc CR trong $_{48}$NVTLTCRLLGPV$_{60}$ (SEQ ID NO:71) ảnh hưởng đến sự leien kết của INX906, INX907 và INX908. Ngoài ra, việc thay thế gốc TC trong 7$_{79}$EVQTCSERRPIR$_{90}$ (SEQ ID NO:68) ảnh hưởng đáng kể đến việc liên kết INX904 và INX907.

Kháng thể INX800

Khi được thử nghiệm trong các điều kiện nghiêm ngặt vừa phải, kháng thể INX800 không liên kết một cách rõ ràng với các mô phỏng quyết định kháng nguyên được liên kết đơn giản và tuyến tính, nhưng cho thấy khả năng liên kết có thể phát hiện được với các mô phỏng quyết định kháng nguyên không liên tục. Phân tích dữ liệu thu được với các mô phỏng quyết định kháng nguyên không liên tục gợi ý rằng kháng thể INX800 nhận ra quyết định kháng nguyên không liên tục với các trình tự lõi $_{53}$TCRLLGPVDKG$_{63}$(SEQ ID NO:72), 101HGGHQAA$_{107}$(SEQ ID NO:73), $_{121}$SASDHHGNFS$_{130}$ (SEQ ID NO:74) and $_{153}$HHHSEHRVHGAM$_{164}$ (SEQ ID NO:75), trong đó trình tự $_{153}$HHHSEHRVHGAM$_{164}$ (SEQ ID NO:76) đại diện cho vị trí nhận dạng ưu thế.

Kháng thể INX803 VÀ INX804

Khi được thử nghiệm trong các điều kiện nghiêm ngặt cao, các kháng thể INX803 và INX804 không liên kết với bất kỳ peptit nào có trên mảng. Khi được thử nghiệm trong các điều kiện nghiêm ngặt vừa phải, tất cả các kháng thể liên kết dạng bắt chước quyết định kháng nguyên không liên tục. Phân tích tích lũy các cấu hình gắn kết cho thấy rằng cả hai kháng thể đều nhận dạng tương tự peptit kéo dài $_{52}$LTCRLLGPV$_{60}$ (SEQ ID NO:77), $_{79}$EVQTCSERRPIR$_{90}$ (SEQ ID NO:78), $_{98}$HLHHGGHQAA$_{107}$(SEQ ID NO:79), $_{123}$SDHHGNFS$_{130}$(SEQ ID NO:80), $_{153}$HHHSEHRVHGAM$_{164}$(SEQ ID NO:81), trong đó vùng $_{52}$LTCRLLGPV$_{60}$ (SEQ ID NO:77) là vị trí nhận dạng ưu thế.

Kháng thể INX900

Khi được thử nghiệm trong các điều kiện nghiêm ngặt cao, kháng thể INX900 được liên kết rất yếu với dạng bắt chước quyết định kháng nguyên tuyến tính với trình tự lõi $_{79}$EVQTCSERRPIR$_{90}$ (SEQ ID NO:68). Đáng chú ý là khả năng liên kết cao hơn được quan sát thấy với các dạng bắt chước quyết định kháng nguyên, trong đó ngoài trình tự $_{79}$EVQTCSERRPIR$_{90}$ (SEQ ID NO:68) chứa các trình tự lõi $_{56}$LLGPVDKGHDVTFYK$_{70}$(SEQ ID NO:82), $_{113}$LAQRHGLESASDHHG$_{127}$(SEQ ID NO:83), $_{153}$HHHSEHRVHGAM$_{164}$(SEQ ID NO:84).

Kháng thể INX903

Khi được kiểm tra trong các điều kiện nghiêm ngặt cao, kháng thể INX903 không liên kết các dạng bắt chước quyết định kháng nguyên tuyến tính, mà liên kết yếu với các dạng bắt chước quyết định kháng nguyên lập thể. Phân tích các cấu hình cường độ được ghi lại gợi ý rằng kháng thể nhận ra quyết định kháng nguyên không liên tục bao gồm các trình tự lõi $_{79}$EVQTCSERR$_{87}$(SEQ ID NO:85), $_{93}$TFQDLHLHHGGHQAA$_{107}$(SEQ ID NO:86), $_{146}$CLVVEIRHHHSEH$_{158}$(SEQ ID NO:87), trong đó trình tự $_{79}$EVQTCSERR$_{87}$ (SEQ ID NO:85) là lõi của quyết định kháng nguyên.

Kháng thể INX905

Khi được thử nghiệm trong các điều kiện nghiêm ngặt cao, peptit tuyến tính liên kết kháng thể INX905 với trình tự lõi $_{79}$EVQTCSERRP$_{88}$(SEQ ID NO:88). Dữ liệu thu được với các đột biến Ala kép chỉ ra rằng mô típ RR trong $_{79}$EVQTCSERRP$_{88}$ (SEQ ID NO:88) là rất quan trọng để nhận dạng. Các cấu hình cường độ được ghi lại bằng các dạng bắt chước quyết định kháng nguyên không liên tục gợi ý rằng việc bổ sung các trình tự peptit $_{53}$TCRLLGPVDKG$_{63}$ (SEQ ID NO:89), $_{123}$SDHHG$_{127}$ (SEQ ID NO:90) và $_{153}$HHHSEHRVHGAM$_{164}$ (SEQ ID NO:91) làm tăng khả năng liên kết của kháng thể. Hình 17 thể hiện hầu hết các kháng thể chủ vận kháng VISTA ở người liên kết với cùng một trình tự mã gốc. Hình 18 cũng tóm tắt các kết quả của quyết định kháng nguyên. Hình 19 thể hiện các quyết định kháng nguyên được liên kết bởi các kháng thể kháng VISTA ở người chủ vận ví dụ theo sáng chế và xác định các gốc quan trọng tham gia vào quá trình liên kết.

DANH SÁCH TRÌNH TỰ

SEQ ID NO:1: Homo sapiens VISTA (Tên thay thế: B7-H5; B7H5; DD1alpha; GI24; PP2135; SISP1) TRÌNH TỰ AXIT AMIN

1 mgvptaleag swrwgsllfa lflaaslgpv aafkvatpys lyvcpegqnv tltcrllgpv
61 dkghdvtfyk twyrssrgev qtcserrpir nltfqdlhlh hgghqaants hdlaqrhgle
121 sasdhhgnfs itmrnltlld sglycclvve irhhhsehrv hgamelqvqt gkdapsncvv
181 ypsssqdsen itaaalatga civgilclpl illlvykqrq aasnrraqel vrmdsniqgi
241 enpgfeaspp aqgipeakvr hplsyvaqrq psesgrhlls epstplsppg pgdvffpsld
301 pvpdspnfev i

SEQ ID NO:2: Mus musculus VISTA TRÌNH TỰ AXIT AMIN

1 mgvpavpeas sprwgtllla iflaasrglv aafkvttpys lyvcpegqna tltcrilgpv
61 skghdvtiyk twylssrgev qmckehrpir nftlqhlqhh gshlkanash dqpqkhglel
121 asdhhgnfsi tlrnvtprds glycclviel knhhpeqrfy gsmelqvqag kgsgstcmas
181 neqdsdsita aalatgaciv gilclplill lvykqrqvas hrraqelvrm dsntqgienp
241 gfettppfqg mpeaktrppl syvaqrqpse sgryllsdps tplsppgpgd vffpsldpvp
301 dspnseai

SEQ ID NO:3: Mus musculus VISTA TRÌNH TỰ AXIT AMIN

1 mgvpavpeas sprwgtllla iflaasrglv aafkvttpys lyvcpegqna tltcrilgpv
61 skghdvtiyk twylssrgev qmckehrpir nftlqhlqhh gshlkanash dqpqkhglel
121 asdhhgnfsi tlrnvtprds glycclviel knhhpeqrfy gsmelqvqag kgsgstcmas
181 neqdsdsita aalatgaciv gilclplill lvykqrqvas hrraqelvrm dssntqgien
241 pgfettppfq gmpeaktrpp lsyvaqrqps esgryllsdp stplsppgpg dvffpsldpv
301 pdspnseai

SEQ ID NO:4: Homo sapiens VISTA (Tên thay thế: B7-H5; B7H5; DD1alpha; GI24; PP2135; SISP1) TRÌNH TỰ AXIT NUCLEIC

1 gggggcgggt gcctggagca cggcgctggg gccgcccgca gcgctcactc gctcgcactc
61 agtcgcggga ggcttccccg cgccggccgc gtcccgcccg ctccccggca ccagaagttc
121 ctctgcgcgt ccgacggcga catgggcgtc cccacggccc tggaggccgg cagctggcgc
181 tggggatccc tgctcttcgc tctcttcctg gctgcgtccc taggtccggt ggcagccttc
241 aaggtcgcca cgccgtattc cctgtatgtc tgtcccgagg ggcagaacgt caccctcacc
301 tgcaggctct tgggccctgt ggacaaaggg cacgatgtga ccttctacaa gacgtggtac
361 cgcagctcga ggggcgaggt gcagacctgc tcagagcgcc ggcccatccg caacctcacg
421 ttccaggacc ttcacctgca ccatggaggc caccaggctg ccaacaccag ccacgacctg
481 gctcagcgcc acgggctgga gtcggcctcc gaccaccatg gcaacttctc catcaccatg
541 cgcaacctga ccctgctgga tagcggcctc tactgctgcc tggtggtgga gatcaggcac
601 caccactcgg agcacagggt ccatggtgcc atggagctgc aggtgcagac aggcaaagat
661 gcaccatcca actgtgtggt gtacccatcc tcctcccagg atagtgaaaa catcacggct
721 gcagccctgg ctacgggtgc ctgcatcgta ggaatcctct gcctcccccc catcctgctc
781 ctggtctaca agcaaaggca ggcagcctcc aaccgccgtg cccaggagct ggtgcggatg
841 gacagcaaca ttcaagggat tgaaaacccc ggctttgaag cctcaccacc tgcccagggg
901 atacccgagg ccaaagtcag gcacccccctg tcctatgtgg cccagcggca gccttctgag
961 tctgggcggc atctgctttc ggagcccagc acccccctgt ctcctccagg ccccggagac
1021 gtcttcttcc catccctgga ccctgtccct gactctccaa actttgaggt catctagccc
1081 agctggggga cagtgggctg ttgtggctgg gtctggggca ggtgcatttg agccagggct
1141 ggctctgtga gtggcctcct tggcctcggc cctggttccc tccctcctgc tctgggctca
1201 gatactgtga catcccagaa gcccagcccc tcaacccctc tggatgctac atggggatgc
1261 tggacggctc agcccctgtt ccaaggattt tggggtgctg agattctccc ctagagacct
1321 gaaattcacc agctacagat gccaaatgac ttacatctta agaagtctca gaacgtccag
1381 cccttcagca gctctcgttc tgagacatga gccttgggat gtggcagcat cagtgggaca
1441 agatggacac tgggccaccc tcccaggcac cagacacagg gcacggtgga gagacttctc
1501 ccccgtggcc gccttggctc ccccgttttg cccgaggctg ctcttctgtc agacttcctc

1561 tttgtaccac agtggctctg gggccaggcc tgcctgccca ctggccatcg ccaccttccc
1621 cagctgcctc ctaccagcag tttctctgaa gatctgtcaa caggttaagt caatctgggg
1681 cttccactgc ctgcattcca gtccccagag cttggtggtc ccgaaacggg aagtacatat
1741 tggggcatgg tggcctccgt gagcaaatgg tgtcttgggc aatctgaggc caggacagat
1801 gttgccccac ccactggaga tggtgctgag ggaggtgggt ggggccttct gggaaggtga
1861 gtggagaggg gcacctgccc cccgccctcc ccatccccta ctcccactgc tcagcgcggg
1921 ccattgcaag ggtgccacac aatgtcttgt ccaccctggg acacttctga gtatgaagcg
1981 ggatgctatt aaaaactaca tggggaaaca ggtgcaaacc ctggagatgg attgtaagag
2041 ccagtttaaa tctgcactct gctgctcctc ccccaccccc accttccact ccatacaatc
2101 tgggcctggt ggagtcttcg cttcagagcc attcggccag gtgcgggtga tgttcccatc
2161 tcctgcttgt gggcatgccc tggctttgtt tttatacaca taggcaaggt gagtcctctg
2221 tggaattgtg attgaaggat tttaaagcag gggaggagag taggggggcat ctctgtacac
2281 tctgggggta aaacagggaa ggcagtgcct gagcatgggg acaggtgagg tggggctggg
2341 cagacccccc gtagcgttta gcaggatggg ggccccaggt actgtggaga gcatagtcca
2401 gcctgggcat ttgtctccta gcagcctaca ctggctctgc tgagctgggc ctgggtgctg
2461 aaagccagga tttggggcta ggcgggaaga tgttcgccca attgcttggg gggttggggg
2521 gatggaaaag gggagcacct ctaggctgcc tggcagcagt gagccctggg cctgtggcta
2581 cagccaggga accccacctg gacacatggc cctgcttcta agccccccag ttaggcccaa
2641 aggaatggtc cactgagggc ctcctgctct gcctgggctg ggccaggggc tttgaggaga
2701 gggtaaacat aggcccggag atggggctga cacctcgagt ggccagaata tgcccaaacc
2761 ccggcttctc ccttgtccct aggcagaggg gggtcccttc ttttgttccc tctggtcacc
2821 acaatgcttg atgccagctg ccataggaag agggtgctgg ctggccatgg tggcacacac
2881 ctgtcctccc agcactttgc agggctgagg tggaaggacc gcttaagccc aggtgttcaa
2941 ggctgctgtg agctgtgttc gagccactac actccagcct ggggacggag caaaactttg
3001 cctcaaaaca aattttaaaa agaaagaaag aaggaaagag ggtatgtttt tcacaattca
3061 tgggggcctg catggcagga gtggggacag gacacctgct gttcctggag tcgaaggaca
3121 agcccacagc ccagattccg gttctcccaa ctcaggaaga gcatgccctg ccctctgggg
3181 aggctggcct ggccccagcc ctcagctgct gaccttgagg cagagacaac ttctaagaat
3241 ttggctgcca gaccccaggc ctggctgctg ctgtgtggag agggaggcgg cccgcagcag
3301 aacagccacc gcacttcctc ctcagcttcc tctggtgcgg ccctgccctc tcttctctgg

3361 acccttttac aactgaacgc atctgggctt cgtggtttcc tgttttcagc gaaatttact
3421 ctgagctccc agttccatct tcatccatgg ccacaggccc tgcctacaac gcactaggga
3481 cgtccctccc tgctgctgct ggggaggggc aggctgctgg agccgccctc tgagttgccc
3541 gggatggtag tgcctctgat gccagccctg gtggctgtgg gctggggtgc atgggagagc
3601 tgggtgcgag aacatggcgc ctccaggggg cgggaggagc actaggggct ggggcaggag
3661 gctcctggag cgctggattc gtggcacagt ctgaggccct gagagggaaa tccatgcttt
3721 taagaactaa ttcattgtta ggagatcaat caggaattag gggccatctt acctatctcc
3781 tgacattcac agtttaatag agacttcctg cctttattcc ctcccaggga gaggctgaag
3841 gaatggaatt gaaagcacca tttggagggt tttgctgaca cagcggggac tgctcagcac
3901 tccctaaaaa cacaccatgg aggccactgg tgactgctgg tgggcaggct ggccctgcct
3961 gggggagtcc gtggcgatgg gcgctggggt ggaggtgcag gagccccagg acctgctttt
4021 caaaagactt ctgcctgacc agagctccca ctacatgcag tggcccaggg cagaggggct
4081 gatacatggc ctttttcagg gggtgctcct cgcggggtgg acttgggagt gtgcagtggg
4141 acagggggct gcaggggtcc tgccaccacc gagcaccaac ttggcccctg gggtcctgcc
4201 tcatgaatga ggccttcccc agggctggcc tgactgtgct gggggctggg ttaacgtttt
4261 ctcagggaac cacaatgcac gaaagaggaa ctggggttgc taaccaggat gctgggaaca
4321 aaggcctctt gaagcccagc cacagcccag ctgagcatga ggcccagccc atagacggca
4381 caggccacct ggcccattcc ctgggcattc cctgctttgc attgctgctt ctcttcaccc
4441 catggaggct atgtcaccct aactatcctg gaatgtgttg agagggattc tgaatgatca
4501 atatagcttg gtgagacagt gccgagatag atagccatgt ctgccttggg cacgggagag
4561 ggaagtggca gcatgcatgc tgtttcttgg ccttttctgt tagaatactt ggtgctttcc
4621 aacacacttt cacatgtgtt gtaacttgtt tgatccaccc ccttccctga aaatcctggg
4681 aggttttatt gctgccattt aacacagagg gcaatagagg ttctgaaagg tctgtgtctt
4741 gtcaaaacaa gtaaacggtg gaactacgac taaa
//

SEQ ID NO:5: Homo sapiens VISTA (Tên thay thế: B7-H5; B7H5; DD1alpha; GI24; PP2135; SISP1) MÃ HÓA TRÌNH TỰ AXIT NUCLEIC

1 ctcgccgcgc tgagccgcct cgggacggag ccatgcggcg ctgggcctgg gccgcggtcg

61 tggtcccct cgggccgcag ctcgtgctcc tcgggggcgt cggggcccgg cgggaggcac
121 agaggacgca gcagcctggc cagcgcgcag atccccccaa cgccaccgcc agcgcgtcct
181 cccgcgaggg gctgcccgag gcccccaagc catcccaggc ctcaggacct gagttctccg
241 acgcccacat gacatggctg aactttgtcc ggcggccgga cgacggcgcc ttaaggaagc
301 ggtgcggaag cagggacaag aagccgcggg atctcttcgg tcccccagga cctccaggtg
361 cagaagtgac cgcggagact ctgcttcacg agtttcagga gctgctgaaa gaggccacgg
421 agcgccggtt ctcagggctt ctggacccgc tgctgcccca gggggcgggc ctgcggctgg
481 tgggcgaggc ctttcactgc cggctgcagg gtccccgccg ggtggacaag cggacgctgg
541 tggagctgca tggtttccag gctcctgctg cccaaggtgc cttcctgcga ggctccggtc
601 tgagcctggc ctcgggtcgg ttcacggccc ccgtgtccgg catcttccag ttctctgcca
661 gtctgcacgt ggaccacagt gagctgcagg gcaaggcccg gctgcgggcc cgggacgtgg
721 tgtgtgttct catctgtatt gagtccctgt gccagcgcca cacgtgcctg gaggccgtct
781 caggcctgga gagcaacagc agggtcttca cgctacaggt gcaggggctg ctgcagctgc
841 aggctggaca gtacgcttct gtgtttgtgg acaatggctc cggggccgtc ctcaccatcc
901 aggcgggctc cagcttctcc gggctgctcc tgggcacgtg agggcgccca ggggggctgg
961 cgaggagctg ccgccggatc ccggggaccc tcctactgat gcccgtggtc accacaataa
1021 agagccctcc accctcaaaa aaaaaaaaaa aaaaa

//

SEQ ID NO:6: Mus musculus VISTA MÃ HÓA TRÌNH TỰ AXIT NUCLEIC

1 ctcgccgcgc tgagccgcct cgggacggag ccatgcggcg ctgggcctgg gccgcggtcg
61 tggtcccct cgggccgcag ctcgtgctcc tcgggggcgt cggggcccgg cgggaggcac
121 agaggacgca gcagcctggc cagcgcgcag atccccccaa cgccaccgcc agcgcgtcct
181 cccgcgaggg gctgcccgag gcccccaagc catcccaggc ctcaggacct gagttctccg
241 acgcccacat gacatggctg aactttgtcc ggcggccgga cgacggcgcc ttaaggaagc
301 ggtgcggaag cagggacaag aagccgcggg atctcttcgg tcccccagga cctccaggtg
361 cagaagtgac cgcggagact ctgcttcacg agtttcagga gctgctgaaa gaggccacgg
421 agcgccggtt ctcagggctt ctggacccgc tgctgcccca gggggcgggc ctgcggctgg
481 tgggcgaggc ctttcactgc cggctgcagg gtccccgccg ggtggacaag cggacgctgg
541 tggagctgca tggtttccag gctcctgctg cccaaggtgc cttcctgcga ggctccggtc

601 tgagcctggc ctcgggtcgg ttcacggccc ccgtgtccgg catcttccag ttctctgcca

661 gtctgcacgt ggaccacagt gagctgcagg gcaaggcccg gctgcgggcc cgggacgtgg

721 tgtgtgttct catctgtatt gagtccctgt gccagcgcca cacgtgcctg gaggccgtct

781 caggcctgga gagcaacagc agggtcttca cgctacaggt gcaggggctg ctgcagctgc

841 aggctggaca gtacgcttct gtgtttgtgg acaatggctc cggggccgtc ctcaccatcc

901 aggcgggctc cagcttctcc gggctgctcc tgggcacgtg agggcgccca ggggggctgg

961 cgaggagctg ccgccggatc ccggggaccc tcctactgat gcccgtggtc accacaataa

1021 agagccctcc accctcaaaa aaaaaaaaaa aaaaa

//

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Kháng thể được phân lập liên kết đặc hiệu với protein ức chế có chứa globulin miễn dịch (Ig) vùng V có chức năng ức chế hoạt hóa tế bào T (VISTA ở người), kháng thể này bao gồm Fc IgG2 ở người liên kết với FcR hoặc vùng hằng định, trong đó kháng thể này chủ vận hoặc thúc đẩy một hoặc nhiều tác dụng ức chế của VISTA lên khả năng miễn dịch của tế bào T và khi không có mặt Fc hoặc vùng hằng định của IgG2 ở người liên kết với FcR hoặc khi nó bao gồm Fc Ig ở người hoặc vùng hằng định khác với Fc hoặc vùng hằng định của IgG2 ở người liên kết với FcR thì kháng thể sẽ đối vận hoặc ức chế tác dụng ức chế của VISTA lên sự miễn dịch tế bào T; và kháng thể:

(i) bao gồm các CDR VH có SEQ ID NO: 120, 121 và 122 và các CDR VL có SEQ ID NO: 123, 124 và 125;

(ii) bao gồm các CDR VH có SEQ ID NO: 140, 141 và 142 và các CDR VL có SEQ ID NO: 143, 144 và 145;

(iii) bao gồm các CDR VH có SEQ ID NO: 370, 371 và 372 và các CDR VL có SEQ ID NO: 373, 374 và 375;

(iv) bao gồm các CDR VH có SEQ ID NO: 380, 381 và 382 và các CDR VL có SEQ ID NO: 383, 384 và 385;

(v) bao gồm các CDR VH có SEQ ID NO: 400, 401 và 402 và các CDR VL có SEQ ID NO: 403, 404 và 405;

(vi) bao gồm các CDR VH có SEQ ID NO: 470, 471 và 472 và các CDR VL có SEQ ID NO: 473, 474 và 475;

(vii) bao gồm các CDR VH có SEQ ID NO: 500, 501 và 502 và các CDR VL có SEQ ID NO: 503, 504 và 505;

(viii) bao gồm các CDR VH có SEQ ID NO: 740, 741 và 742 và các CDR VL có SEQ ID NO: 743, 744 và 745; hoặc

(ix) bao gồm các CDR VH có SEQ ID NO: 770, 771 và 772 và các CDR VL có SEQ ID NO: 773, 774 và 775.

2. Kháng thể được phân lập theo điểm 1, trong đó vùng Fc hoặc vùng hằng định của IgG2 của người liên kết với các thụ thể Fc gama bao gồm CD32A ở người.

3. Kháng thể được phân lập theo điểm 1 hoặc điểm 2, trong đó hằng số IgG2 hoặc vùng Fc bao gồm IgG2 nguyên bản ở người liên kết với các thụ thể Fc gama.

4. Kháng thể được phân lập theo điểm 3, trong đó các FcyR đã nêu bao gồm một hoặc nhiều trong số hFcγRI(CD64), FcyRIIA hoặc hFcyRIIB, (CD32 hoặc CD32A) và FcγRIIIA (CD16A) hoặc FcγRIIIB (CD16B).

5. Kháng thể được phân lập hoặc mảnh kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 cạnh tranh để liên kết với dạng VISTA ở người bất kỳ trong số kháng thể kháng VISTA ở người có các trình tự vùng biến đổi tương đồng với kháng thể kháng VISTA ở người bất kỳ có các trình tự sau:

(i) bao gồm polypeptit VH có SEQ ID NO: 126 và polypeptit VL có SEQ ID NO: 128;

(ii) bao gồm polypeptit VH có SEQ ID NO: 146 và polypeptit VL có SEQ ID NO: 148;

(iii) bao gồm polypeptit VH có SEQ ID NO: 376 và polypeptit VL có SEQ ID NO: 378;

(iv) bao gồm polypeptit VH có SEQ ID NO: 386 và polypeptit VL có SEQ ID NO: 388;

(v) bao gồm polypeptit VH có SEQ ID NO: 406 và polypeptit VL có SEQ ID NO: 408;

(vi) bao gồm polypeptit VH có SEQ ID NO: 476 và polypeptit VL có SEQ ID NO: 478;

(vii) bao gồm polypeptit VH có SEQ ID NO: 506 và polypeptit VL có SEQ ID NO: 508;

(viii) bao gồm polypeptit VH có SEQ ID NO: 746 và polypeptit VL có SEQ ID NO: 748; hoặc

(ix) bao gồm polypeptit VH có SEQ ID NO: 776 và polypeptit VL có SEQ ID NO: 778.

6. Kháng thể kháng VISTA ở người theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 mà thúc đẩy hoặc tăng cường tác dụng ức chế của VISTA đối với một hoặc nhiều sự hoạt hóa của các tế bào đơn nhân, cảm ứng sự tăng sinh tế bào T; cảm ứng hoặc ức chế sự biểu hiện cytokin, tăng khả năng sống sót của bạch cầu đơn nhân, cảm ứng chức năng gây độc tế bào được điều tiết bởi tế bào phụ thuộc kháng thể (ADCC) trong các tế bào biểu hiện VISTA; hoặc cảm ứng sự thực bào phụ thuộc kháng thể (ADCP) trong các tế bào biểu hiện VISTA.

7. Kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó vùng Fc IgG2 ở người đã nêu bao gồm các biến đổi sau:

a. một trong hai hoặc cả hai gốc cystein chuỗi nặng ở vị trí 127 và gốc cystein chuỗi nhẹ ở vị trí 214 (trong đó đánh số theo Kabat) bị mất hoặc thay đổi thành gốc axit amin khác, dẫn đến sự gia tăng các đặc tính chủ vận của kháng thể được biến đổi thu được so với kháng thể thiếu các biến đổi Fc hoặc

b. gốc cystein ở vị trí 214 của vùng Fc IgG2 đã nêu được làm đột biến hoặc được thay thế bằng một axit amin khác và/hoặc một hoặc nhiều gốc cystein ở vị trí 127, 232 hoặc 233 của chuỗi nặng bị xóa hoặc được thế bằng một axit amin khác dẫn đến kết quả là sự gia tăng các đặc tính chủ vận của kháng thể được biến đổi tạo thành so với kháng thể thiếu các biến đổi Fc đã nêu.

8. Dược phẩm bao gồm ít nhất một kháng thể chủ vận theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7 và chất mang dược dụng.

9. Chế phẩm chẩn đoán bao gồm ít nhất một kháng thể chủ vận theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7 và chất mang được chấp nhận để chẩn đoán.

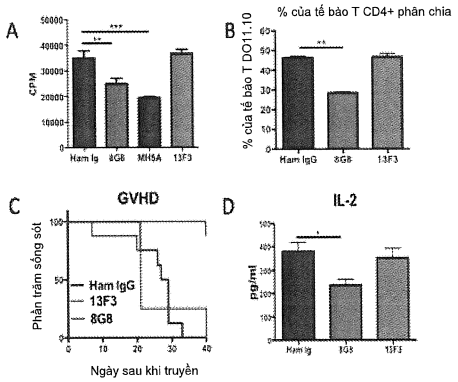
10. Kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ điểm 1 đến 7, trong đó mảnh hoặc kháng thể kháng VISTA ở người chứa ái lực hoặc KD đối với VISTA ở người là:

a. 50nM trở xuống được xác định bằng cộng hưởng plasmon bề mặt ở 37°C; hoặc

b. 1nM trở xuống được xác định bằng cộng hưởng plasmon bề mặt ở 37°C.

11. Dược phẩm bao gồm lượng có hiệu quả về mặt dược phẩm của kháng thể theo điểm 10 và chất mang dược dụng.

12. Chế phẩm chẩn đoán bao gồm lượng có hiệu quả về mặt dược phẩm của kháng thể theo điểm 10 và chất mang được chấp nhận để chẩn đoán.



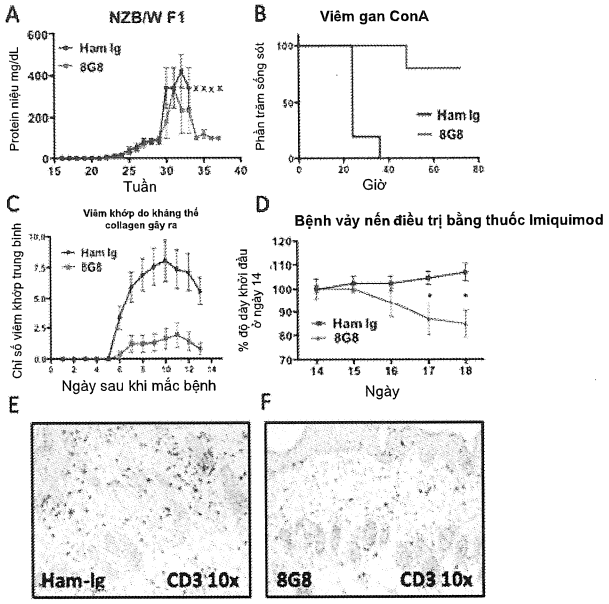
Hình 1. Các xét nghiệm sàng lọc *in vivo* và *in vitro* có thể được sử dụng để xác định các kháng thể đơn dòng (mAb) VISTA ức chế.

A) Các tế bào T tinh khiết được phủ trên kháng thể kháng CD3 với sự có mặt của mAb chỉ định trong 72 giờ. Sự tăng sinh được đo bằng cách kết hợp H^3.

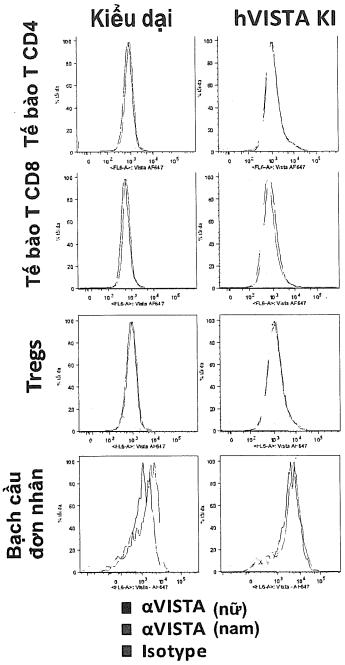
B) Các tế bào T DO11.10 tinh khiết được kích thích bằng các tế bào trình diện kháng nguyên (APC) xung bằng ISQ trong 6 ngày với sự có mặt của kháng thể chỉ định. Khả năng tăng sinh được đo bằng cách sử dụng chất chỉ thị màu pha loãng CTV.

C) Bệnh ghép chống chủ (GVHD) được gây ra bằng cách truyền các tế bào C57BL/6 vào đối tượng nhận là chuột BALB/c bức xạ. Chuột được tiêm phúc mô 200 µg kháng thể vào ngày thứ 0, 2 và 4 sau khi truyền và sau đó phân tích khả năng sống sót.

D) Chuột được điều trị bằng 10 mpk kháng thể chỉ định 3 giờ trước khi cho dùng ConA (15 mpk) và IL-2 được phân tích trong huyết tương ở mức 6 bằng Luminex.



Hình 2. VISTA ức chế nhiều mô hình bệnh tự miễn. A) Chuột F1 NZB/W được điều trị với tần suất 3X/tuần bằng 8G8 hoặc Ham Ig (200 µg) bắt đầu ở thời điểm 25 tuần cho đến khi kết thúc thử nghiệm. "X" biểu thị các điểm thời gian mà nhóm được điều trị bằng mẫu đối chứng đã được làm chết nhân đạo. B) Chuột được điều trị bằng 200 µg kháng thể 3 giờ trước khi cho dùng 15 mg/kg (mpk) ConA và theo dõi khả năng sống sót trong 80 giờ. C) Chuột được điều trị theo thứ tự bằng kháng thể đơn dòng Collagen II, sau đó là LPS và sau đó đo mức viêm khớp bằng cách đo mức độ sưng móng. Cho dùng 8G8 và Ham-Ig (200 µg) 3X cách ngày. D) Bôi thuốc Imiquimod vào tai chuột hàng ngày. Khi được 14 ngày, cứ cách ngày lại cho dùng 8G8 hoặc Ham-Ig (200 µg) và dùng thước kẹp để đo độ dày của tai. E, F) Bôi thuốc Imiquimod vào lưng chuột hàng ngày. Vào ngày thứ 9, chuột sẽ được làm chết nhân đạo, da chuột sẽ được cắt rạch và nhuộm màu để biểu hiện CD3 bằng IHC.



Hình 3. Biểu hiện của VISTA ở chuột WT và hV-KI. Các tế bào T CD4+, tế bào T CD8+, tế bào Treg (CD4+ FoxP3+), và các bạch cầu đơn nhân, CD11b+, Ly6C+, Ly6G- được tách biệt khỏi các hạch bạch huyết của chuột WT và VISTA KI, và được nhuộm bằng các kháng thể αVISTA kháng protein ở chuột hoặc người, theo thứ tự tương ứng.

HÌNH 4

ID mAb	Mô tả	Trình tự quyết định kháng nguyên/Nhóm quyết định kháng nguyên	cdr1 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr2 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr3 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr1 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr2 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr3 (Imgt) của chuỗi nhẹ	Vùng biến đổi chuỗi nặng	Vùng hằng định chuỗi nặng	Vùng biến đổi chuỗi nhẹ	Vùng hằng định chuỗi nhẹ
GA1	IgG1/kappa ở chuột	LLDSGLYCC LVVEIRHHH SEHRVH	GYTLTDYN (SEQ ID NO:100)	INLNYAIT (SEQ ID NO:101)	ARGGYRYTY YAMDY (SEQ ID NO:102)	ENIYSN (SEQ ID NO:103)	AAT (SEQ ID NO:104)	QHFWGTP RT (SEQ ID NO:105)	EVQLQQFGAELVKPG ASVKISCKASGYTLTD YNMDWVKQSHGKSL EWIGHINLNYAITTYN QKFKGKATLTVDKSSS TAYMELRSLTSEDTAV YYCARGGYRYTYYAM DYWGQGTSVTVSS (SEQ ID NO:106)	AKTTPPSVYPLAPGSAAQT NSMVTLGCLVKGYFPEPVT VTWNSGSLSSGVHTFPAVL QSDLYTLSSSVTVPSSTWPS ETVTCNVAHPASSTKVDKK IVPRDCGCKPCICTVPEVSS VFIFPPKPKDVLTITLTPKVT CVVVDISKDDPEVQFSWFV DDVEVHTAQTQPREEQFN STFRSVSELPIMHQDWLN GKEFKCRVNSAAFPAPIEKT ISKTKLNPKS (SEQ ID NO:107)	DIQMTQSPASLSVS VGETVTITCRASENI YSNLAWYQQKQGK SPQLLVYAATNLAD GVPSRFSGSGSGTQ YSLKINSLQSEDFGS YYCQHFWGTPRTFG GGTKLEIK (SEQ ID NO:108)	RADAAPTVSI FPPSSEQLTSG GASVVCFLNN FYPKDINVKW KIDGSERQNG VLNSWTDQD SKDSTYSMSS TLTLTKDEYER HNSYTCEATH KTSTSPIVKSF NRNEC (SEQ ID NO:109)
GA1-IgG2	IgG2/kappa ở người	LLDSGLYCC LVVEIRHHH SEHRVH	GYTLTDYN (SEQ ID NO:110)	INLNYAIT (SEQ ID NO:111)	ARGGYRYTY YAMDY (SEQ ID NO:112)	ENIYSN (SEQ ID NO:113)	AAT (SEQ ID NO:114)	QHFWGTP RT (SEQ ID NO:115)	EVQLQQFGAELVKPG ASVKISCKASGYTLTD YNMDWVKQSHGKSL EWIGHINLNYAITTYN QKFKGKATLTVDKSSS TAYMELRSLTSEDTAV YYCARGGYRYTYYAM DYWGQGTSVTVSS (SEQ ID NO:116)	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSNFGT QTYTCNVDHKPSNTKVDK TVERKCCVECPPCPAPPVA GPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPR EEQFNSTFRVVSVLTVVHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLP APIEKTISKTKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPMLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK (SEQ ID NO:117)	DIQMTQSPASLSVS VGETVTITCRASENI YSNLAWYQQKQGK SPQLLVYAATNLAD GVPSRFSGSGSGTQ YSLKINSLQSEDFGS YYCQHFWGTPRTFG GGTKLEIK (SEQ ID NO:118)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:119)
GG8	IgG1/? ở chuột	LLDSGLYCC LVVEIRHHH SEHRVH; GHDVTFYK TWYRSSRG EVQTC	GYSFTGYT (SEQ ID NO:120)	INPYNGGI (SEQ ID NO:121)	ARRTLLRPYF FDY (SEQ ID NO:122)	QSVSTSTFSY (SEQ ID NO:123)	YAS (SEQ ID NO:124)	QHSWEIPY T (SEQ ID NO:125)	EVQLQQSGPELVKPG TSMKISCKASGYSFTG YTMNWVRQSHGKNL EWIGLINPYNGGINYN QKFKARATLTVDKSSS TAYMELLSLTSEDSAV YYCARRTLLRPYFFDY WGQGTTLTVSS (SEQ ID NO:126)	EVQLQQSGPELVKPGTSM KISCKASGYSFTGYTMNW VRQSHGKNLEWIGLINPYN GGINYNQKFKARATLTVDK SSSTAYMELLSLTSEDSAVY YCARRTLLRPYFFDYWGQG TTLTVSS (SEQ ID NO:127)	DIVLTQSPASLAVSL GQRATISCRASQSV STSTFSYMHWYQQ KPGQPPKLLIKYASN LESGVPARFSGSGS GTDFTLNIHPVEEED TATYYCQHSWEIPY TFGGGTKLEIK (SEQ ID NO:128)	DIVLTQSPAS LAVSLGQRATI SCRASQSVST STFSYMHWY QQKPGQPPK LLIKYASNLES GVPARFSGSG SGTDFTLNIHP VEEEDTATYY CQHSWEIPYT FGGGTKLEIK (SEQ ID NO:129)

HÌNH 4

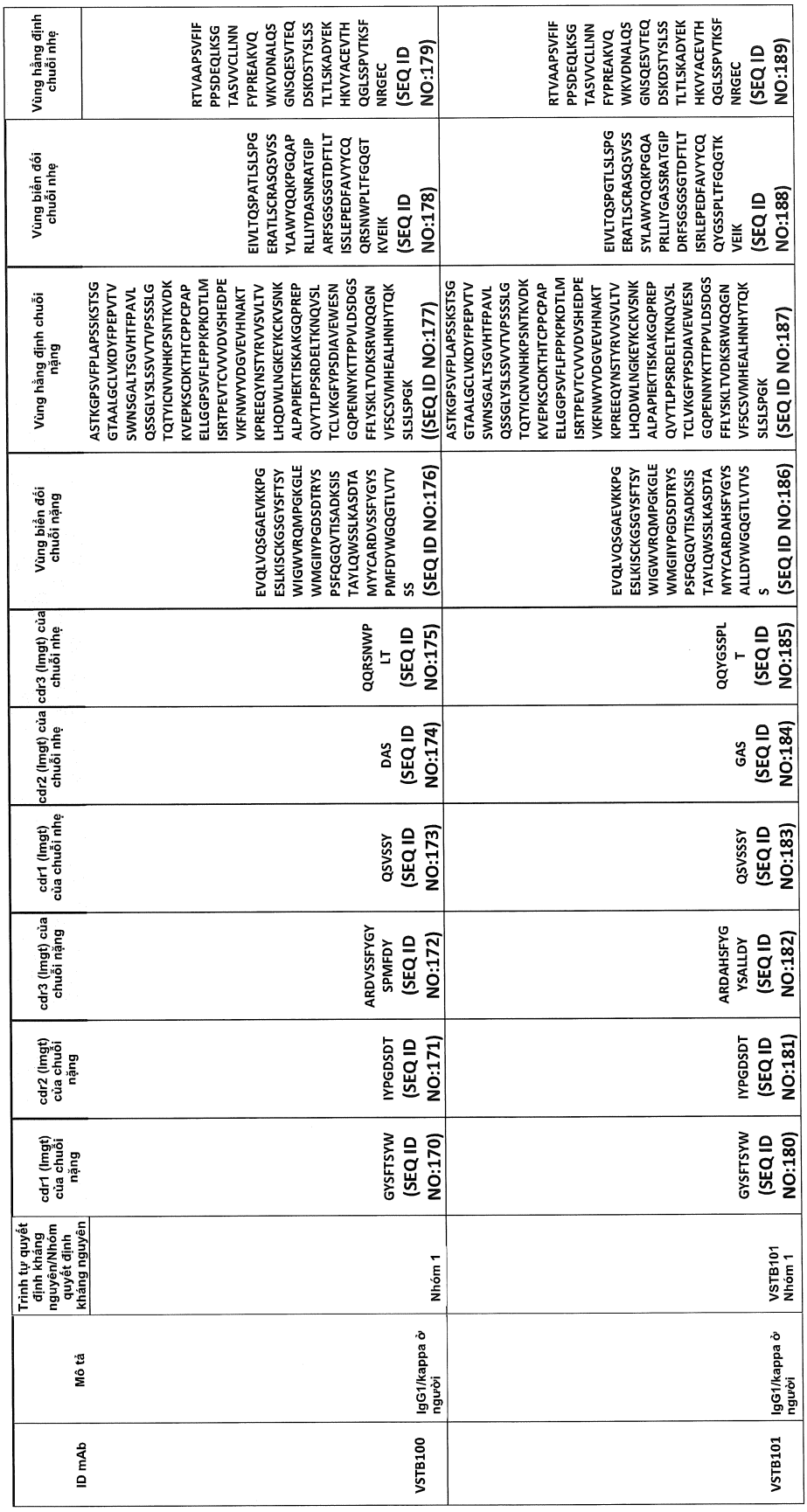
ID mAb	Mô tả	Trình tự quyết định kháng nguyên/Nhóm quyết định kháng nguyên	cdr1 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr2 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr3 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr1 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr2 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr3 (Imgt) của chuỗi nhẹ	Vùng biến đổi chuỗi nặng	Vùng hằng định chuỗi nặng	Vùng biến đổi chuỗi nhẹ	Vùng hằng định chuỗi nhẹ
GG8-IgG2	IgG2/kappa ở người	LLDSGLYCC LVVEIRHHH SEHRVH; GHDVTFYK TWYRSSRG EVQTC	GYSFTGYT (SEQ ID NO:130)	INPYNGGI (SEQ ID NO:131)	ARRTLLRPYF FDY (SEQ ID NO:132)	QSVSTSTFSY (SEQ ID NO:133)	YAS (SEQ ID NO:134)	QHSWEIPY T (SEQ ID NO:135)	EVQLQQSGPELVKPG TSMKISCKASGYSFTG YTMNWVRQSHGKNL EWIGLINPYNGGINYN QKFKARATLTVDKSSS TAYMELLSLTSEDSAV YYCARRTLLRPYFFDY WGQGTTLTVSS (SEQ ID NO:136)	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSNFGT QTYTCNVDHKPSNTKVDK TVERKCCVECPPCPAPPVA GPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPR EEQFNSTFRVVSVLTVVHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLP APIEKTISKTKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPMLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK (SEQ ID NO:137)	DIVLTQSPASLAVSL GQRATISCRASQSV STSTFSYMHWYQQ KPGQPPKLLIKYASN LESGVPARFSGSGS GTDFTLNIHPVEEED TATYYCQHSWEIPY TFGGGTKLEIK (SEQ ID NO:138)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:139)
IE8	IgG1/? ở chuột	LLDSGLYCC LVVEIR	GFDFSRYW (SEQ ID NO:140)	VYPDSSTI (SEQ ID NO:141)	ARGRGDY (SEQ ID NO:142)	GNIHNY (SEQ ID NO:143)	NAK (SEQ ID NO:144)	QNFWSTPF T (SEQ ID NO:145)	EVKLLESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFDFSR YWMSWVRQAPGKG LEWIGEVYPDSSTINY TPSLKDKFIISRDNAK NTLYLQMIKVRSEDTA LYYCARGRGDYWGQ GTSVTVSS (SEQ ID NO:146)	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSNFGT QTYTCNVDHKPSNTKVDK TVERKCCVECPPCPAPPVA GPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPR EEQFNSTFRVVSVLTVVHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLP APIEKTISKTKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPMLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK (SEQ ID NO:147)	DIQMTQSPASLSAS VGETVTITCRASGNI HNYLSWYHQKQGK SPQLLVYNAKTLAD GVPSRFSGSGSGTQ YSLKINSLQPEDFGS YYCQNFWSTPFTFG SGTKLEIK (SEQ ID NO:148)	RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLLN NFYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:149)

42976

HÌNH 4

ID mAb	Mô tả	Trình tự quyết định kháng nguyên/Nhóm quyết định kháng nguyên	cdr1 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr2 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr3 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr1 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr2 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr3 (Imgt) của chuỗi nhẹ	Vùng biến đổi chuỗi nặng	Vùng hằng định chuỗi nặng	Vùng biến đổi chuỗi nhẹ	Vùng hằng định chuỗi nhẹ
IE8-IgG2	IgG2/kappa ở người	LLDSGLYCC LVVEIR	GFDFSRYW (SEQ ID NO:150)	VYPDSSTI (SEQ ID NO:151)	ARGRGDY (SEQ ID NO:152)	GNIHNY (SEQ ID NO:153)	NAK (SEQ ID NO:154)	QNFWSTPF T (SEQ ID NO:155)	EVKLLESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFDFSR YWMSWVRQAPGKG LEWIGEVYPDSSTINY TPSLKDKFIISRDNAK NTLYLQMIKVRSEDTA LYYCARGRGDYWGQ GTSVTVSS (SEQ ID NO:156)	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSNFGT QTYTCNVDHKPSNTKVDK TVERKCCVECPPCPAPPVA GPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPR EEQFNSTFRVVSVLTVVHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLP APIEKTISKTKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPMLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK (SEQ ID NO:157)	DIQMTQSPASLSAS VGETVTITCRASGNI HNYLSWYHQKQGK SPQLLVYNAKTLAD GVPSRFSGSGSGTQ YSLKINSLQPEDFGS YYCQNFWSTPFTFG SGTKLEIK (SEQ ID NO:158)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:159)
IE8-IgG2-C127S	IgG2/kappa được đột biến ở người	LLDSGLYCC LVVEIR	GFDFSRYW (SEQ ID NO:160)	VYPDSSTI (SEQ ID NO:161)	ARGRGDY (SEQ ID NO:162)	GNIHNY (SEQ ID NO:163)	NAK (SEQ ID NO:164)	QNFWSTPF T (SEQ ID NO:165)	EVKLLESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFDFSR YWMSWVRQAPGKG LEWIGEVYPDSSTINY TPSLKDKFIISRDNAK NTLYLQMIKVRSEDTA LYYCARGRGDYWGQ GTSVTVSS (SEQ ID NO:166)	ASTKGPSVFPLAPSSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSNFGT QTYTCNVDHKPSNTKVDK TVERKCCVECPPCPAPPVA GPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPR EEQFNSTFRVVSVLTVVHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLP APIEKTISKTKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPMLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK (SEQ ID NO:167)	DIQMTQSPASLSAS VGETVTITCRASGNI HNYLSWYHQKQGK SPQLLVYNAKTLAD GVPSRFSGSGSGTQ YSLKINSLQPEDFGS YYCQNFWSTPFTFG SGTKLEIK (SEQ ID NO:168)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:169)

HÌNH 4



ID mAb	Mô tả	Trình tự quyết định kháng nguyên/Nhóm quyết định kháng nguyên	cdr1 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr2 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr3 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr1 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr2 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr3 (Imgt) của chuỗi nhẹ	Vùng biến đổi chuỗi nặng	Vùng hằng định chuỗi nặng	Vùng biến đổi chuỗi nhẹ	Vùng hằng định chuỗi nhẹ
VSTB100	IgG1/kappa ở người	Nhóm 1	GYSFTSYW (SEQ ID NO:170)	IYPGDSDT (SEQ ID NO:171)	ARDVSSFYGY SPMFDY (SEQ ID NO:172)	QSVSSY (SEQ ID NO:173)	DAS (SEQ ID NO:174)	QQRSNWP LT (SEQ ID NO:175)	EVQLVQSGAEVKKPG ESLKISCKGSGYSFTSY WIGWVRQMPGKGLE WMGIIYPGDSDTRYS PSFQGQVTISADKSIS TAYLQWSSLKASDTA MYYCARDVSSFYGYS PMFDYWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:176)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:177)	EIVLTQSPATLSLSPG ERATLSCRASQSVSS YLAWYQQKPGQAP RLLIYDASNRATGIP ARFSGSGSGTDFTLT ISSLEPEDFAVYYCQ QRSNWPLTFGQGT KVEIK (SEQ ID NO:178)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:179)
VSTB101	IgG1/kappa ở người	VSTB101 Nhóm 1	GYSFTSYW (SEQ ID NO:180)	IYPGDSDT (SEQ ID NO:181)	ARDAHSFYG YSALLDY (SEQ ID NO:182)	QSVSSSY (SEQ ID NO:183)	GAS (SEQ ID NO:184)	QQYGSSPL T (SEQ ID NO:185)	EVQLVQSGAEVKKPG ESLKISCKGSGYSFTSY WIGWVRQMPGKGLE WMGIIYPGDSDTRYS PSFQGQVTISADKSIS TAYLQWSSLKASDTA MYYCARDAHSFYGYS ALLDYWGQGTLVTVS S (SEQ ID NO:186)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:187)	EIVLTQSPGTLSLSPG ERATLSCRASQSVSS SYLAWYQQKPGQA PRLLIYGASSRATGIP DRFSGSGSGTDFTLT ISRLEPEDFAVYYCQ QYGSSPLTFGQGTK VEIK (SEQ ID NO:188)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:189)

HÌNH 4

ID mAb	Mô tả	Trình tự quyết định kháng nguyên/Nhóm quyết định kháng nguyên	cdr1 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr2 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr3 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr1 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr2 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr3 (Imgt) của chuỗi nhẹ	Vùng biến đổi chuỗi nặng	Vùng hằng định chuỗi nặng	Vùng biến đổi chuỗi nhẹ	Vùng hằng định chuỗi nhẹ
VSTB102	IgG1/kappa ở người	Nhóm 1	GYSFTSYW (SEQ ID NO:190)	IYPGDSDT (SEQ ID NO:191)	ARDSYSFYGHTPVLDY (SEQ ID NO:192)	QSVSSSY (SEQ ID NO:193)	GAS (SEQ ID NO:194)	QQYGSSPLT (SEQ ID NO:195)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARDSYSFYGHTPVLDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:196)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:197)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:198)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:199)
VSTB103 INX904	IgG1/kappa ở người	VSTB101 Nhóm 1	GYSFTSYW (SEQ ID NO:200)	IYPGDSDT (SEQ ID NO:201)	ARDDALYGGYYLDY (SEQ ID NO:202)	QSVLYSSNNKNY (SEQ ID NO:203)	WAS (SEQ ID NO:204)	QQYYSTPLT (SEQ ID NO:205)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARDDALYGGYYLDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:206)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:207)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPLTFGQGTKVEIK ((SEQ ID NO:208)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:209)

HÌNH 4

ID mAb	Mô tả	Trình tự quyết định kháng nguyên/Nhóm quyết định kháng nguyên	cdr1 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr2 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr3 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr1 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr2 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr3 (Imgt) của chuỗi nhẹ	Vùng biến đổi chuỗi nặng	Vùng hằng định chuỗi nặng	Vùng biến đổi chuỗi nhẹ	Vùng hằng định chuỗi nhẹ
VSTB104	IgG1/kappa ở người	Nhóm 1	GYSFTSYW (SEQ ID NO:210)	IYPGDSDT (SEQ ID NO:211)	ARDANSFYS AASIFDY (SEQ ID NO:212)	QSVLYSSNNK NY (SEQ ID NO:213)	WAS (SEQ ID NO:214)	QQYYSTPLT (SEQ ID NO:215)	EVQLVQSGAEVKKPG ESLKISCKGSGYSFTSY WIGWVRQMPGKGLE WMGIIYPGDSDTRYS PSFQGQVTISADKSIS TAYLQWSSLKASDTA MYYCARDANSFYSAA SIFDYWGQGTLVTVS S (SEQ ID NO:216)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:217)	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINCKSSQSV LYSSNNKNYLAWYQ QKPGQPPKLLIYWA STRESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQA EDVAVYYCQQYYST PLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:218)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:219)
VSTB105	IgG1/kappa ở người	Nhóm 1	GGTFSSYA (SEQ ID NO:220)	IIPIFGTA (SEQ ID NO:221)	ARSSYGWSY EFDY (SEQ ID NO:222)	QSIATN (SEQ ID NO:223)	AAS (SEQ ID NO:224)	QQNDDRPI T (SEQ ID NO:225)	QVQLVQSGAEVKKPG SSVKVSCKASGGTFSS YAISWVRQAPGQGLE WMGGIIPIFGTANYA QKFQGRVTITADESTS TAYMELSSLRSEDTAV YYCARSSYGWSYEFD YWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:226)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK ((SEQ ID NO:227)	DIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCRASQSI ATNLNWYQQKPGK APKLLIYAASSLQSG VPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYC QQNDDRPITFGQGT KVEIK (SEQ ID NO:228)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:229)

HÌNH 4

ID mAb	Mô tả	Trình tự quyết định kháng nguyên/Nhóm quyết định kháng nguyên	cdr1 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr2 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr3 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr1 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr2 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr3 (Imgt) của chuỗi nhẹ	Vùng biến đổi chuỗi nặng	Vùng hằng định chuỗi nặng	Vùng biến đổi chuỗi nhẹ	Vùng hằng định chuỗi nhẹ
VSTB106 INX915	IgG1/kappa ở người	Nhóm 1	GGTFSSYA (SEQ ID NO:230)	IIPIFGTA (SEQ ID NO:231)	ARSSYGWSY EFDY (SEQ ID NO:232)	QSIRTD ((SEQ ID NO:233)	SAS (SEQ ID NO:234)	QQNERTPIT (SEQ ID NO:235)	QVQLVQSGAEVKKPG SSVKVSCKASGGTFSS YAISWVRQAPGQGLE WMGGIIPIFGTANYA QKFQGRVTITADESTS TAYMELSSLRSEDTAV YYCARSSYGWSYEFD YWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:236)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:237)	DIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCRASQSI RTDLNWYQQKPGK APKLLIYSASSLQSG VPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYC QQNERTPITFGQGT KVEIK (SEQ ID NO:238)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:239)
VSTB107 INX916	IgG1/kappa ở người	Nhóm 1	GGTFSSYA (SEQ ID NO:240)	IIPIFGTA (SEQ ID NO:241)	ARSSYGWSY EFDY (SEQ ID NO:242)	QSINND (SEQ ID NO:243)	AAS (SEQ ID NO:244)	QQNRATPI T (SEQ ID NO:245)	QVQLVQSGAEVKKPG SSVKVSCKASGGTFSS YAISWVRQAPGQGLE WMGGIIPIFGTANYA QKFQGRVTITADESTS TAYMELSSLRSEDTAV YYCARSSYGWSYEFD YWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:246)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:247)	DIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCRASQSI NNDLNWYQQKPGK APKLLIYAASSLQSG VPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYC QQNRATPITFGQGT KVEIK (SEQ ID NO:248)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:249)

HÌNH 4

ID mAb	Mô tả	Trình tự quyết định kháng nguyên/Nhóm quyết định kháng nguyên	cdr1 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr2 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr3 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr1 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr2 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr3 (Imgt) của chuỗi nhẹ	Vùng biến đổi chuỗi nặng	Vùng hằng định chuỗi nặng	Vùng biến đổi chuỗi nhẹ	Vùng hằng định chuỗi nhẹ
VSTB108	IgG1/kappa ở người	Nhóm 1	GGTFSSYA (SEQ ID NO:250)	IIPIFGTA (SEQ ID NO:251)	ARNTFGWSG ELDY (SEQ ID NO:252)	QSISNR (SEQ ID NO:253)	SAS (SEQ ID NO:254)	QQNHDNPI T (SEQ ID NO:255)	QVQLVQSGAEVKKPG SSVKVSCKASGGTFSS YAISWVRQAPGQGLE WMGGIIPIFGTANYA QKFQGRVTITADESTS TAYMELSSLRSEDTAV YYCARNTFGWSGELD YWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:256)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:257)	DIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCRASQSI SNRLNWYQQKPGK APKLLIYSASSLQSG VPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYC QQNHDNPITFGQG TKVEIK (SEQ ID NO:258)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:259)
VSTB109	IgG1/kappa ở người	Nhóm 1	GGTFSSYA (SEQ ID NO:260)	IIPIFGTA (SEQ ID NO:261)	ARSSYGWSY EFDY (SEQ ID NO:262)	QSIATY (SEQ ID NO:263)	AAS (SEQ ID NO:264)	QQNHNRPI T (SEQ ID NO:265)	QVQLVQSGAEVKKPG SSVKVSCKASGGTFSS YAISWVRQAPGQGLE WMGGIIPIFGTANYA QKFQGRVTITADESTS TAYMELSSLRSEDTAV YYCARSSYGWSYEFD YWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:266)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:267)	DIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCRASQSI ATYLNWYQQKPGK APKLLIYAASSLQSG VPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYC QQNHNRPITFGQGT KVEIK (SEQ ID NO:268)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:269)

42976

HÌNH 4

ID mAb	Mô tả	Trình tự quyết định kháng nguyên/Nhóm quyết định kháng nguyên	cdr1 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr2 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr3 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr1 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr2 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr3 (Imgt) của chuỗi nhẹ	Vùng biến đổi chuỗi nặng	Vùng hằng định chuỗi nặng	Vùng biến đổi chuỗi nhẹ	Vùng hằng định chuỗi nhẹ
VSTB110 INX917	IgG1/kappa ở người	Nhóm 1	GGTFSSYA (SEQ ID NO:270)	IIPIFGTA (SEQ ID NO:271)	ARHSIGWVA ELDY (SEQ ID NO:272)	QSINTD (SEQ ID NO:273)	AAS (SEQ ID NO:274)	QQGASDPI T (SEQ ID NO:275)	QVQLVQSGAEVKKPG SSVKVSCKASGGTFSS YAISWVRQAPGQGLE WMGGIIPIFGTANYA QKFQGRVTITADESTS TAYMELSSLRSEDTAV YYCARHSIGWVAELD YWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:276)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:277)	DIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCRASQSI NTDLNWYQQKPGK APKLLIYAASSLQSG VPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYC QQGASDPITFGQGT KVEIK (SEQ ID NO:278)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:279)
VSTB111	IgG1/kappa ở người	Nhóm 1	GGTFSSYA (SEQ ID NO:280)	IIPIFGTA (SEQ ID NO:281)	ARSSYGWSY EFDY (SEQ ID NO:282)	QSINTD (SEQ ID NO:283)	AAS (SEQ ID NO:284)	QQNRGSPI T (SEQ ID NO:285)	QVQLVQSGAEVKKPG SSVKVSCKASGGTFSS YAISWVRQAPGQGLE WMGGIIPIFGTANYA QKFQGRVTITADESTS TAYMELSSLRSEDTAV YYCARSSYGWSYEFD YWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:286)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:287)	DIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCRASQSI NTDLNWYQQKPGK APKLLIYAASSLQSG VPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYC QQNRGSPITFGQGT KVEIK (SEQ ID NO:288)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:289)

HÌNH 4

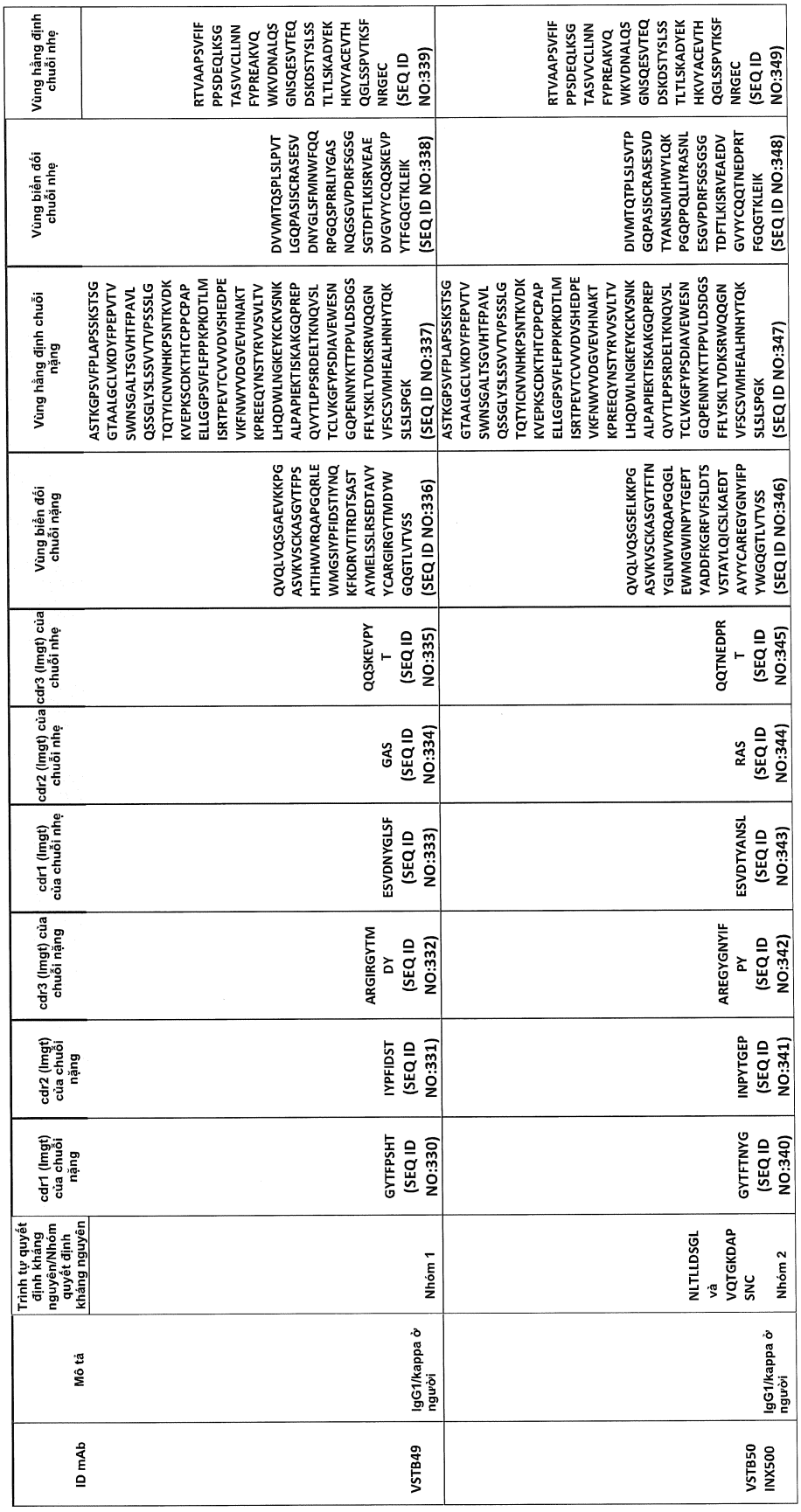
ID mAb	Mô tả	Trình tự quyết định kháng nguyên/Nhóm quyết định kháng nguyên	cdr1 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr2 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr3 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr1 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr2 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr3 (Imgt) của chuỗi nhẹ	Vùng biến đổi chuỗi nặng	Vùng hằng định chuỗi nặng	Vùng biến đổi chuỗi nhẹ	Vùng hằng định chuỗi nhẹ
VSTB113 INX918	IgG1/kappa ở người	Nhóm 1	GGTFSSYA (SEQ ID NO:290)	IIPIFGTA (SEQ ID NO:291)	ARHSIGWVA ELDY (SEQ ID NO:292)	QSIATD (SEQ ID NO:293)	AAS (SEQ ID NO:294)	QQAHWYP LT (SEQ ID NO:295)	QVQLVQSGAEVKKPG SSVKVSCKASGGTFSS YAISWVRQAPGQGLE WMGGIIPIFGTANYA QKFQGRVTITADESTS TAYMELSSLRSEDTAV YYCARHSIGWVAELD YWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:296)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:297)	DIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCRASQSI ATDLNWYQQKPGK APKLLIYAASSLQSG VPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYC QQAHWYPLTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO:298)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:299)
VSTB114	IgG1/kappa ở người	Nhóm 1	GGTFSSYA (SEQ ID NO:300)	IIPIFGTA (SEQ ID NO:301)	ARHSIGWVA ELDY (SEQ ID NO:302)	QSIATS (SEQ ID NO:303)	YAS (SEQ ID NO:304)	QQGAYYPL T (SEQ ID NO:305)	QVQLVQSGAEVKKPG SSVKVSCKASGGTFSS YAISWVRQAPGQGLE WMGGIIPIFGTANYA QKFQGRVTITADESTS TAYMELSSLRSEDTAV YYCARHSIGWVAELD YWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:306)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:307)	DIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCRASQSI ATSLNWYQQKPGK APKLLIYYASSLQSG VPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYC QQGAYYPLTFGQGT KVEIK (SEQ ID NO:308)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:309)

42976

HÌNH 4

ID mAb	Mô tả	Trình tự quyết định kháng nguyên/Nhóm quyết định kháng nguyên	cdr1 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr2 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr3 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr1 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr2 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr3 (Imgt) của chuỗi nhẹ	Vùng biến đổi chuỗi nặng	Vùng hằng định chuỗi nặng	Vùng biến đổi chuỗi nhẹ	Vùng hằng định chuỗi nhẹ
VSTB115 INX919	IgG1/kappa ở người	Nhóm 1	GGTFSSYA (SEQ ID NO:310)	IIPIFGTA (SEQ ID NO:311)	ARSSYGWSY EFDY (SEQ ID NO:312)	QSIRTY (SEQ ID NO:313)	AAS (SEQ ID NO:314)	QQAYSNPI T (SEQ ID NO:315)	QVQLVQSGAEVKKPG SSVKVSCKASGGTFSS YAISWVRQAPGQGLE WMGGIIPIFGTANYA QKFQGRVTITADESTS TAYMELSSLRSEDTAV YYCARSSYGWSYEFD YWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:316)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:317)	DIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCRASQSI RTYLNWYQQKPGK APKLLIYAASSLQSG VPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYC QQAYSNPITFGQGT KVEIK (SEQ ID NO:318)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:319)
VSTB116	IgG1/kappa ở người	Nhóm 1	GGTFSSYA (SEQ ID NO:320)	IIPIFGTA (SEQ ID NO:321)	ARSSYGWSY EFDY (SEQ ID NO:322)	QSINTN (SEQ ID NO:323)	AAS (SEQ ID NO:324)	QQARDTPI T (SEQ ID NO:325)	QVQLVQSGAEVKKPG SSVKVSCKASGGTFSS YAISWVRQAPGQGLE WMGGIIPIFGTANYA QKFQGRVTITADESTS TAYMELSSLRSEDTAV YYCARSSYGWSYEFD YWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:326)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:327)	DIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCRASQSI NTNLNWYQQKPGK APKLLIYAASSLQSG VPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYC QQARDTPITFGQGT KVEIK (SEQ ID NO:328)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:329)

HÌNH 4



ID mAb	Mô tả	Trình tự quyết định kháng nguyên/Nhóm quyết định kháng nguyên	cdr1 (lmgt) của chuỗi nặng	cdr2 (lmgt) của chuỗi nặng	cdr3 (lmgt) của chuỗi nặng	cdr1 (lmgt) của chuỗi nhẹ	cdr2 (lmgt) của chuỗi nhẹ	cdr3 (lmgt) của chuỗi nhẹ	Vùng biến đổi chuỗi nặng	Vùng hằng định chuỗi nặng	Vùng biến đổi chuỗi nhẹ	Vùng hằng định chuỗi nhẹ
VSTB49	IgG1/kappa ở người	Nhóm 1	GYTFPSHT (SEQ ID NO:330)	IYPFIDST (SEQ ID NO:331)	ARGIRGYTM DY (SEQ ID NO:332)	ESVDNYGLSF (SEQ ID NO:333)	GAS (SEQ ID NO:334)	QQSKEVPY T (SEQ ID NO:335)	QVQLVQSGAEVKKPG ASVKVSCKASGYTFPS HTIHWVRQAPGQRLE WMGSIYPFIDSTIYNQ KFKDRVTITRDTSAST AYMELSSLRSEDTAVY YCARGIRGYTMDYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:336)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:337)	DVVMTQSPLSLPVT LGQPASISCRASESV DNYGLSFMNWFQQ RPGQSPRRLIYGAS NQGSGVPDRFSGSG SGTDFTLKISRVEAE DVGVYYCQQSKEVP YTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:338)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:339)
VSTB50 INX500	IgG1/kappa ở người	NLTLIDSGL và VQTGKDAP SNC Nhóm 2	GYTFTNYG (SEQ ID NO:340)	INPYTGEP (SEQ ID NO:341)	AREGYGNYIF PY (SEQ ID NO:342)	ESVDTYANSL (SEQ ID NO:343)	RAS (SEQ ID NO:344)	QQTNEDPR T (SEQ ID NO:345)	QVQLVQSGSELKKPG ASVKVSCKASGYTFTN YGLNWVRQAPGQGL EWMGWINPYTGEPT YADDFKGRFVFSLDTS VSTAYLQICSLKAEDT AVYYCAREGYGNYIFP YWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:346)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:347)	DIVMTQTPLSLSVTP GQPASISCRASESVD TYANSLMHWYLQK PGQPPQLLIYRASNL ESGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDV GVYYCQQTNEDPRT FGQGTKLEIK (SEQ ID NO:348)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:349)

HÌNH 4

ID mAb	Mô tả	Trình tự quyết định kháng nguyên/Nhóm quyết định kháng nguyên	cdr1 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr2 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr3 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr1 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr2 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr3 (Imgt) của chuỗi nhẹ	Vùng biến đổi chuỗi nặng	Vùng hằng định chuỗi nặng	Vùng biến đổi chuỗi nhẹ	Vùng hằng định chuỗi nhẹ
VSTB51	IgG1/kappa ở người	Nhóm 1	GFTFSSYT (SEQ ID NO:350)	ISNSGSYT (SEQ ID NO:351)	ARDTVLSPFDY (SEQ ID NO:352)	SSISY (SEQ ID NO:353)	DTS (SEQ ID NO:354)	HQRSSFT (SEQ ID NO:355)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTMSWVRQAPGKGLEWVATISNSGSYTYYLDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDTVLSPFDYWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:356)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:357)	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSATSSISYMHWYQQKPDQSPKLLIKDTSELASGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYCHQRSSFTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:358)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:359)
VSTB52	IgG1/kappa ở người		GGTFSNYW (SEQ ID NO:360)	IYPGGGFT (SEQ ID NO:361)	ARYYRSDEDYSMDF (SEQ ID NO:362)	QSLLYSNGKTY (SEQ ID NO:363)	LVS (SEQ ID NO:364)	VQATHFPQT (SEQ ID NO:365)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSNYWIGWVRQAPGQGLEWMGEIYPGGGFTHYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARYYRSDEDYSMDFWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:366)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:367)	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLYSNGKTYLNWFQQRPGQSPRRLIYLVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQATHFPQTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:368)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:369)

42976

HÌNH 4

ID mAb	Mô tả	Trình tự quyết định kháng nguyên/Nhóm quyết định kháng nguyên	cdr1 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr2 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr3 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr1 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr2 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr3 (Imgt) của chuỗi nhẹ	Vùng biến đổi chuỗi nặng	Vùng hằng định chuỗi nặng	Vùng biến đổi chuỗi nhẹ	Vùng hằng định chuỗi nhẹ
VSTB53 INX905	IgG1/kappa ở người	Nhóm 1	GYTFTHYT (SEQ ID NO:370)	IIPSSGYS (SEQ ID NO:371)	ARGAYDDYY DYYAMDY (SEQ ID NO:372)	QTIVHSNGN TY (SEQ ID NO:373)	KVS (SEQ ID NO:374)	FQASHVPW T (SEQ ID NO:375)	QVQLVQSGAEVKKPG ASVKVSCKASGYTFTH YTIHWVRQAPGQGLE WMGYIIPSSGYSEYN QKFKDRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTA VYYCARGAYDDYYDY YAMDYWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:376)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:377)	DIVMTQSPLSLPVTP GEPASISCRSSQTIV HSNGNTYLEWYLQK PGQSPQLLIYKVSNR FSGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDV GVYYCFQASHVPW TFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:378)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:379)
VSTB54 INX906	IgG1/kappa ở người	Nhóm 2	GYNIKDTY (SEQ ID NO:380)	IDPTHGYV (SEQ ID NO:381)	ARDRFDPYW FLDV (SEQ ID NO:382)	ESVEYYGTSL (SEQ ID NO:383)	DAF (SEQ ID NO:384)	QQSRKVP WT (SEQ ID NO:385)	QVQLVQSGAEVKKPG ASVKVSCKASGYNIKD TYMHWVRQAPGQG LEWMGRIDPTHGYVI YDPKFQGRVTMTRDT STSTVYMELSSLRSED TAVYYCARDRFDPYW FLDVWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:386)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:387)	DIVMTQTPLSLSVTP GQPASISCRASESVE YYGTSLMQWYLQK PGQSPQLLIYDAFN VESGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAED VGVYYCQQSRKVP WTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:388)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:389)

HÌNH 4

ID mAb	Mô tả	Trình tự quyết định kháng nguyên/Nhóm quyết định kháng nguyên	cdr1 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr2 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr3 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr1 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr2 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr3 (Imgt) của chuỗi nhẹ	Vùng biến đổi chuỗi nặng	Vùng hằng định chuỗi nặng	Vùng biến đổi chuỗi nhẹ	Vùng hằng định chuỗi nhẹ
VSTB55	IgG1/kappa ở người		GYSIASDYV (SEQ ID NO:390)	ISYSGST (SEQ ID NO:391)	ARITTVVPTG SYYGVDF (SEQ ID NO:392)	SSVNF (SEQ ID NO:393)	DTS (SEQ ID NO:394)	QQWSNYP FT (SEQ ID NO:395)	QVQLQESGPGLVKPS ETLSLTCAVSGYSIASD YVWNWIRQPPGKGL EWIGYISYSGSTSNNP SLNSRVTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVY YCARITTVVPTGSYYG VDFWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:396)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:397)	EIVLTQSPDFQSVTP KEKVTITCSGSSSVN FMYWYQQKPDQSP KLLIKDTSNLASGVP SRFSGSGSGTDFTLTI NSLEAEDAATYYCQ QWSNYPFTFGQGT KLEIK (SEQ ID NO:398)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:399)
VSTB56 INX901	IgG1/kappa ở người	Nhóm 2	GYTFTSYW (SEQ ID NO:400)	IIPNTLHT (SEQ ID NO:401)	ARLDGDYDY ALDY (SEQ ID NO:402)	ESVEYYGTSF (SEQ ID NO:403)	TAS (SEQ ID NO:404)	QQSRKVPY T (SEQ ID NO:405)	QVQLVQSGAEVKKPG ASVKVSCKASGYTFTS YWLHWVRQAPGQG LEWMGYIIPNTLHTD YNQKFKDRVTMTRD TSTSTVYMELSSLRSE DTAVYYCARLDGDYD YALDYWGQGTLVTVS S (SEQ ID NO:406)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:407)	DIVMTQTPLSLSVTP GQPASISCRASESVE YYGTSFMQWYLQK PGQPPQLLIYTASNV ESGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDV GVYYCQQSRKVPYT FGQGTKLEIK (SEQ ID NO:408)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:409)

HÌNH 4

ID mAb	Mô tả	Trình tự quyết định kháng nguyên/Nhóm quyết định kháng nguyên	cdr1 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr2 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr3 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr1 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr2 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr3 (Imgt) của chuỗi nhẹ	Vùng biến đổi chuỗi nặng	Vùng hằng định chuỗi nặng	Vùng biến đổi chuỗi nhẹ	Vùng hằng định chuỗi nhẹ
VSTB57	IgG1/kappa ở người		GFTFSTYA (SEQ ID NO:410)	ISSGGSDT (SEQ ID NO:411)	ARPTYYGIFS YFDY (SEQ ID NO:412)	SSVSY (SEQ ID NO:413)	STS (SEQ ID NO:414)	HQWRTYPT (SEQ ID NO:415)	EVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFTFSTY AMSWVRQAPGKGLE WVATISSGGSDTYYP DTVKGRFTISRDNAK NSLYLQMNSLRAEDT AVYYCARPTYYGIFSY FDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:416)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:417)	DIQLTQSPSFLSASV GDRVTITCSASSSVS YMHWYQQKPGKA PKLLIYSTSNLASGVP SRFSGSGSGTEFTLTI SSLQPEDFATYYCH QWRTYPTFGQGTKL EIK(SEQ ID NO:418)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:419)
VSTB58	IgG1/kappa ở người		GFSLT NYG (SEQ ID NO:420)	IWRGG NT (SEQ ID NO:421)	ARSMV SYTVDY (SEQ ID NO:422)	SSVSY (SEQ ID NO:423)	DTS (SEQ ID NO:424)	QQWS SYPPT (SEQ ID NO:425)	QVQLQESGPGLVKPS ETLSLTCTVSGFSLTNY GVHWIRQPPGKGLE WIGVIWRGGNTDYN AAFMSRVTISVDTSK NQFSLKLSSVTAADTA VYYCARSMVSYTVDY WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:426)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:427)	EIVLTQSPDFQSVTP KEKVTITCSASSSVSY MHWYQQKPDQSP KLLIKDTSNLASGVP SRFSGSGSGTDFTLTI NSLEAEDAATYYCQ QWSSYPPTFGQGTK LEIK (SEQ ID NO:428)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:429)

HÌNH 4

ID mAb	Mô tả	Trình tự quyết định kháng nguyên/Nhóm quyết định kháng nguyên	cdr1 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr2 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr3 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr1 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr2 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr3 (Imgt) của chuỗi nhẹ	Vùng biến đổi chuỗi nặng	Vùng hằng định chuỗi nặng	Vùng biến đổi chuỗi nhẹ	Vùng hằng định chuỗi nhẹ
VSTB59	IgG1/kappa ở người	Nhóm 1	GYTFTDYW (SEQ ID NO:430)	IETSLNYP (SEQ ID NO:431)	ARWGIYGNPWFAY (SEQ ID NO:432)	ESVDSYVNSF (SEQ ID NO:433)	RAS (SEQ ID NO:434)	QQSNEDPYT (SEQ ID NO:435)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYWMHWVRQAPGQGLEWMGAIETSLNYPSYNQKFKGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARWGIYGNPWFAYWGRGTLVTVSS (SEQ ID NO:436)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:437)	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRASESVDSYVNSFVHWYLQKPGQPPQLLIYRASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQSNEDPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:438)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:439)
VSTB60 Group 2	IgG1/kappa ở người	NLTLLDSGL và VQTGKDAPSNC Nhóm 2	GYTFTNYG (SEQ ID NO:440)	INTYTGES (SEQ ID NO:441)	ARDYYGIYVSAY (SEQ ID NO:442)	ESVDNYANSF (SEQ ID NO:443)	RAS (SEQ ID NO:444)	QQSHEDPYT (SEQ ID NO:445)	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGMTWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESTYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARDYYGIYVSAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:446)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:447)	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRASESVDNYANSFMHWYLQKPGQSPQLLIYRASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQSHEDPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:448)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:449)

HÌNH 4

ID mAb	Mô tả	Trình tự quyết định kháng nguyên/Nhóm quyết định kháng nguyên	cdr1 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr2 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr3 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr1 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr2 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr3 (Imgt) của chuỗi nhẹ	Vùng biến đổi chuỗi nặng	Vùng hằng định chuỗi nặng	Vùng biến đổi chuỗi nhẹ	Vùng hằng định chuỗi nhẹ
VSTB61	IgG1/kappa ở người		GYTFTSHW (SEQ ID NO:450)	INPRDGRT (SEQ ID NO:451)	ARGDFHYGD YFWYFDV (SEQ ID NO:452)	QNVHGA (SEQ ID NO:453)	MAS (SEQ ID NO:454)	LQHWNYLT (SEQ ID NO:455)	QVQLVQSGAEVKKPG ASVKVSCKASGYTFTS HWMHWVRQAPGQ GLEWMGEINPRDGR TNYNEKFKTRVTMTR DTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCARGDFHY GDYFWYFDVWGQGT LVTVSS (SEQ ID NO:456)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:457)	DIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCKASQN VHGAVAWYQQKP GKVPKLLIYMASNR PTGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDV ATYYCLQHWNYLTF GQGTKLEIK (SEQ ID NO:458)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:459)
VSTB62	IgG1/kappa ở người		GYTFTHYW (SEQ ID NO:460)	IYPGDGDT (SEQ ID NO:461)	ARRDYDYGD Y (SEQ ID NO:462)	SSVSH (SEQ ID NO:463)	LTS (SEQ ID NO:464)	QQYQTYPP T (SEQ ID NO:465)	QVQLVQSGAEVKKPG ASVKVSCKASGYTFTH YWIQWVRQAPGQGL EWMGAIYPGDGDTR YTQKFKGRVTMTRDT STSTVYMELSSLRSED TAVYYCARRDYDYGD YWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:466)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:467)	EIVLTQSPDFQSVTP KEKVTITCSASSSVS HMYWYQQKPDQS PKLLIKLTSNLASGVP SRFSGSGSGTDFTLTI NSLEAEDAATYYCQ QYQTYPPTFGQGTR LEIK (SEQ ID NO:468)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:469)

HÌNH 4

ID mAb	Mô tả	Trình tự quyết định kháng nguyên/Nhóm quyết định kháng nguyên	cdr1 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr2 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr3 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr1 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr2 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr3 (Imgt) của chuỗi nhẹ	Vùng biến đổi chuỗi nặng	Vùng hằng định chuỗi nặng	Vùng biến đổi chuỗi nhẹ	Vùng hằng định chuỗi nhẹ
VSTB63 INX902	IgG1/kappa ở người	Nhóm 2	GFSITSDFA (SEQ ID NO:470)	ITYSGFT (SEQ ID NO:471)	ARQEYGNYV WYFDV (SEQ ID NO:472)	ESVEYYGTSL (SEQ ID NO:473)	AAS (SEQ ID NO:474)	QQSRKVP WT (SEQ ID NO:475)	QVQLQESGPGLVKPS ETLSLTCAVSGFSITSD FAWNWIRQPPGKGL EWIGYITYSGFTNYNP SLESRVTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVY YCARQEYGNYVWYF DVWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:476)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:477)	DIVMTQTPLSLSVTP GQPASISCRASESVE YYGTSLLQWYLQKP GQPPQLLIYAASNV ESGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDV GVYYCQQSRKVPW TFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:478)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:479)
VSTB64	IgG1/kappa ở người		GYSITSGYF (SEQ ID NO:480)	MGYDGRI (SEQ ID NO:481)	AREGDYYGS GFAYW (SEQ ID NO:482)	QNVNTN (SEQ ID NO:483)	SAS (SEQ ID NO:484)	QQYNNYPL T (SEQ ID NO:485)	QVQLQESGPGLVKPS ETLSLTCAVSGYSITSG YFWNWIRQPPGKGL EWIGYMGYDGRIFYS PSLKNRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAV YYCAREGDYYGSGFA YWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:486)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:487)	DIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCKASQN VNTNLAWYQQKPG KVPKLLIYSASYRYS GVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDVATY YCQQYNNYPLTFGQ GTKLEIK (SEQ ID NO:488)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:489)

42976

HÌNH 4

ID mAb	Mô tả	Trình tự quyết định kháng nguyên/Nhóm quyết định kháng nguyên	cdr1 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr2 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr3 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr1 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr2 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr3 (Imgt) của chuỗi nhẹ	Vùng biến đổi chuỗi nặng	Vùng hằng định chuỗi nặng	Vùng biến đổi chuỗi nhẹ	Vùng hằng định chuỗi nhẹ
VSTB65	IgG1/kappa ở người	Nhóm 1	GYTFTSYW (SEQ ID NO:490)	INPSNGLT (SEQ ID NO:491)	ARSYDYDGDYYAMDY (SEQ ID NO:492)	QSIVHSNGNTY (SEQ ID NO:493)	KVS (SEQ ID NO:494)	FQASHVPWT (SEQ ID NO:495)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWIHWVRQAPGQGLEWMGEINPSNGLTNYNEKFRNRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSYDYDGDYYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:496)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:497)	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSTQSIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQASHVPWTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:498)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:499)
VSTB66 INX907	IgG1/kappa ở người	Nhóm 2	GYPFTGYF (SEQ ID NO:500)	INPYNGGT (SEQ ID NO:501)	ARWTFDGLFMDY (SEQ ID NO:502)	ENVDKYGISF (SEQ ID NO:503)	ATS (SEQ ID NO:504)	QQSKEDPYT (SEQ ID NO:505)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPFTGYFMHWVRQAPGQGLEWMGRINPYNGGTVYNQNFNDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARWTFDGLFMDYWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:506)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:507)	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRASENVDKYGISFMNWFQQRPGQSPRRLIYATSNQGSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQSKEDPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:508)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:509)

HÌNH 4

ID mAb	Mô tả	Trình tự quyết định kháng nguyên/Nhóm quyết định kháng nguyên	cdr1 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr2 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr3 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr1 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr2 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr3 (Imgt) của chuỗi nhẹ	Vùng biến đổi chuỗi nặng	Vùng hằng định chuỗi nặng	Vùng biến đổi chuỗi nhẹ	Vùng hằng định chuỗi nhẹ
VSTB67 INX909	IgG1/kappa ở người	Nhóm 1	DYIFSSYW (SEQ ID NO:510)	IFPGSGGT (SEQ ID NO:511)	ARAIYYDYD MYYFDS (SEQ ID NO:512)	QDISSY (SEQ ID NO:513)	YTS (SEQ ID NO:514)	QHVNTLP WT (SEQ ID NO:515)	QVQLVQSGAEVKKPG ASVKVSCKASDYIFSS YWIQWVRQAPGQGL EWMGEIFPGSGGTNY NEKFKGRVTMTRDTS TSTVYMELSSLRSEDT AVYYCARAIYYDYDM YYFDSWGQGTTVTVS S (SEQ ID NO:516)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:517)	DIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCRASQDI SSYLNWYQQKPGK VPKLLIYYTSRLHSG VPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPED VATYY CQHVNTLPWTFGQ GTKLEIK (SEQ ID NO:518)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFY PREAKVQWK VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSSTLTL SKADYEKHKV YACEVTHQGL SSPVTKSFNRG EC (SEQ ID NO:519)
VSTB68	IgG1/kappa ở người		GYTFTDYT (SEQ ID NO:520)	INPYNGG T (SEQ ID NO:521)	ARHYGNYN WYFDV (SEQ ID NO:522)	QYVNTA (SEQ ID NO:523)	SAS (SEQ ID NO:524)	QQHFTTPI T (SEQ ID NO:525)	QVQLVQSGAEVKKPG ASVKVSCKASGYTFTD YTMNWVRQAPGQRL EWMGLINPYNGGTT YNQKFKGRVTITRDTS ASTAYMELSSLRSEDT AVYYCARHYGNYNW YFDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:526)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:527)	DIQLTQSPSFLSASV GDRVTITCKASQYV NTAVAWYQQKPGK APKLLIYSASYRYTG VPSRFSGSGSGTEFT LTISSLQPEDFATYYC QQHFTTPITFGQGT KLEIK (SEQ ID NO:528)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:529)

HÌNH 4

ID mAb	Mô tả	Trình tự quyết định kháng nguyên/Nhóm quyết định kháng nguyên	cdr1 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr2 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr3 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr1 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr2 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr3 (Imgt) của chuỗi nhẹ	Vùng biến đổi chuỗi nặng	Vùng hằng định chuỗi nặng	Vùng biến đổi chuỗi nhẹ	Vùng hằng định chuỗi nhẹ
VSTB69	IgG1/kappa ở người		GYTFTNYG (SEQ ID NO:530)	INTYTGEP (SEQ ID NO:531)	ARNYGNYVAY (SEQ ID NO:532)	QDINSY (SEQ ID NO:533)	RAN (SEQ ID NO:534)	LQYDEFPLT (SEQ ID NO:535)	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNYGNYVAYWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:536)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:537)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINSYLSWFQQKPGKAPKSLIYRANRLVDGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQYDEFPLTFGQGTRLEIK (SEQ ID NO:538)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:539)
VSTB70	IgG1/kappa ở người	Nhóm 1	GYTFSNYW (SEQ ID NO:540)	ILPGSGNV (SEQ ID NO:541)	ATPPHYYGYDYYDVNY (SEQ ID NO:542)	QSLLDSDGKTY (SEQ ID NO:543)	LVS (SEQ ID NO:544)	WQGTHFPQT (SEQ ID NO:545)	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFSNYWIEWVQQAPGKGLEWMGEILPGSGNVHYNEKFKGRVTITADTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATPPHYYGYDYYDVNYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:546)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:547)	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLDSDGKTYLNWFQQRPGQSPRRLIYLVSELDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGTHFPQTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:548)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:549)

HÌNH 4

ID mAb	Mô tả	Trình tự quyết định kháng nguyên/Nhóm quyết định kháng nguyên	cdr1 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr2 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr3 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr1 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr2 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr3 (Imgt) của chuỗi nhẹ	Vùng biến đổi chuỗi nặng	Vùng hằng định chuỗi nặng	Vùng biến đổi chuỗi nhẹ	Vùng hằng định chuỗi nhẹ
VSTB71	IgG1/kappa ở người		GYVFSRSW (SEQ ID NO:550)	IYPGDGDT (SEQ ID NO:551)	ARRWFL (SEQ ID NO:552)	QSLLNSGDQ KSY (SEQ ID NO:553)	GAS (SEQ ID NO:554)	QNDHSYPL T (SEQ ID NO:555)	QVQLVQSGAEVKKPG SSVKVSCKASGYVFSR SWINWVRQAPGQGL EWMGRIYPGDGDTN YNGKFKGRVTITADES TSTAYMELSSLRSEDT AVYYCARRWFLWGQ GTLVTVSS (SEQ ID NO:556)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:557)	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINCKSSQSL LNSGDQKSYLAWY QQKPGQPPKLLIYG ASTRESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQA EDVAVYYCQNDHSY PLTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:558)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:559)
VSTB72	IgG1/kappa ở người		GFTFSSYA (SEQ ID NO:560)	ISSGGSHT (SEQ ID NO:561)	ARRGNLYDG PY (SEQ ID NO:562)	SSVSH (SEQ ID NO:563)	DTS (SEQ ID NO:564)	QQWNFYP FT (SEQ ID NO:565)	EVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFTFSSY AMSWVRQAPGKGLE WVAEISSGGSHTYYP DTVTGRFTISRDNAK NSLYLQMNSLRAEDT AVYYCARRGNLYDGP YWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:566)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:567)	EIVLTQSPATLSLSPG ERATLSCSASSSVSH MYWYQQKPGQAP RLLIYDTSKLASGIPA RFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCQQ WNFYPFTFGQGTKL EIK (SEQ ID NO:568)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:569)

HÌNH 4

ID mAb	Mô tả	Trình tự quyết định kháng nguyên/Nhóm quyết định kháng nguyên	cdr1 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr2 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr3 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr1 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr2 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr3 (Imgt) của chuỗi nhẹ	Vùng biến đổi chuỗi nặng	Vùng hằng định chuỗi nặng	Vùng biến đổi chuỗi nhẹ	Vùng hằng định chuỗi nhẹ
VSTB73 INX910	IgG1/kappa ở người	Nhóm 2	GYTFTDYV (SEQ ID NO:570)	IYPGSGNT (SEQ ID NO:571)	ARVLVSVMDY (SEQ ID NO:572)	SSINY (SEQ ID NO:573)	DTS (SEQ ID NO:574)	HQRSSYPWT (SEQ ID NO:575)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYVISWVRQAPGQGLEWMGEIYPGSGNTYYYEKFKGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVLVSVMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:576)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:577)	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSASSSINYITWYQQKPDQSPKLLIKDTSKLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYCHQRSSYPWTFGQGTRLEIK (SEQ ID NO:578)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:579)
VSTB74	IgG1/kappa ở người Nhóm 4	Nhóm 4	GYIFTDYN (SEQ ID NO:580)	INPKYDST (SEQ ID NO:581)	AADGSSAMDY (SEQ ID NO:582)	QSLLNSGHQKNY (SEQ ID NO:583)	GAS (SEQ ID NO:584)	QNDHRYPLT (SEQ ID NO:585)	QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYIFTDYNIDWVRQARGQRLEWIGDINPKYDSTRYNQKFKGRVTITRDMSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAADGSSAMDYWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:586)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:587)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSGHQKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYGASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQNDHRYPLTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:588)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:589)

HÌNH 4

ID mAb	Mô tả	Trình tự quyết định kháng nguyên/Nhóm quyết định kháng nguyên	cdr1 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr2 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr3 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr1 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr2 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr3 (Imgt) của chuỗi nhẹ	Vùng biến đổi chuỗi nặng	Vùng hằng định chuỗi nặng	Vùng biến đổi chuỗi nhẹ	Vùng hằng định chuỗi nhẹ
VSTB75	IgG1/kappa ở người		GFNIKDYY (SEQ ID NO:590)	IDPENGNT (SEQ ID NO:591)	ARDYGYFDYW (SEQ ID NO:592)	SSVIY (SEQ ID NO:593)	STS (SEQ ID NO:594)	QQRSSYPHT (SEQ ID NO:595)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFNIKDYYIHWVRQAPGQGLEWMGWIDPENGNTIYDPKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDYGYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:596)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:597)	DVVMTQSPAFLSVTPGEKVTITCSAGSSVIYMYWYQQKPDQAPKLLIKSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQQRSSYPHTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:598)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:599)
VSTB76 INX911	IgG1/kappa ở người	Nhóm 2	GYTFTDYW (SEQ ID NO:600)	IYPSHSYT (SEQ ID NO:601)	ARGGYRYPYYAMDY (SEQ ID NO:602)	ENIYGA (SEQ ID NO:603)	GAT (SEQ ID NO:604)	QNVLSTPYT (SEQ ID NO:605)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYWINWVRQAPGQGLEWMGNIYPSHSYTNYNQEFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGYRYPYYAMDYWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:606)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:607)	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCGASENIYGALNWYQQKPGKAPKLLIYGATNLADGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQNVLSTPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:608)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:609)

HÌNH 4

ID mAb	Mô tả	Trình tự quyết định kháng nguyên/Nhóm quyết định kháng nguyên	cdr1 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr2 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr3 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr1 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr2 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr3 (Imgt) của chuỗi nhẹ	Vùng biến đổi chuỗi nặng	Vùng hằng định chuỗi nặng	Vùng biến đổi chuỗi nhẹ	Vùng hằng định chuỗi nhẹ
VSTB78	IgG1/kappa ở người	Nhóm 2	GYTFTNYW (SEQ ID NO:610)	INPSSGYT (SEQ ID NO:611)	ARDGGSVLFGY (SEQ ID NO:612)	QSLLNSGIRKNY (SEQ ID NO:613)	SAS (SEQ ID NO:614)	KQSYNLYT (SEQ ID NO:615)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWMHWVRQAPGQGLEWMGYINPSSGYTEYNQKFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGGSVLFGYWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:616)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:617)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSGIRKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYSASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNLYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:618)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:619)
VSTB79	IgG1/kappa ở người		AYSITSDYA (SEQ ID NO:620)	ITYSGST (SEQ ID NO:621)	ARSFGY (SEQ ID NO:622)	QSIGTS (SEQ ID NO:623)	YAS (SEQ ID NO:624)	QQINSWPTT (SEQ ID NO:625)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSAYSITSDYAWNWIRQPPGKGLEWIGYITYSGSTRYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARSFGYWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:626)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:627)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSIGTSIHWYQQKPGQAPRLLIYYASESISGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQINSWPTTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:628)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:629)

HÌNH 4

ID mAb	Mô tả	Trình tự quyết định kháng nguyên/Nhóm quyết định kháng nguyên	cdr1 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr2 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr3 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr1 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr2 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr3 (Imgt) của chuỗi nhẹ	Vùng biến đổi chuỗi nặng	Vùng hằng định chuỗi nặng	Vùng biến đổi chuỗi nhẹ	Vùng hằng định chuỗi nhẹ
VSTB80	IgG1/kappa ở người		GFNIKDYY (SEQ ID NO:630)	IDPENGDT (SEQ ID NO:631)	ARDMGSSYVY (SEQ ID NO:632)	SSVIY (SEQ ID NO:633)	STS (SEQ ID NO:634)	QQRSSYPFT (SEQ ID NO:635)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFNIKDYYMHWVRQAPGQGLEWMGWIDPENGDTEYAPKFQDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDMGSSYVYWGRGTLVTVSS (SEQ ID NO:636)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:637)	DVVMTQSPAFLSVTPGEKVTITCSASSSVIYMHWYQQKPDQAPKLLIKSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQQRSSYPFTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:638)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:639)
VSTB81	IgG1/kappa ở người	Nhóm 1	GFSLSTSGMG (SEQ ID NO:640)	IYWDDDK (SEQ ID NO:641)	ARRPDYFGSSYVD (SEQ ID NO:642)	ESVDTYGNSF (SEQ ID NO:643)	LAS (SEQ ID NO:644)	QQNNEDPWT (SEQ ID NO:645)	QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMGVSWIRQPPGKALEWLAHIYWDDDKRYNPSLKSRLTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCARRPDYFGSSYVDWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:646)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:647)	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRASESVDTYGNSFMHWYLQKPGQPPQLLIYLASNLDFGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQNNEDPWTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:648)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:649)

42976

HÌNH 4

ID mAb	Mô tả	Trình tự quyết định kháng nguyên/Nhóm quyết định kháng nguyên	cdr1 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr2 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr3 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr1 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr2 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr3 (Imgt) của chuỗi nhẹ	Vùng biến đổi chuỗi nặng	Vùng hằng định chuỗi nặng	Vùng biến đổi chuỗi nhẹ	Vùng hằng định chuỗi nhẹ
VSTB82	IgG1/kappa ở người		GYSITSDYA (SEQ ID NO:650)	ITYSGST (SEQ ID NO:651)	ARSHYGSTY WYFDV (SEQ ID NO:652)	ESVEYYGTSL (SEQ ID NO:653)	AAS (SEQ ID NO:654)	QQTRKVP WT (SEQ ID NO:6565)	QVQLQESGPGLVKPS ETLSLTCAVSGYSITSD YAWNWIRQPPGKGL EWIGFITYSGSTNYNP SLKSRVTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVY YCARSHYGSTYWYFD VWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:656)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:657)	DIVMTQTPLSLSVTP GQPASISCRASESVE YYGTSLMQWYLQK PGQSPQLLIYAASN VESGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAED VGVYYCQQTRKVP WTFGQGTRLEIK (SEQ ID NO:658)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:659)
VSTB83	IgG1/kappa ở người		GYTFTSYD (SEQ ID NO:660)	IYPGDGYT (SEQ ID NO:661)	ARWGYGSYA MDY (SEQ ID NO:662)	QSLVHSNGN TY (SEQ ID NO:664)	KVS (SEQ ID NO:664)	SQSTHVPP T (SEQ ID NO:665)	QVQLVQSGAEVKKPG ASVKVSCKASGYTFTS YDINWVRQAPGQGL EWMGWIYPGDGYTE YNEKFRGRVTMTRDT STSTVYMELSSLRSED TAVYYCARWGYGSYA MDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:666)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:667)	DIVMTQSPLSLPVTP GEPASISCRSSQSLV HSNGNTYLHWYLQ KPGQSPQLLIYKVSN RFSGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAED VGVYYCSQSTHVPP TFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:668)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:669)

HÌNH 4

ID mAb	Mô tả	Trình tự quyết định kháng nguyên/Nhóm quyết định kháng nguyên	cdr1 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr2 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr3 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr1 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr2 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr3 (Imgt) của chuỗi nhẹ	Vùng biến đổi chuỗi nặng	Vùng hằng định chuỗi nặng	Vùng biến đổi chuỗi nhẹ	Vùng hằng định chuỗi nhẹ
VSTB84 INX912	IgG1/kappa ở người	Nhóm 2	GYTFTSYW (SEQ ID NO:670)	INPSTGYP (SEQ ID NO:671)	ARSYYDYDGGAWFAY (SEQ ID NO:672)	ESVEYYGTSL (SEQ ID NO:673)	AAS (SEQ ID NO:674)	QQSRKVPST (SEQ ID NO:675)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVRQAPGQGLEWMGYINPSTGYPGYNQKFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSYYDYDGGAWFAYWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:676)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:677)	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRASESVEYYGTSLMQWYLQKPGQPPQLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQSRKVPSTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:678)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:679)
VSTB85 INX913	IgG1/kappa ở người	Nhóm 1	GYTFTDYA (SEQ ID NO:680)	IDTYYGNT (SEQ ID NO:681)	ARGGGDALDY (SEQ ID NO:682)	QSVSND (SEQ ID NO:683)	YAS (SEQ ID NO:684)	QQGYTSLRT (SEQ ID NO:685)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYAMHWVRQAPGQGLEWMGVIDTYYGNTNYNQKFKGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARGGGDALDYWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:686)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:687)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSVSNDVVWYQQKPGKAPKLLIYYASNRYIGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQGYTSLRTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:688)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:689)

HÌNH 4

ID mAb	Mô tả	Trình tự quyết định kháng nguyên/Nhóm quyết định kháng nguyên	cdr1 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr2 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr3 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr1 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr2 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr3 (Imgt) của chuỗi nhẹ	Vùng biến đổi chuỗi nặng	Vùng hằng định chuỗi nặng	Vùng biến đổi chuỗi nhẹ	Vùng hằng định chuỗi nhẹ
VSTB87	IgG1/kappa ở người		GYSITSGYS (SEQ ID NO:690)	IHYIGIT (SEQ ID NO:691)	AREDYDYDG VFAY (SEQ ID NO:692)	QSISNN (SEQ ID NO:693)	YAS (SEQ ID NO:694)	QQSNSWP HT (SEQ ID NO:695)	QVQLQESGPGLVKPS ETLSLTCAVSGYSITSG YSWHWIRQPPGKGL EWIGYIHYIGITNNNP SLKSRVTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVY YCAREDYDYDGVFAY WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:696)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:697)	EIVLTQSPATLSLSPG ERATLSCRASQSISN NLHWYQQKPGQAP RLLIYYASQSISGIPA RFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCQQ SNSWPHTFGQGTKL EIK (SEQ ID NO:698)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:699)
VSTB88	IgG1/kappa ở người		GFSLTNYD (SEQ ID NO:700)	IWTGGGT (SEQ ID NO:701)	AREGLLLPLY (SEQ ID NO:702)	QNVGTN (SEQ ID NO:703)	SAS (SEQ ID NO:704)	QQYNSYPL T (SEQ ID NO:705)	QVQLQESGPGLVKPS ETLSLTCTVSGFSLTNY DISWIRQPPGKGLEW IGVIWTGGGTNYNSA FMSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYY CAREGLLLPLYWGQG TLVTVSS (SEQ ID NO:706)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:707)	DIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCKASQN VGTNVAWYQQKPG KVPKLLIYSASYRYS GVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDVATY YCQQYNSYPLTFGQ GTKLEIK (SEQ ID NO:708)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:709)

HÌNH 4

ID mAb	Mô tả	Trình tự quyết định kháng nguyên/Nhóm quyết định kháng nguyên	cdr1 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr2 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr3 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr1 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr2 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr3 (Imgt) của chuỗi nhẹ	Vùng biến đổi chuỗi nặng	Vùng hằng định chuỗi nặng	Vùng biến đổi chuỗi nhẹ	Vùng hằng định chuỗi nhẹ
VSTB89	IgG1/kappa ở người		GYTFTNFG (SEQ ID NO:710)	INTYTGEP (SEQ ID NO:711)	ARGAYYYGS RVWFAY (SEQ ID NO:712)	QNLVHSNGN TY (SEQ ID NO:713)	KVS (SEQ ID NO:714)	SQSSHVPYT (SEQ ID NO:715)	QVQLVQSGSELKKPG ASVKVSCKASGYTFTN FGMNWVRQAPGQG LEWMGWINTYTGEP TYADDFKGRFVFSLDT SVSTAYLQICSLKAEDT AVYYCARGAYYYGSR VWFAYWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:716)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:717)	DIVMTQSPLSLPVTP GEPASISCTSSQNLV HSNGNTYLHWYLQ KPGQSPQLLIYKVSN RFSGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAED VGVYYCSQSSHVPY TFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:718)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:719)
VSTB90	IgG1/kappa ở người		GFSLTSSG (SEQ ID NO:720)	IWSGGNT (SEQ ID NO:721)	AREDYDYDW YFDV (SEQ ID NO:722)	ESVEYYGTSL (SEQ ID NO:723)	AAS (SEQ ID NO:724)	QQSRKVP WT (SEQ ID NO:725)	QVQLQESGPGLVKPS ETLSLTCTVSGFSLTSS GVHWIRQPPGKGLE WIGVIWSGGNTDYN AAFISRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAV YYCAREDYDYDWYFD VWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:726)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:727)	DIVMTQTPLSLSVTP GQPASISCRASESVE YYGTSLMQWYLQK PGQPPQLLIYAASN VKSGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAED VGVYYCQQSRKVP WTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:728)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:729)

HÌNH 4

ID mAb	Mô tả	Trình tự quyết định kháng nguyên/Nhóm quyết định kháng nguyên	cdr1 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr2 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr3 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr1 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr2 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr3 (Imgt) của chuỗi nhẹ	Vùng biến đổi chuỗi nặng	Vùng hằng định chuỗi nặng	Vùng biến đổi chuỗi nhẹ	Vùng hằng định chuỗi nhẹ
VSTB91	IgG1/kappa ở người		GYTFA NFW (SEQ ID NO:730)	IFPGNS DT (SEQ ID NO:731)	ARELTG TYYFDY (SEQ ID NO:732)	SSVSY (SEQ ID NO:733)	SSS (SEQ ID NO:734)	HQWS GHFT (SEQ ID NO:735)	QVQLVQSGAEVKKPG ASVKVSCKASGYTFA NFWMHWVRQAPGQ GLEWMGAIFPGNSDT GYNQKFKGRVTMTR DTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCARELTGTY YFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:736)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:737)	EIVLTQSPATLSLSPG ERATLSCSATSSVSY MHWYQQKPGQAP RLLIYSSSNLASGIPA RFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCHQ WSGHFTFGQGTKLE IK (SEQ ID NO:738)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:739)
VSTB92 INX908	IgG1/kappa ở người	Nhóm 1	GYTFANYL (SEQ ID NO:740)	IYPGGGFI (SEQ ID NO:741)	ARRFDYGGY FFDY (SEQ ID NO:742)	QSIVHSNGNI Y (SEQ ID NO:743)	KVS (SEQ ID NO:744)	FQGSHVP WT (SEQ ID NO:745)	QVQLVQSGAEVKKPG ASVKVSCKASGYTFA NYLIGWVRQAPGQRL EWMGDIYPGGGFISY NEKFKGRVTITRDTSA STAYMELSSLRSEDTA VYYCARRFDYGGYFF DYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:746)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:747)	DIVMTQSPLSLPVTP GEPASISCRSSQSIV HSNGNIYLEWYLQK PGQSPQLLIYKVSNR FSGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDV GVYYCFQGSHVPW TFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:748)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:749)

HÌNH 4

ID mAb	Mô tả	Trình tự quyết định kháng nguyên/Nhóm quyết định kháng nguyên	cdr1 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr2 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr3 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr1 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr2 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr3 (Imgt) của chuỗi nhẹ	Vùng biến đổi chuỗi nặng	Vùng hằng định chuỗi nặng	Vùng biến đổi chuỗi nhẹ	Vùng hằng định chuỗi nhẹ
VSTB93	IgG1/kappa ở người		GFSITNYD (SEQ ID NO:750)	IWTGGGT (SEQ ID NO:751)	ARDRSPYFGY DY (SEQ ID NO:752)	QSLVHSNGN TY (SEQ ID NO:753)	KVS (SEQ ID NO:754)	SQSTHVPW T (SEQ ID NO:755)	QVQLQESGPGLVKPS ETLSLTCTVSGFSITNY DISWIRQPPGKGLEW IGVIWTGGGTNYNSA FMSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYY CARDRSPYFGYDYWG QGTTVTVSS (SEQ ID NO:756)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:757)	DIVMTQTPLSLSVTP GQPASISCRSSQSLV HSNGNTYLHWYLQ KPGQSPQLLIYKVSN RFSGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAED VGVYYCSQSTHVP WTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:758)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:759)
VSTB94	IgG1/kappa ở người		GYSITSDYA (SEQ ID NO:760)	MMYSGSA (SEQ ID NO:761)	ARFDHYYGR FDY (SEQ ID NO:762)	SSVSY (SEQ ID NO:763)	EIS (SEQ ID NO:764)	QQWNYPLF T (SEQ ID NO:765)	QVQLQESGPGLVKPS ETLSLTCAVSGYSITSD YAWTWIRQPPGKGL EWIGYMMYSGSASY NPSLKGRVTISVDTSK NQFSLKLSSVTAADTA VYYCARFDHYYGRFD YWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:766)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:767)	AIQLTQSPSSLSASV GDRVTITCSASSSVS YIHWYQQKPGKAP KLLIYEISKLASGVPS RFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQ WNYPLFTFGQGTKL EIK (SEQ ID NO:768)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:769)

HÌNH 4

ID mAb	Mô tả	Trình tự quyết định kháng nguyên/Nhóm quyết định kháng nguyên	cdr1 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr2 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr3 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr1 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr2 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr3 (Imgt) của chuỗi nhẹ	Vùng biến đổi chuỗi nặng	Vùng hằng định chuỗi nặng	Vùng biến đổi chuỗi nhẹ	Vùng hằng định chuỗi nhẹ
VSTB95 INX903	IgG1/kappa ở người	PVDKGHDV TF và RRPIRDLTF QDL Nhóm 1	GFTFRNYG (SEQ ID NO:770)	IISGGSYT (SEQ ID NO:771)	ARIYDHDGD YYAMDY (SEQ ID NO:772)	QSIVHSNGN TY (SEQ ID NO:773)	KVS (SEQ ID NO:774)	FQGSHVP WT (SEQ ID NO:775)	EVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFTFRN YGMSWVRQAPGKGL EWVASIISGGSYTYYP DSVKGRFTISRDNAK NSLYLQMNSLRAEDT AVYYCARIYDHDGDY YAMDYWGQGTTVTV SS (SEQ ID NO:776)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:777)	DIVMTQSPLSLPVTP GEPASISCRSSQSIV HSNGNTYLEWYLQK PGQSPQLLIYKVSNR FSGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDV GVYYCFQGSHVPW TFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:778)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:779)
VSTB96	IgG1/kappa ở người		(SEQ ID NO:780)	(SEQ ID NO:781)	(SEQ ID NO:782)	(SEQ ID NO:783)	(SEQ ID NO:784)	(SEQ ID NO:785)	QVQLVQSGAEVKKPG SSVKVSCKASGYTFTS YDINWVRQAPGQGL EWMGRIYPGDGSTKY NEKFKGRVTITADKST STAYMELSSLRSEDTA VYYCAREGITPFAYW GQGTTVTVSS (SEQ ID NO:786)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:787)	AIQLTQSPSSLSASV GDRVTITCRASKSIS KYLAWYQQKPGKA PKLLIYSGSTLQSGV PSRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYC QQHNEYPWTFGQG TKLEIK (SEQ ID NO:788)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:789)

HÌNH 4

ID mAb	Mô tả	Trình tự quyết định kháng nguyên/Nhóm quyết định kháng nguyên	cdr1 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr2 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr3 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr1 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr2 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr3 (Imgt) của chuỗi nhẹ	Vùng biến đổi chuỗi nặng	Vùng hằng định chuỗi nặng	Vùng biến đổi chuỗi nhẹ	Vùng hằng định chuỗi nhẹ
VSTB97 INX914	IgG1/kappa ở người	Nhóm 1	GGTFSSYA (SEQ ID NO:790)	IIPIFGTA (SEQ ID NO:791)	ARSSYGWSY EFDY (SEQ ID NO:792)	QSISSY (SEQ ID NO:793)	AAS (SEQ ID NO:794)	QQSYSTPLT (SEQ ID NO:795)	QVQLVQSGAEVKKPG SSVKVSCKASGGTFSS YAISWVRQAPGQGLE WMGGIIPIFGTANYA QKFQGRVTITADESTS TAYMELSSLRSEDTAV YYCARSSYGWSYEFD YWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:796)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:797)	DIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCRASQSI SSYLNWYQQKPGK APKLLIYAASSLQSG VPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYC QQSYSTPLTFGQGT KVEIK (SEQ ID NO:798)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:799)
VSTB98	IgG1/kappa ở người	Nhóm 1	GGTFSSYA (SEQ ID NO:800)	IIPIFGTA (SEQ ID NO:801)	ARSTVGWSY EFDY (SEQ ID NO:802)	QSISSY (SEQ ID NO:803)	AAS (SEQ ID NO:804)	QQSYSTPLT (SEQ ID NO:805)	QVQLVQSGAEVKKPG SSVKVSCKASGGTFSS YAISWVRQAPGQGLE WMGGIIPIFGTANYA QKFQGRVTITADESTS TAYMELSSLRSEDTAV YYCARSTVGWSYEFD YWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:806)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:807)	DIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCRASQSI SSYLNWYQQKPGK APKLLIYAASSLQSG VPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYC QQSYSTPLTFGQGT KVEIK (SEQ ID NO:808)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:809)

HÌNH 4

ID mAb	Mô tả	Trình tự quyết định kháng nguyên/Nhóm quyết định kháng nguyên	cdr1 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr2 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr3 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr1 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr2 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr3 (Imgt) của chuỗi nhẹ	Vùng biến đổi chuỗi nặng	Vùng hằng định chuỗi nặng	Vùng biến đổi chuỗi nhẹ	Vùng hằng định chuỗi nhẹ
VSTB99	IgG1/kappa ở người	Nhóm 1	GGTFSSYA (SEQ ID NO:810)	IIPIFGTA (SEQ ID NO:811)	ARHVLGWVLELDY (SEQ ID NO:812)	QSISSY (SEQ ID NO:813)	AAS (SEQ ID NO:814)	QQSYSTPLT (SEQ ID NO:815)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARHVLGWVLELDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:816)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:817)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:818)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:819)

HÌNH 4

ID mAb	Mô tả	Trình tự quyết định kháng nguyên	cdr1 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr2 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr3 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr1 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr2 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr3 (Imgt) của chuỗi nhẹ	Vùng biến đổi chuỗi nặng	Vùng hằng định chuỗi nặng	Vùng biến đổi chuỗi nhẹ	Vùng hằng định chuỗi nhẹ
GA1	IgG1/kappa ở chuột	LLDSGLYCCLVVEIRHHHSEHRVH	GYTLTDYN	INLNYAIT	ARGGYRYTYYAMDY	ENIYSN	AAT	QHFWGTPRT	EVQLQQFGAELVKPGASVKISCKASGYTLTDYNMDWVKQSHGKSLEWIGHINLNYAITTYNQKFKGKATLTVDKSSTAYMELRSLTSEDTAVYYCARGGYRYTYYAMDYWGQGTSVTVSS	AKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKLNPKS	DIQMTQSPASLSVSVGETVTITCRASENIYSNLAWYQQKQGKSPQLLVYAATNLADGVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLQSEDFGSYYCQHFWGTPRTFGGGTKLEIK	RADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC
GA1-IgG2	IgG2/kappa ở người	LLDSGLYCCLVVEIRHHHSEHRVH	GYTLTDYN	INLNYAIT	ARGGYRYTYYAMDY	ENIYSN	AAT	QHFWGTPRT	EVQLQQFGAELVKPGASVKISCKASGYTLTDYNMDWVKQSHGKSLEWIGHINLNYAITTYNQKFKGKATLTVDKSSTAYMELRSLTSEDTAVYYCARGGYRYTYYAMDYWGQGTSVTVSS	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIQMTQSPASLSVSVGETVTITCRASENIYSNLAWYQQKQGKSPQLLVYAATNLADGVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLQSEDFGSYYCQHFWGTPRTFGGGTKLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
GG8	IgG1/? ở chuột	LLDSGLYCCLVVEIRHHHSEHRVH;GHDVTFYKTWYRSSRGEVQTC	GYSFTGYT	INPYNGGI	ARRTLLRPYFFDY	QSVSTSTFSY	YAS	QHSWEIPYT	EVQLQQSGPELVKPGTSMKISCKASGYSFTGYTMNWVRQSHGKNLEWIGLINPYNGGINYNQKFKARATLTVDKSSSTAYMELLSLTSEDSAVYYCARRTLLRPYFFDYWGQGTTLTVSS		DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASQSVSTSTFSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDTATYYCQHSWEIPYTFGGGTKLEIK	
GG8-IgG2	IgG2/kappa ở người	LLDSGLYCCLVVEIRHHHSEHRVH;GHDVTFYKTWYRSSRGEVQTC	GYSFTGYT	INPYNGGI	ARRTLLRPYFFDY	QSVSTSTFSY	YAS	QHSWEIPYT	EVQLQQSGPELVKPGTSMKISCKASGYSFTGYTMNWVRQSHGKNLEWIGLINPYNGGINYNQKFKARATLTVDKSSSTAYMELLSLTSEDSAVYYCARRTLLRPYFFDYWGQGTTLTVSS	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASQSVSTSTFSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDTATYYCQHSWEIPYTFGGGTKLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

42976

HÌNH 4

ID mAb	Mô tả	Trình tự quyết định kháng nguyên	cdr1 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr2 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr3 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr1 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr2 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr3 (Imgt) của chuỗi nhẹ	Vùng biến đổi chuỗi nặng	Vùng hằng định chuỗi nặng	Vùng biến đổi chuỗi nhẹ	Vùng hằng định chuỗi nhẹ
IE8	IgG1/? ở chuột	LLDSGLYCCLVVEIR	GFDFSRYW	VYPDSSTI	ARGRGDY	GNIHNY	NAK	QNFWSTPFT	EVKLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFDFSRYWMSWV RQAPGKGLEWIGEVYPDSSTINYTPSLKDKFIISRDNAK NTLYLQMIKVRSEDTALYYCARGRGDYWGQGTSVTVS S		DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASGNIHNYLSW YHQKQGKSPQLLVYNAKTLADGVPSRFSGSGSGT QYSLKINSLQPEDFGSYYCQNFWSTPFTFGSGTKLEI K	
IE8-IgG2	IgG2/kappa ở người	LLDSGLYCCLVVEIR	GFDFSRYW	VYPDSSTI	ARGRGDY	GNIHNY	NAK	QNFWSTPFT	EVKLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFDFSRYWMSWV RQAPGKGLEWIGEVYPDSSTINYTPSLKDKFIISRDNAK NTLYLQMIKVRSEDTALYYCARGRGDYWGQGTSVTVS S	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVER KCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASGNIHNYLSW YHQKQGKSPQLLVYNAKTLADGVPSRFSGSGSGT QYSLKINSLQPEDFGSYYCQNFWSTPFTFGSGTKLEI K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
IE8-IgG2-C127S	IgG2/kappa đột biến ở người	LLDSGLYCCLVVEIR	GFDFSRYW	VYPDSSTI	ARGRGDY	GNIHNY	NAK	QNFWSTPFT	EVKLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFDFSRYWMSWV RQAPGKGLEWIGEVYPDSSTINYTPSLKDKFIISRDNAK NTLYLQMIKVRSEDTALYYCARGRGDYWGQGTSVTVS S	ASTKGPSVFPLAPSSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVER KCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASGNIHNYLSW YHQKQGKSPQLLVYNAKTLADGVPSRFSGSGSGT QYSLKINSLQPEDFGSYYCQNFWSTPFTFGSGTKLEI K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VSTB100	IgG1/kappa ở người		GYSFTSYW	IYPGDSDT	ARDVSSFYGYSPMFDY	QSVSSY	DAS	QQRSNWPLT	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVR QMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKS ISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARDVSSFYGYSPMFDY WGQGTLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWY QQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDF TLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPLTFGQGTKVEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VSTB101	IgG1/kappa ở người		GYSFTSYW	IYPGDSDT	ARDAHSFYGYSALLDY	QSVSSSY	GAS	QQYGSSPLT	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVR QMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKS ISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARDAHSFYGYSALLDY WGQGTLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWY QQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFT LTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGQGTKVEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C

HÌNH 4

ID mAb	Mô tả	Trình tự quyết định kháng nguyên	cdr1 (lmgt) của chuỗi nặng	cdr2 (lmgt) của chuỗi nặng	cdr3 (lmgt) của chuỗi nặng	cdr1 (lmgt) của chuỗi nhẹ	cdr2 (lmgt) của chuỗi nhẹ	cdr3 (lmgt) của chuỗi nhẹ	Vùng biến đổi chuỗi nặng	Vùng hằng định chuỗi nặng	Vùng biến đổi chuỗi nhẹ	Vùng hằng định chuỗi nhẹ
VSTB102	IgG1/kappa ở người		GYSFTSYW	IYPGDSDT	ARDSYSFYGHTPVLDY	QSVSSSY	GAS	QQYGSSPLT	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVR QMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKS ISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARDSYSFYGHTPVLDY WGQGTLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWY QQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFT LTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGQGTKVEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VSTB103	IgG1/kappa ở người		GYSFTSYW	IYPGDSDT	ARDDALYGGYYLDY	QSVLYSSNNKN Y	WAS	QQYYSTPLT	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVR QMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKS ISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARDDALYGGYYLDYWG QGTLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNK NYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSG SGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPLTFGQ GTKVEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VSTB104	IgG1/kappa ở người		GYSFTSYW	IYPGDSDT	ARDANSFYSAASIFDY	QSVLYSSNNKN Y	WAS	QQYYSTPLT	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVR QMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKS ISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARDANSFYSAASIFDY WGQGTLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNK NYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSG SGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPLTFGQ GTKVEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VSTB105	IgG1/kappa ở người		GGTFSSYA	IIPIFGTA	ARSSYGWSYEFDY	QSIATN	AAS	QQNDDRPIT	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWV RQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSSYGWSYEFDYWG QGTLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIATNLNW YQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQNDDRPITFGQGTKVEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VSTB106	IgG1/kappa ở người		GGTFSSYA	IIPIFGTA	ARSSYGWSYEFDY	QSIRTD	SAS	QQNERTPIT	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWV RQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSSYGWSYEFDYWG QGTLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIRTDLNW YQQKPGKAPKLLIYSASSLQSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQNERTPITFGQGTKVEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C

HÌNH 4

ID mAb	Mô tả	Trình tự quyết định kháng nguyên	cdr1 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr2 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr3 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr1 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr2 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr3 (Imgt) của chuỗi nhẹ	Vùng biến đổi chuỗi nặng	Vùng hằng định chuỗi nặng	Vùng biến đổi chuỗi nhẹ	Vùng hằng định chuỗi nhẹ
VSTB107	IgG1/kappa ở người		GGTFSSYA	IIPIFGTA	ARSSYGWSYEFDY	QSINND	AAS	QQNRATPIT	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWV RQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSSYGWSYEFDYWG QGTLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSINNDLNW YQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQNRATPITFGQGTKVEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VSTB108	IgG1/kappa ở người		GGTFSSYA	IIPIFGTA	ARNTFGWSGELDY	QSISNR	SAS	QQNHDNPIT	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWV RQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARNTFGWSGELDYWG QGTLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISNRLNW YQQKPGKAPKLLIYSASSLQSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQNHDNPITFGQGTKVEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VSTB109	IgG1/kappa ở người		GGTFSSYA	IIPIFGTA	ARSSYGWSYEFDY	QSIATY	AAS	QQNHNRPIT	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWV RQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSSYGWSYEFDYWG QGTLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIATYLNW YQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQNHNRPITFGQGTKVEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VSTB110	IgG1/kappa ở người		GGTFSSYA	IIPIFGTA	ARHSIGWVAELDY	QSINTD	AAS	QQGASDPIT	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWV RQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARHSIGWVAELDYWG QGTLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSINTDLNW YQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQGASDPITFGQGTKVEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VSTB111	IgG1/kappa ở người		GGTFSSYA	IIPIFGTA	ARSSYGWSYEFDY	QSINTD	AAS	QQNRGSPIT	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWV RQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSSYGWSYEFDYWG QGTLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSINTDLNW YQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQNRGSPITFGQGTKVEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VSTB113	IgG1/kappa ở người		GGTFSSYA	IIPIFGTA	ARHSIGWVAELDY	QSIATD	AAS	QQAHWYPLT	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWV RQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARHSIGWVAELDYWG QGTLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIATDLNW YQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQAHWYPLTFGQGTKVEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C

HÌNH 4

ID mAb	Mô tả	Trình tự quyết định kháng nguyên	cdr1 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr2 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr3 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr1 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr2 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr3 (Imgt) của chuỗi nhẹ	Vùng biến đổi chuỗi nặng	Vùng hằng định chuỗi nặng	Vùng biến đổi chuỗi nhẹ	Vùng hằng định chuỗi nhẹ
VSTB114	IgG1/kappa ở người		GGTFSSYA	IIPIFGTA	ARHSIGWVAELDY	QSIATS	YAS	QQGAYYPLT	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWV RQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARHSIGWVAELDYWG QGTLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIATSLNW YQQKPGKAPKLLIYYASSLQSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQGAYYPLTFGQGTKVEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VSTB115	IgG1/kappa ở người		GGTFSSYA	IIPIFGTA	ARSSYGWSYEFDY	QSIRTY	AAS	QQAYSNPIT	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWV RQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSSYGWSYEFDYWG QGTLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIRTYLNW YQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQAYSNPITFGQGTKVEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VSTB116	IgG1/kappa ở người		GGTFSSYA	IIPIFGTA	ARSSYGWSYEFDY	QSINTN	AAS	QQARDTPIT	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWV RQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSSYGWSYEFDYWG QGTLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSINTNLNW YQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQARDTPITFGQGTKVEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VSTB49	IgG1/kappa ở người		GYTFPSHT	IYPFIDST	ARGIRGYTMDY	ESVDNYGLSF	GAS	QQSKEVPYT	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFPSHTIHWV RQAPGQRLEWMGSIYPFIDSTIYNQKFKDRVTITRDTS ASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGIRGYTMDYWGQG TLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRASESVDNYGLSF MNWFQQRPGQSPRRLIYGASNQGSGVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQSKEVPYTFGQ GTKLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VSTB50	IgG1/kappa ở người	NLTLLDSGL và VQTGKDAPSNC	GYTFTNYG	INPYTGEP	AREGYGNYIFPY	ESVDTYANSL	RAS	QQTNEDPRT	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGLNWV RQAPGQGLEWMGWINPYTGEPTYADDFKGRFVFSLD TSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCAREGYGNYIFPYWGQ GTLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRASESVDTYANSL MHWYLQKPGQPPQLLIYRASNLESGVPDRFSGSG SGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQTNEDPRTFGQG TKLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VSTB51	IgG1/kappa ở người		GFTFSSYT	ISNSGSYT	ARDTVLSPFDY	SSISY	DTS	HQRSSFT	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTMSWV RQAPGKGLEWVATISNSGSYTYYLDSVKGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDTVLSPFDYWGQG TTVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSATSSISYMHWYQ QKPDQSPKLLIKDTSELASGVPSRFSGSGSGTDFTLT INSLEAEDAATYYCHQRSSFTFGQGTKLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C

HÌNH 4

ID mAb	Mô tả	Trình tự quyết định kháng nguyên	cdr1 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr2 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr3 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr1 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr2 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr3 (Imgt) của chuỗi nhẹ	Vùng biến đổi chuỗi nặng	Vùng hằng định chuỗi nặng	Vùng biến đổi chuỗi nhẹ	Vùng hằng định chuỗi nhẹ
VSTB52	IgG1/kappa ở người		GGTFSNYW	IYPGGGFT	ARYYRSDEDYSMDF	QSLLYSNGKTY	LVS	VQATHFPQT	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSNYWIGW VRQAPGQGLEWMGEIYPGGGFTHYNEKFKGRVTITA DESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARYYRSDEDYSMDF WGQGTLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLYSNGKT YLNWFQQRPGQSPRRLIYLVSKLDSGVPDRFSGSG SGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQATHFPQTFGQG TKLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VSTB53	IgG1/kappa ở người		GYTFTHYT	IIPSSGYS	ARGAYDDYYDYYAMDY	QTIVHSNGNTY	KVS	FQASHVPWT	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTHYTIHWV RQAPGQGLEWMGYIIPSSGYSEYNQKFKDRVTMTRD TSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGAYDDYYDYYAM DYWGQGTLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQTIVHSNGNT YLEWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSG SGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQASHVPWTFGQG TKLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VSTB54	IgG1/kappa ở người		GYNIKDTY	IDPTHGYV	ARDRFDPYWFLDV	ESVEYYGTSL	DAF	QQSRKVPWT	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYNIKDTYMHW VRQAPGQGLEWMGRIDPTHGYVIYDPKFQGRVTMT RDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDRFDPYWFLDV WGQGTLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRASESVEYYGTSL MQWYLQKPGQSPQLLIYDAFNVESGVPDRFSGSG SGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQSRKVPWTFGQ GTKLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VSTB55	IgG1/kappa ở người		GYSIASDYV	ISYSGST	ARITTVVPTGSYYGVDF	SSVNF	DTS	QQWSNYPFT	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSIASDYVWNWI RQPPGKGLEWIGYISYSGSTSNNPSLNSRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCARITTVVPTGSYYGVDFWG QGTTVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSGSSSVNFMYWY QQKPDQSPKLLIKDTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFT LTINSLEAEDAATYYCQQWSNYPFTFGQGTKLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VSTB56	IgG1/kappa ở người		GYTFTSYW	IIPNTLHT	ARLDGDYDYALDY	ESVEYYGTSF	TAS	QQSRKVPYT	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWLHW VRQAPGQGLEWMGYIIPNTLHTDYNQKFKDRVTMTR DTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARLDGDYDYALDY WGQGTLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRASESVEYYGTSF MQWYLQKPGQPPQLLIYTASNVESGVPDRFSGSG SGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQSRKVPYTFGQG TKLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VSTB57	IgG1/kappa ở người		GFTFSTYA	ISSGGSDT	ARPTYYGIFSYFDY	SSVSY	STS	HQWRTYPT	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWV RQAPGKGLEWVATISSGGSDTYYPDTVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPTYYGIFSYFDYW GQGTLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCSASSSVSYMHWY QQKPGKAPKLLIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTEFTL TISSLQPEDFATYYCHQWRTYPTFGQGTKLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C

HÌNH 4

ID mAb	Mô tả	Trình tự quyết định kháng nguyên	cdr1 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr2 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr3 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr1 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr2 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr3 (Imgt) của chuỗi nhẹ	Vùng biến đổi chuỗi nặng	Vùng hằng định chuỗi nặng	Vùng biến đổi chuỗi nhẹ	Vùng hằng định chuỗi nhẹ
VSTB58	IgG1/kappa ở người		GFSLTNYG	IWRGGNT	ARSMVSYTVDY	SSVSY	DTS	QQWSSYPPT	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTNYGVHWIR QPPGKGLEWIGVIWRGGNTDYNAAFMSRVTISVDTS KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARSMVSYTVDYWGQG TLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSASSSVSYMHWY QQKPDQSPKLLIKDTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFT LTINSLEAEDAATYYCQQWSSYPPTFGQGTKLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VSTB59	IgG1/kappa ở người		GYTFTDYW	IETSLNYP	ARWGIYGNPWFAY	ESVDSYVNSF	RAS	QQSNEDPYT	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYWMH WVRQAPGQGLEWMGAIETSLNYPSYNQKFKGRVTM TRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARWGIYGNPWF AYWGRGTLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRASESVDSYVNSF VHWYLQKPGQPPQLLIYRASNLESGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQSNEDPYTFGQGT KLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VSTB60	IgG1/kappa ở người	NLTLLDSGL và VQTGKDAPSNC	GYTFTNYG	INTYTGES	ARDYYGIYVSAY	ESVDNYANSF	RAS	QQSHEDPYT	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGMTW VRQAPGQGLEWMGWINTYTGESTYADDFKGRFVFSL DTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARDYYGIYVSAYWG QGTLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRASESVDNYANSF MHWYLQKPGQSPQLLIYRASNLESGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQSHEDPYTFGQGT KLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VSTB61	IgG1/kappa ở người		GYTFTSHW	INPRDGRT	ARGDFHYGDYFWYFDV	QNVHGA	MAS	LQHWNYLT	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSHWMH WVRQAPGQGLEWMGEINPRDGRTNYNEKFKTRVTM TRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGDFHYGDYF WYFDVWGQGTLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVHGAVA WYQQKPGKVPKLLIYMASNRPTGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDVATYYCLQHWNYLTFGQGTKLE IK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VSTB62	IgG1/kappa ở người		GYTFTHYW	IYPGDGDT	ARRDYDYGDY	SSVSH	LTS	QQYQTYPPT	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTHYWIQW VRQAPGQGLEWMGAIYPGDGDTRYTQKFKGRVTMT RDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARRDYDYGDYWG QGTTVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSASSSVSHMYWY QQKPDQSPKLLIKLTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFT LTINSLEAEDAATYYCQQYQTYPPTFGQGTRLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VSTB63	IgG1/kappa ở người		GFSITSDFA	ITYSGFT	ARQEYGNYVWYFDV	ESVEYYGTSL	AAS	QQSRKVPWT	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGFSITSDFAWNWI RQPPGKGLEWIGYITYSGFTNYNPSLESRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCARQEYGNYVWYFDVWGQ GTLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRASESVEYYGTSLL QWYLQKPGQPPQLLIYAASNVESGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQSRKVPWTFGQG TKLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C

HÌNH 4

ID mAb	Mô tả	Trình tự quyết định kháng nguyên	cdr1 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr2 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr3 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr1 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr2 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr3 (Imgt) của chuỗi nhẹ	Vùng biến đổi chuỗi nặng	Vùng hằng định chuỗi nặng	Vùng biến đổi chuỗi nhẹ	Vùng hằng định chuỗi nhẹ
VSTB64	IgG1/kappa ở người		GYSITSGYF	IWGYDGRI	AREGDYYGSGFAYW	QNVNTN	SAS	QQYNNYPLT	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSITSGYFWNWI RQPPGKGLEWIGYMGYDGRIFYSPSLKNRVTISVDTSK NQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGDYYGSGFAYWGQG TLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVNTNLA WYQQKPGKVPKLLIYSASYRYSGVPSRFSGSGSGT DFTLTISSLQPEDVATYYCQQYNNYPLTFGQGTKLE IK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VSTB65	IgG1/kappa ở người		GYTFTSYW	INPSNGLT	ARSYDYDGDYYAMDY	QSIVHSNGNTY	KVS	FQASHVPWT	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWIHW VRQAPGQGLEWMGEINPSNGLTNYNEKFRNRVTMT RDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSYDYDGDYYA MDYWGQGTLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSTQSIVHSNGNT YLEWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSG SGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQASHVPWTFGQG TKLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VSTB66	IgG1/kappa ở người		GYPFTGYF	INPYNGGT	ARWTFDGLFMDY	ENVDKYGISF	ATS	QQSKEDPYT	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPFTGYFMHW VRQAPGQGLEWMGRINPYNGGTVYNQNFNDRVTM TRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARWTFDGLFMD YWGQGTTVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRASENVDKYGISF MNWFQQRPGQSPRRLIYATSNQGSGVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQSKEDPYTFGQ GTKLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VSTB67	IgG1/kappa ở người		DYIFSSYW	IFPGSGGT	ARAIYYDYDMYYFDS	QDISSY	YTS	QHVNTLPWT	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASDYIFSSYWIQWV RQAPGQGLEWMGEIFPGSGGTNYNEKFKGRVTMTR DTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARAIYYDYDMYYFD SWGQGTTVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISSYLNW YQQKPGKVPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDVATYYCQHVNTLPWTFGQGTKLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VSTB68	IgG1/kappa ở người		GYTFTDYT	INPYNGGT	ARHYGNYNWYFDV	QYVNTA	SAS	QQHFTTPIT	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYTMNW VRQAPGQRLEWMGLINPYNGGTTYNQKFKGRVTITR DTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARHYGNYNWYFDV WGQGTTVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQYVNTAVAW YQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPSRFSGSGSGTEF TLTISSLQPEDFATYYCQQHFTTPITFGQGTKLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VSTB69	IgG1/kappa ở người		GYTFTNYG	INTYTGEP	ARNYGNYVAY	QDINSY	RAN	LQYDEFPLT	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGMNW VRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYADDFKGRFVFSL DTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNYGNYVAYWGQ GTTVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINSYLSWF QQKPGKAPKSLIYRANRLVDGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCLQYDEFPLTFGQGTRLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C

HÌNH 4

ID mAb	Mô tả	Trình tự quyết định kháng nguyên	cdr1 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr2 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr3 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr1 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr2 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr3 (Imgt) của chuỗi nhẹ	Vùng biến đổi chuỗi nặng	Vùng hằng định chuỗi nặng	Vùng biến đổi chuỗi nhẹ	Vùng hằng định chuỗi nhẹ
VSTB70	IgG1/kappa ở người		GYTFSNYW	ILPGSGNV	ATPPHYYGYDYYDVNY	QSLLDSDGKTY	LVS	WQGTHFPQT	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFSNYWIEWV QQAPGKGLEWMGEILPGSGNVHYNEKFKGRVTITADT STDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATPPHYYGYDYYDVNY WGQGTLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLDSDGKT YLNWFQQRPGQSPRRLIYLVSELDSGVPDRFSGSG SGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGTHFPQTFGQ GTKLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VSTB71	IgG1/kappa ở người		GYVFSRSW	IYPGDGDT	ARRWFL	QSLLNSGDQKS Y	GAS	QNDHSYPLT	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYVFSRSWINW VRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYNGKFKGRVTITA DESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRWFLWGQGTLV TVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSGDQ KSYLAWYQQKPGQPPKLLIYGASTRESGVPDRFSG SGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQNDHSYPLTFGQ GTKLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VSTB72	IgG1/kappa ở người		GFTFSSYA	ISSGGSHT	ARRGNLYDGPY	SSVSH	DTS	QQWNFYPFT	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWV RQAPGKGLEWVAEISSGGSHTYYPDTVTGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRGNLYDGPYWGQG TLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVSHMYWYQQ QKPGQAPRLLIYDTSKLASGIPARFSGSGSGTDFTLT ISSLEPEDFAVYYCQQWNFYPFTFGQGTKLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VSTB73	IgG1/kappa ở người		GYTFTDYV	IYPGSGNT	ARVLVSVMDY	SSINY	DTS	HQRSSYPWT	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYVISWV RQAPGQGLEWMGEIYPGSGNTYYYEKFKGRVTMTRD TSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVLVSVMDYWGQG TLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSASSSINYITWYQQ KPDQSPKLLIKDTSKLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTI NSLEAEDAATYYCHQRSSYPWTFGQGTRLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VSTB74	IgG1/kappa ở người		GYIFTDYN	INPKYDST	AADGSSAMDY	QSLLNSGHQKN Y	GAS	QNDHRYPLT	QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYIFTDYNIDWV RQARGQRLEWIGDINPKYDSTRYNQKFKGRVTITRDM STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAADGSSAMDYWGQG TTVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSGHQ KNYLAWYQQKPGQPPKLLIYGASTRESGVPDRFSG SGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQNDHRYPLTFGQ GTKLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VSTB75	IgG1/kappa ở người		GFNIKDYY	IDPENGNT	ARDYGYFDYW	SSVIY	STS	QQRSSYPHT	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFNIKDYYIHWV RQAPGQGLEWMGWIDPENGNTIYDPKFQGRVTITAD ESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDYGYFDYWGQGT LVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DVVMTQSPAFLSVTPGEKVTITCSAGSSVIYMYWY QQKPDQAPKLLIKSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFT FTISSLEAEDAATYYCQQRSSYPHTFGQGTKLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C

HÌNH 4

ID mAb	Mô tả	Trình tự quyết định kháng nguyên	cdr1 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr2 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr3 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr1 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr2 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr3 (Imgt) của chuỗi nhẹ	Vùng biến đổi chuỗi nặng	Vùng hằng định chuỗi nặng	Vùng biến đổi chuỗi nhẹ	Vùng hằng định chuỗi nhẹ
VSTB76	IgG1/kappa ở người		GYTFTDYW	IYPSHSYT	ARGGYRYPYYAMDY	ENIYGA	GAT	QNVLSTPYT	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYWINW VRQAPGQGLEWMGNIYPSHSYTNYNQEFKDRVTMT RDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGYRYPYYAM DYWGQGTTVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCGASENIYGALNWY QQKPGKAPKLLIYGATNLADGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQNVLSTPYTFGQGTKLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VSTB78	IgG1/kappa ở người		GYTFTNYW	INPSSGYT	ARDGGSVLFGY	QSLLNSGIRKNY	SAS	KQSYNLYT	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWMH WVRQAPGQGLEWMGYINPSSGYTEYNQKFKDRVTM TRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGGSVLFGYW GQGTTVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSGIRK NYLAWYQQKPGQPPKLLIYSASTRESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNLYTFGQGT KLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VSTB79	IgG1/kappa ở người		AYSITSDYA	ITYSGST	ARSFGY	QSIGTS	YAS	QQINSWPTT	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSAYSITSDYAWNWI RQPPGKGLEWIGYITYSGSTRYNPSLKSRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCARSFGYWGQGTTVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSIGTSIHWY QQKPGQAPRLLIYYASESISGIPARFSGSGSGTEFTL TISSLQSEDFAVYYCQQINSWPTTFGQGTKLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VSTB80	IgG1/kappa ở người		GFNIKDYY	IDPENGDT	ARDMGSSYVY	SSVIY	STS	QQRSSYPFT	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFNIKDYYMHW VRQAPGQGLEWMGWIDPENGDTEYAPKFQDRVTMT RDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDMGSSYVYWG RGTLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DVVMTQSPAFLSVTPGEKVTITCSASSSVIYMHWY QQKPDQAPKLLIKSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFT FTISSLEAEDAATYYCQQRSSYPFTFGQGTKLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VSTB81	IgG1/kappa ở người		GFSLSTSGMG	IYWDDDK	ARRPDYFGSSYVD	ESVDTYGNSF	LAS	QQNNEDPWT	QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMGVSWI RQPPGKALEWLAHIYWDDDKRYNPSLKSRLTISKDTSK NQVVLTMTNMDPVDTATYYCARRPDYFGSSYVDWG QGTTVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRASESVDTYGNSF MHWYLQKPGQPPQLLIYLASNLDFGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQNNEDPWTFGQG TKLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VSTB82	IgG1/kappa ở người		GYSITSDYA	ITYSGST	ARSHYGSTYWYFDV	ESVEYYGTSL	AAS	QQTRKVPWT	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSITSDYAWNWI RQPPGKGLEWIGFITYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKN QFSKLSSVTAADTAVYYCARSHYGSTYWYFDVWGQ GTTVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRASESVEYYGTSL MQWYLQKPGQSPQLLIYAASNVESGVPDRFSGSG SGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQTRKVPWTFGQ GTRLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C

HÌNH 4

ID mAb	Mô tả	Trình tự quyết định kháng nguyên	cdr1 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr2 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr3 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr1 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr2 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr3 (Imgt) của chuỗi nhẹ	Vùng biến đổi chuỗi nặng	Vùng hằng định chuỗi nặng	Vùng biến đổi chuỗi nhẹ	Vùng hằng định chuỗi nhẹ
VSTB83	IgG1/kappa ở người		GYTFTSYD	IYPGDGYT	ARWGYGSYAMDY	QSLVHSNGNTY	KVS	SQSTHVPPT	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYDINWV RQAPGQGLEWMGWIYPGDGYTEYNEKFRGRVTMTR DTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARWGYGSYAMDY WGQGTLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLVHSNGNT YLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSG SGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPPTFGQGT KLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VSTB84	IgG1/kappa ở người		GYTFTSYW	INPSTGYP	ARSYYDYDGGAWFAY	ESVEYYGTSL	AAS	QQSRKVPST	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMH WVRQAPGQGLEWMGYINPSTGYPGYNQKFKDRVTM TRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSYYDYDGGA WFAYWGQGTTVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRASESVEYYGTSL MQWYLQKPGQPPQLLIYAASNVESGVPDRFSGSG SGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQSRKVPSTFGQG TKLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VSTB85	IgG1/kappa ở người		GYTFTDYA	IDTYYGNT	ARGGGDALDY	QSVSND	YAS	QQGYTSLRT	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYAMHW VRQAPGQGLEWMGVIDTYYGNTNYNQKFKGRVTMT RDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARGGGDALDYWG QGTTVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSVSNDVV WYQQKPGKAPKLLIYYASNRYIGVPSRFSGSGSGT DFTFTISSLQPEDIATYYCQQGYTSLRTFGQGTKLEI K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VSTB87	IgG1/kappa ở người		GYSITSGYS	IHYIGIT	AREDYDYDGVFAY	QSISNN	YAS	QQSNSWPHT	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSITSGYSWHWI RQPPGKGLEWIGYIHYIGITNNNPSLKSRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYDYDGVFAYWGQGT LVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSISNNLHWY QQKPGQAPRLLIYYASQSISGIPARFSGSGSGTDFTL TISSLEPEDFAVYYCQQSNSWPHTFGQGTKLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VSTB88	IgG1/kappa ở người		GFSLTNYD	IWTGGGT	AREGLLLPLY	QNVGTN	SAS	QQYNSYPLT	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTNYDISWIRQ PPGKGLEWIGVIWTGGGTNYNSAFMSRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGLLLPLYWGQGTLVTV SS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVA WYQQKPGKVPKLLIYSASYRYSGVPSRFSGSGSGT DFTLTISSLQPEDVATYYCQQYNSYPLTFGQGTKLEI K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VSTB89	IgG1/kappa ở người		GYTFTNFG	INTYTGEP	ARGAYYYGSRVWFAY	QNLVHSNGNTY	KVS	SQSSHVPYT	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNW VRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYADDFKGRFVFSL DTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARGAYYYGSRVWFA YWGQGTLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCTSSQNLVHSNGNT YLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSG SGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSHVPYTFGQGT KLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C

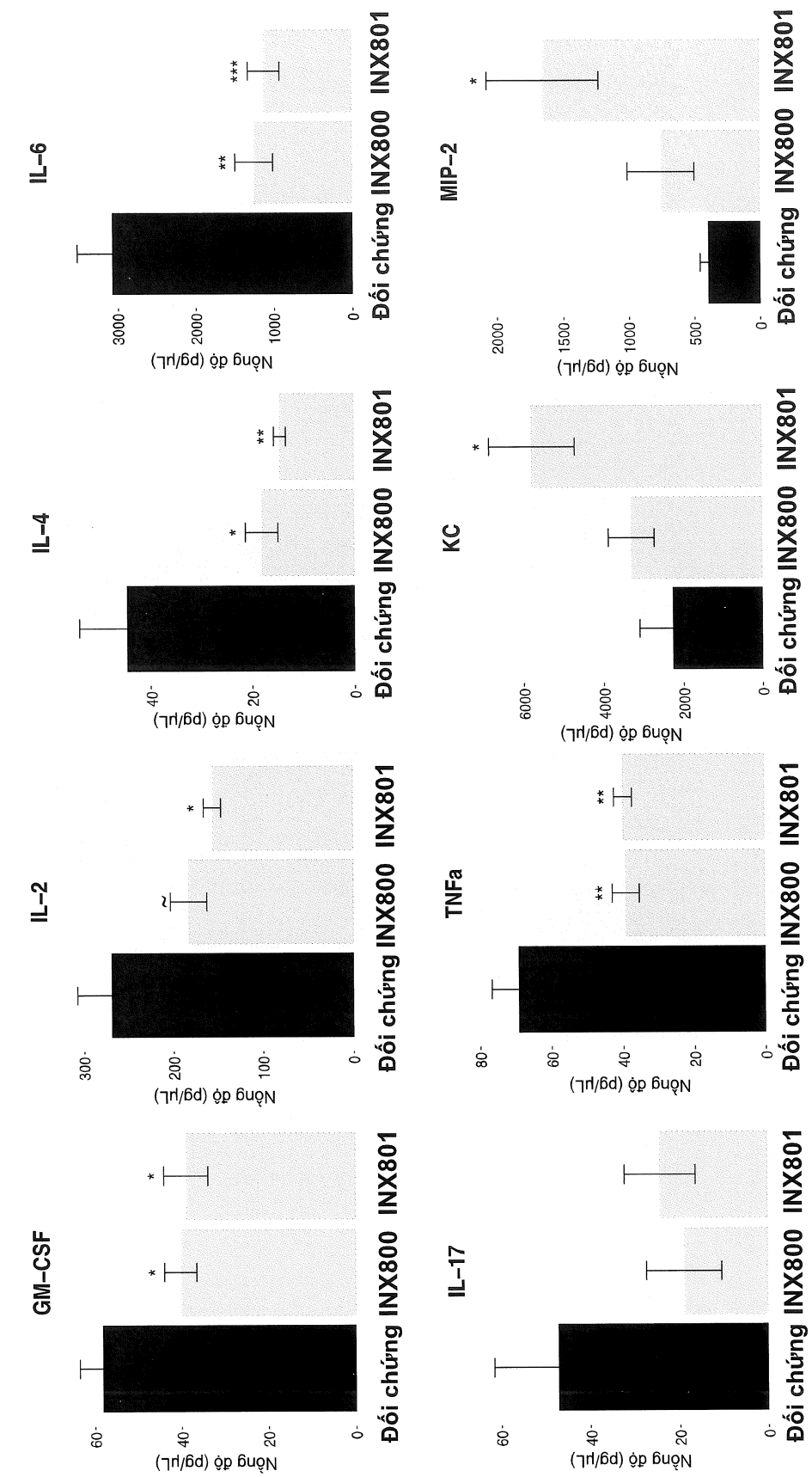
HÌNH 4

ID mAb	Mô tả	Trình tự quyết định kháng nguyên	cdr1 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr2 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr3 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr1 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr2 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr3 (Imgt) của chuỗi nhẹ	Vùng biến đổi chuỗi nặng	Vùng hằng định chuỗi nặng	Vùng biến đổi chuỗi nhẹ	Vùng hằng định chuỗi nhẹ
VSTB90	IgG1/kappa ở người		GFSLTSSG	IWSGGNT	AREDYDYDWYFDV	ESVEYYGTSL	AAS	QQSRKVPWT	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTSSGVHWIR QPPGKGLEWIGVIWSGGNTDYNAAFISRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYDYDWYFDVWGQG TTVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRASESVEYYGTSL MQWYLQKPGQPPQLLIYAASNVKSGVPDRFSGSG SGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQSRKVPWTFGQ GTKLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VSTB91	IgG1/kappa ở người		GYTFANFW	IFPGNSDT	ARELTGTYYFDY	SSVSY	SSS	HQWSGHFT	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFANFWMH WVRQAPGQGLEWMGAIFPGNSDTGYNQKFKGRVT MTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARELTGTYYFD YWGQGTLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSATSSVSYMHWYQ QKPGQAPRLLIYSSSNLASGIPARFSGSGSGTDFTLT ISSLEPEDFAVYYCHQWSGHFTFGQGTKLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VSTB92	IgG1/kappa ở người		GYTFANYL	IYPGGGFI	ARRFDYGGYFFDY	QSIVHSNGNIY	KVS	FQGSHVPWT	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFANYLIGWV RQAPGQRLEWMGDIYPGGGFISYNEKFKGRVTITRDT SASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRFDYGGYFFDYWG QGTLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSIVHSNGNIY LEWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHVPWTFGQGT KLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VSTB93	IgG1/kappa ở người		GFSITNYD	IWTGGGT	ARDRSPYFGYDY	QSLVHSNGNTY	KVS	SQSTHVPWT	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSITNYDISWIRQ PPGKGLEWIGVIWTGGGTNYNSAFMSRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCARDRSPYFGYDYWGQGTT VTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNGNT YLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSG SGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPWTFGQG TKLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VSTB94	IgG1/kappa ở người		GYSITSDYA	MMYSGSA	ARFDHYYGRFDY	SSVSY	EIS	QQWNYPLFT	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSITSDYAWTWI RQPPGKGLEWIGYMMYSGSASYNPSLKGRVTISVDTS KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARFDHYYGRFDYWGQG TTVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVSYIHWYQ QKPGKAPKLLIYEISKLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQWNYPLFTFGQGTKLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VSTB95	IgG1/kappa ở người	PVDKGHDVTF và RRPIRDLTFQDL	GFTFRNYG	IISGGSYT	ARIYDHDGDYYAMDY	QSIVHSNGNTY	KVS	FQGSHVPWT	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRNYGMSWV RQAPGKGLEWVASIISGGSYTYYPDSVKGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIYDHDGDYYAMDY WGQGTTVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSIVHSNGNT YLEWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSG SGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHVPWTFGQG TKLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C

HÌNH 4

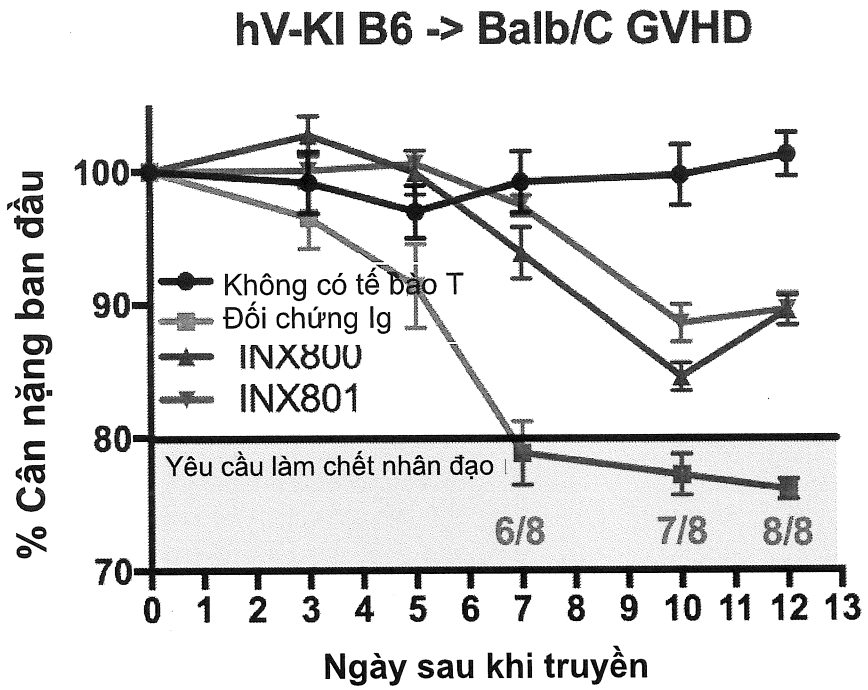
ID mAb	Mô tả	Trình tự quyết định kháng nguyên	cdr1 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr2 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr3 (Imgt) của chuỗi nặng	cdr1 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr2 (Imgt) của chuỗi nhẹ	cdr3 (Imgt) của chuỗi nhẹ	Vùng biến đổi chuỗi nặng	Vùng hằng định chuỗi nặng	Vùng biến đổi chuỗi nhẹ	Vùng hằng định chuỗi nhẹ
VSTB96	IgG1/kappa ở người		GYTFTSYD	IYPGDGST	AREGITPFAY	KSISKY	SGS	QQHNEYPWT	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYDINWV RQAPGQGLEWMGRIYPGDGSTKYNEKFKGRVTITAD KSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGITPFAYWGQGT TVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKSISKYLAWY QQKPGKAPKLLIYSGSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQHNEYPWTFGQGTKLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VSTB97	IgG1/kappa ở người		GGTFSSYA	IIPIFGTA	ARSSYGWSYEFDY	QSISSY	AAS	QQSYSTPLT	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWV RQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSSYGWSYEFDYWG QGTLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWY QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGQGTKVEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VSTB98	IgG1/kappa ở người		GGTFSSYA	IIPIFGTA	ARSTVGWSYEFDY	QSISSY	AAS	QQSYSTPLT	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWV RQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSTVGWSYEFDYWG QGTLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWY QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGQGTKVEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VSTB99	IgG1/kappa ở người		GGTFSSYA	IIPIFGTA	ARHVLGWVLELDY	QSISSY	AAS	QQSYSTPLT	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWV RQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARHVLGWVLELDYWG QGTLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWY QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGQGTKVEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C

HÌNH 5

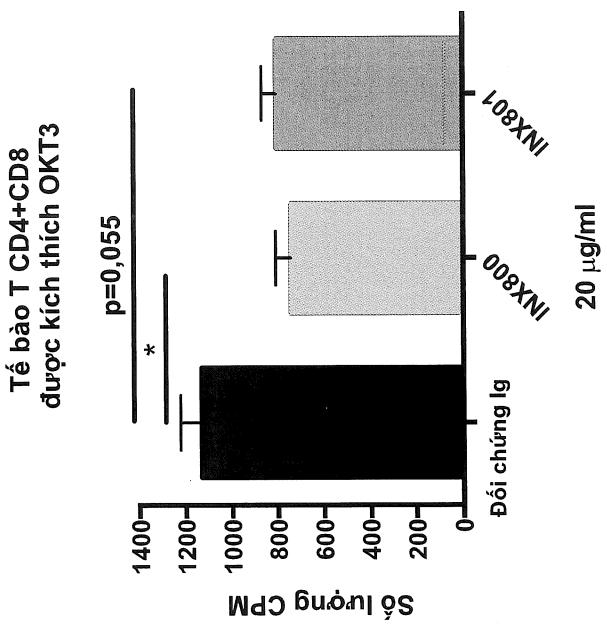

GM-CSF
IL-2
IL-4
IL-6
IL-17
TNFa
KC
MIP-2
Nồng độ (pg/µL)
Đối chứng
INX800
INX801

HÌNH 6

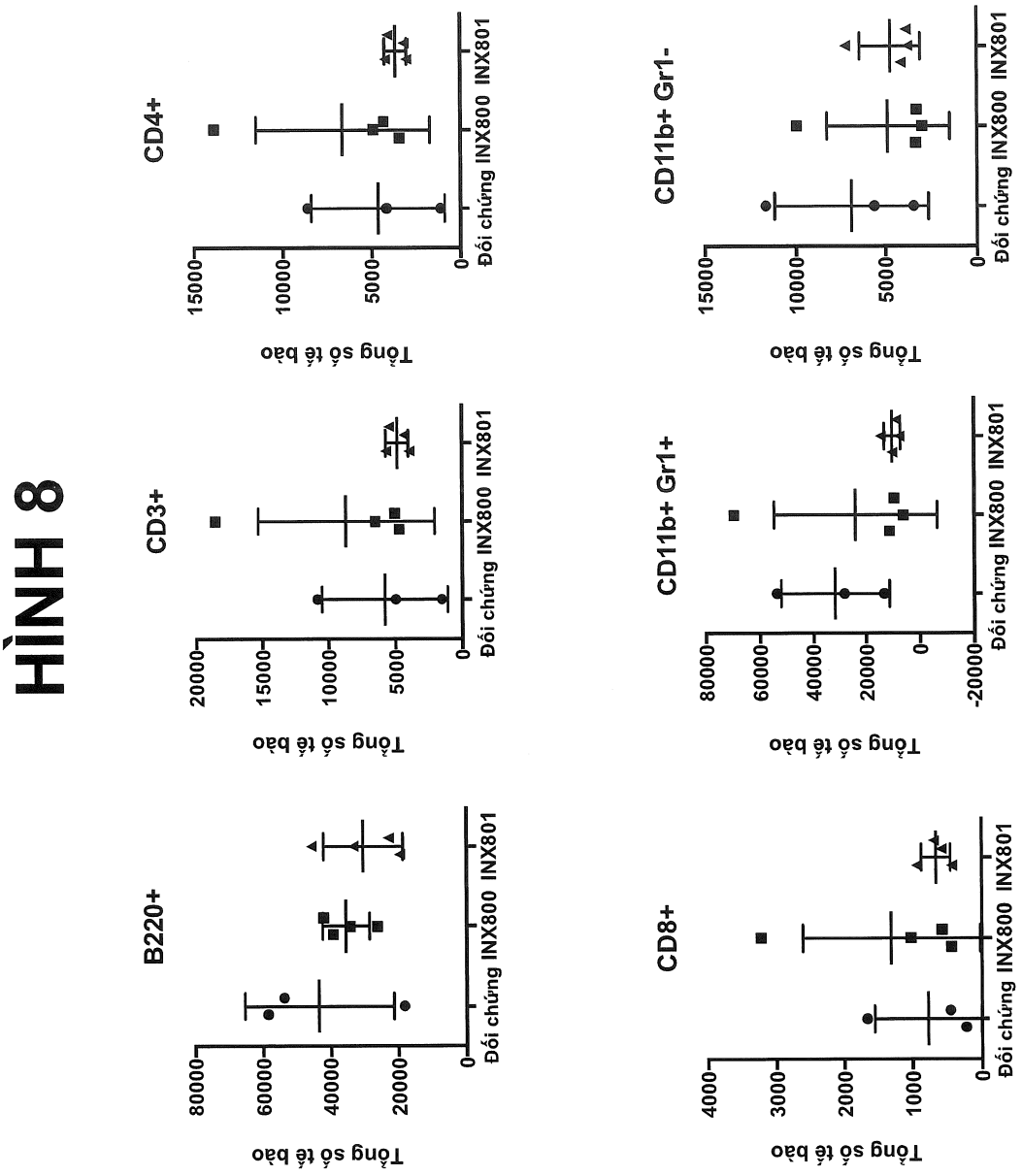
Tác dụng của các Abs kháng VISTA ở người chủ vận trong mô hình GVHD ở động vật



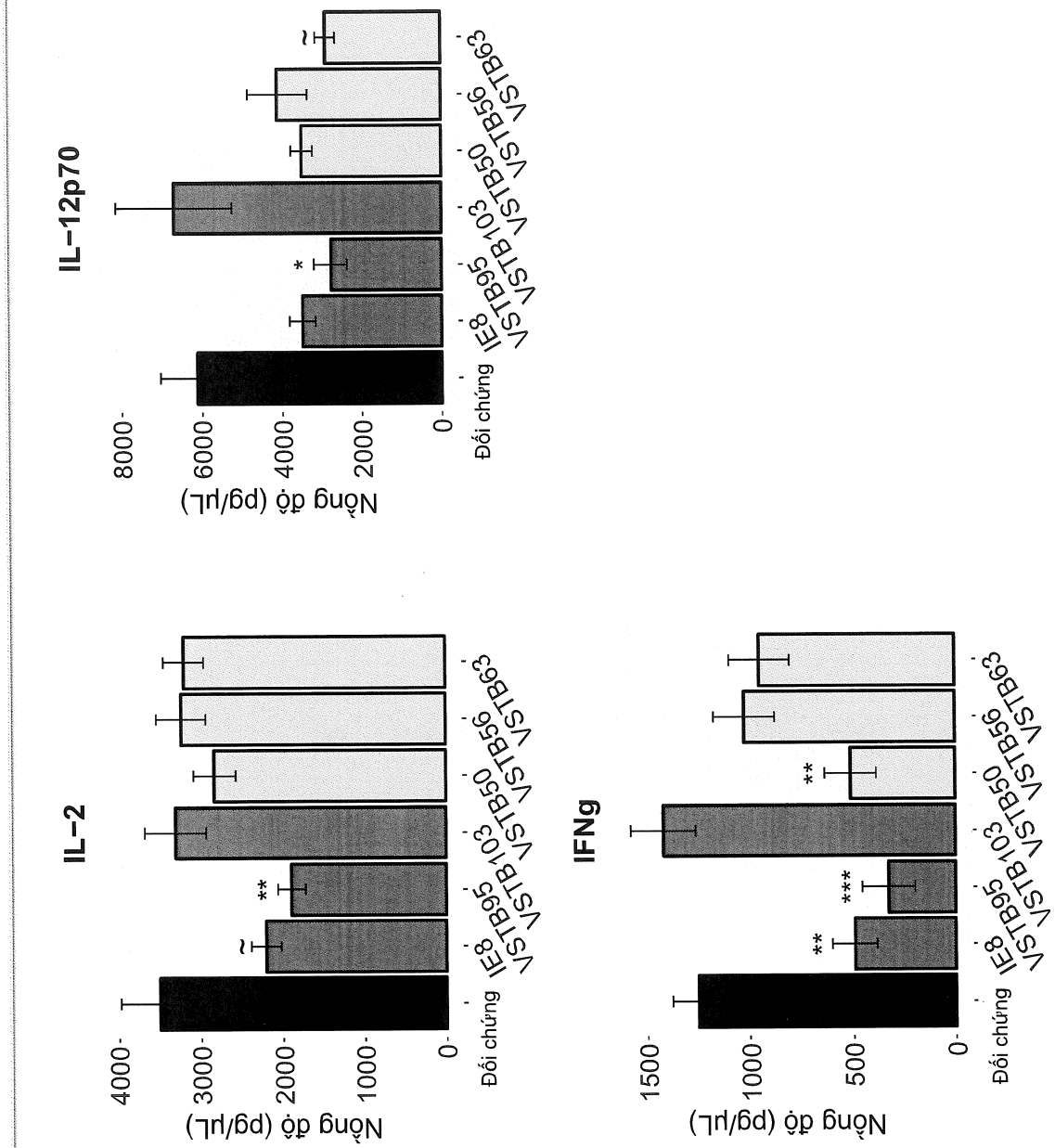
HÌNH 7
Kháng thể VISTA chủ vận ức chế CD3 điều khiển phản ứng tế bào T

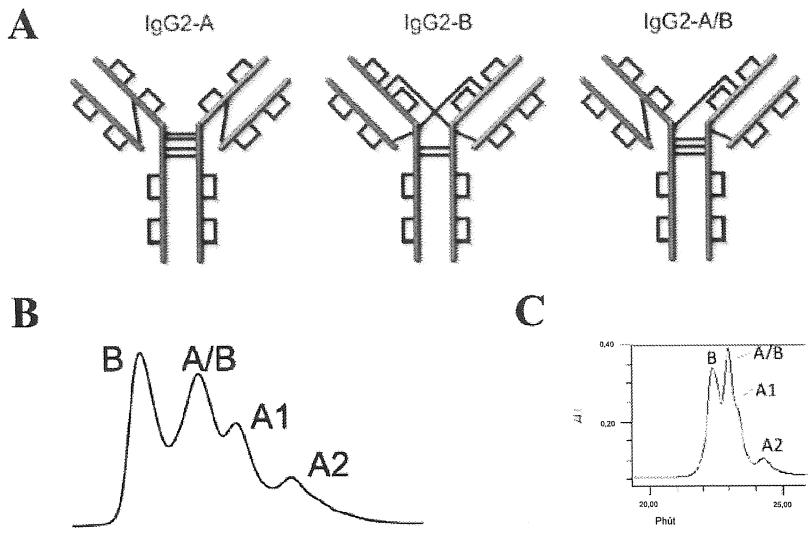


HÌNH 8

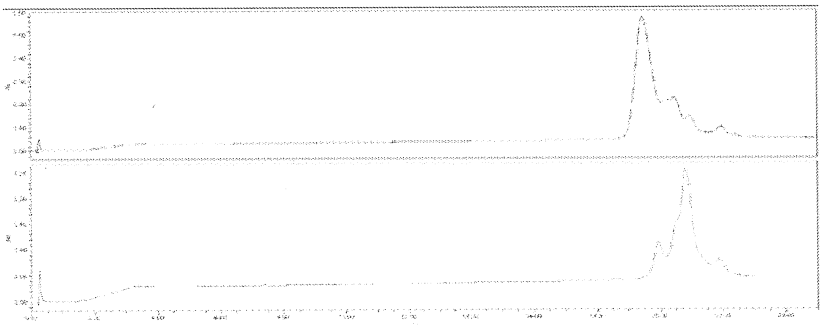

B220+
CD3+
CD4+
CD8+
CD11b+ Gr1+
CD11b+ Gr1-
Tổng số tế bào
Đối chứng INX800 INX801
80000
60000
40000
20000
0
15000
10000
5000
4000
3000
2000
1000
-20000

HÌNH 9: Tác dụng của Abs VISTA trong các xét nghiệm ConA và lên các cytokine tiền viêm đã lựa chọn và các chất đánh dấu

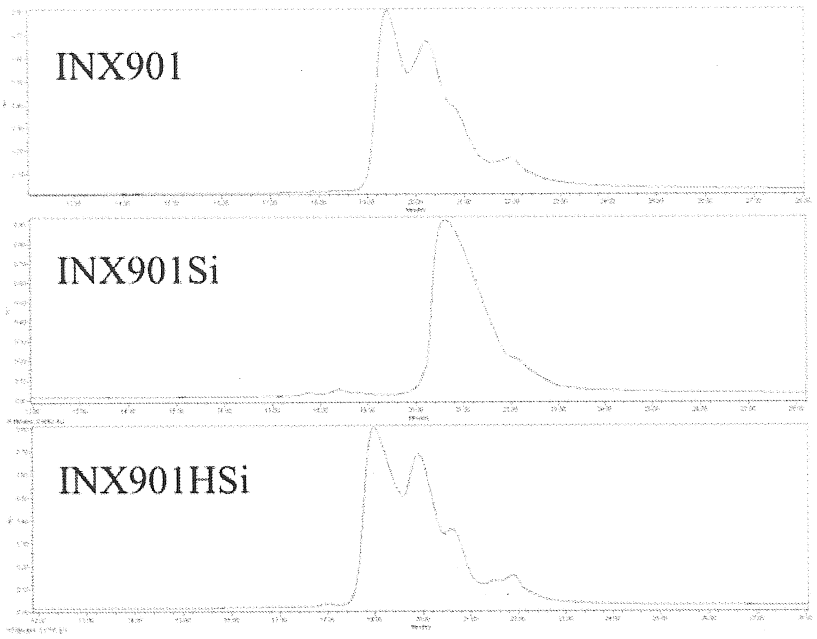




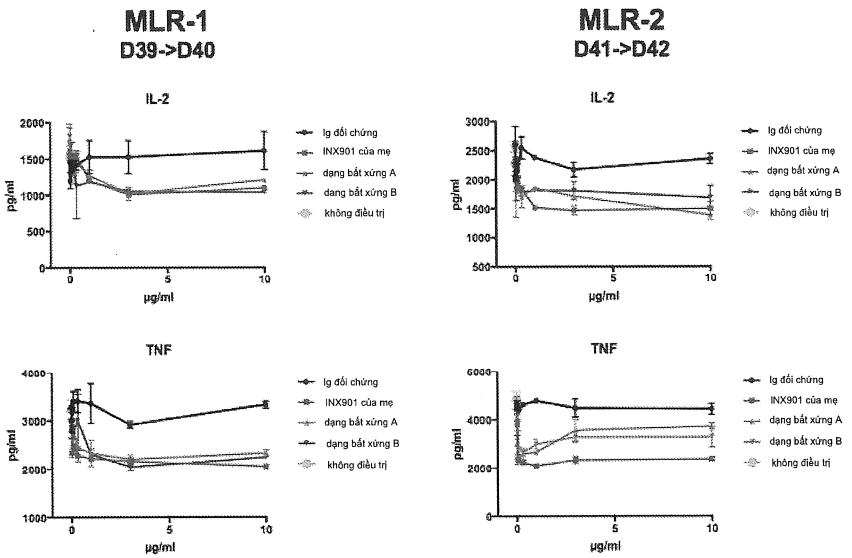
HÌNH 10: Các đồng dạng (isoform) IgG2. (A) Việc làm xáo trộn disulfua dẫn đến các đồng dạng A và B, cùng với sự biến đổi đối với A/B (số liệu từ Zhang, A. et al., 2015). **(B)** Các đồng dạng có thể phân biệt được bằng RP-HPLC (số liệu từ Zhang, A. et al., 2015). **(C)** Sắc ký đồ RP-HPLC đã quan sát đối với INX901.



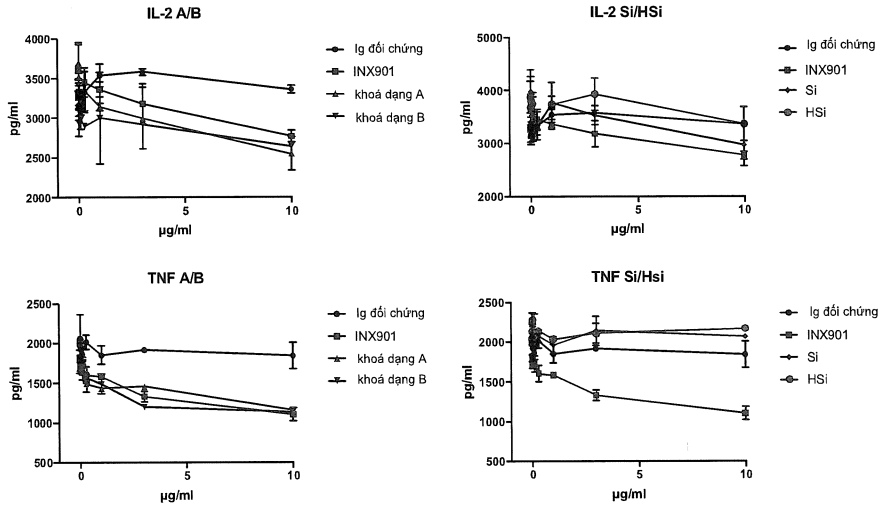
Hình 11 thể hiện sự làm giàu hóa học của các đồng dạng A và B của IgG2. (Đường màu đen, trên đỉnh) Sắc ký đồ thể hiện đỉnh chính ở vị trí trái nhất mà xác định dạng B. (Đường màu đỏ, dưới cùng) Sắc ký đồ cho thấy đỉnh chính ở vị trí phải nhất mà xác định dạng A.



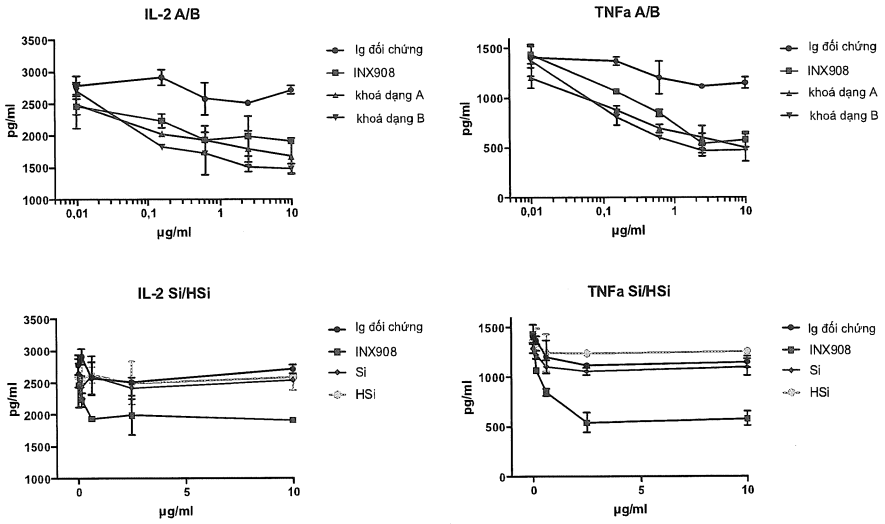
Hình 12 so sánh các biến thể Fc im lặng INX901 đối với sự xáo trộn disulfua. (Trên đỉnh) INX901 trên mạch chính IgG2 thể hiện một hỗn hợp dự kiến các đồng dạng A, A/B, và B. **(Giữa)** INX901Si trên mạch chính IgG1 im lặng tồn tại dưới dạng đồng đạng đơn. **(Dưới cùng)** INX901HSi sở hữu một vùng Fc im lặng của IgG1 có một vùng Ch1/ bản lề từ IgG2, cho phép xáo trộn disulfua tương ứng với IgG2 nguyên bản.



Hình 13 là các dạng INX901 bị lệch về mặt sinh hóa vẫn có thể làm giảm sản xuất cytokin trong MLR. Các chất nổi trên bề mặt từ hai MLR riêng biệt được phân tích về sản xuất cytokin tại thời điểm 72 giờ bằng phân tích Luminex. dạng bất xứng A và dạng bất xứng B, thuộc kháng thể mẹ INX901 đều làm giảm sản xuất TNFα và và IL-2 theo cách phụ thuộc vào liều lượng.



HÌNH 14: Các dạng INX901 bị khóa gen vẫn có thể làm giảm sản xuất cytokin trong MLR, nhưng các biến thể Fc im lặng thì không thể. Các chất nổi trên bề mặt từ mỗi một MLR được phân tích về sản xuất cytokin tại thời điểm 72 giờ bằng phân tích Luminex. Khóa dạng A và khóa dạng B, thuộc kháng thể mẹ INX901 đều làm giảm sản xuất TNFα và IL-2 theo cách phụ thuộc vào liều lượng. Các biến thể Si và Hsi có chứa các đột biến để làm vùng Fc im lặng không ức chế việc sản xuất cytokin một cách đồng nhất.



HÌNH 15: Các dạng INX908 bị khóa gen vẫn có thể làm giảm sản xuất cytokine trong MLR, nhưng các biến thể Fc im lặng thì không thể. Các chất nổi trên bề mặt từ mỗi một MLR được phân tích về sản xuất cytokin tại thời điểm 72 giờ bằng phân tích Luminex. Khóa dạng A và khóa dạng B, thuộc kháng thể mẹ INX908 đều làm giảm sản xuất TNFα và IL-2 theo cách phụ thuộc vào liều lượng. Các biến thể Si và Hsi có chứa các đột biến để làm vùng Fc im lặng không ức chế việc sản xuất cytokin một cách đồng nhất.

HÌNH 16

Pepscan sử dụng mảng peptit để xác định các quyết định kháng nguyên tuyến tính và không liên tục

HÌNH 17 Tất cả abs INX ức chế liên kết với cùng trình tự mã gốc

Kết quả HDX/tinh thể (trình tự ECD ở trên)
In đậm thể hiện dạng hỗ trợ tinh thể



Màu xanh = Chất chủ vận tiềm năng
Màu đỏ = Vấn đề về độ ổn định (không tiềm năng)
½ = Phần liên kết cạnh tranh

Kết quả Pepscan (dưới cấu trúc chuỗi ECD)
In đậm thể hiện các trình tự mã gốc có cấu trúc trội
Gạch chân thể hiện sự nhận diện quyết định kháng nguyên tuyến tính mạnh
*Các gốc quan trọng

HÌNH 18: Tóm tắt lập bản đồ quyết định kháng nguyên

	mGVHD	NSG	MLR	CAIA	Quyết định kháng nguyên EQVT?
INX800	+/-	-		-	không
INX803	+				có
INX804	+				có
INX900	-	-	-	+	có
INX901	+	+	+	+	có
INX902	+	+	+	+	có
INX903	+	+	+	+	có
INX904	-	-			có
INX905		+	+		có
INX906	+	+	+	+	có
INX907		-			có
INX908	+	+	+	+	có

42976

HÌNH 19: Quyết định kháng nguyên VISTA

Kết quả HDX/tinh thể (trình tự ECD ở trên)
In đậm thể hiện dạng hỗ trợ tinh thể



Màu xanh = Chất chủ vận tiềm năng
Màu đỏ = Vấn đề về độ ổn định (không tiềm năng)
½ = Phần liên kết cạnh tranh

Kết quả Pepscan
In đậm thể hiện các trình tự mã gốc có cấu trúc trội
Gạch chân thể hiện sự nhận diện quyết định kháng nguyên tuyến tính mạnh
*Các gốc quan trọng

DANH SÁCH TRÌNH TỰ

<110> MOLLOY, Michael
ROTHSTEIN, Jay
PECHENICK, Dov
SNYDER, Linda
POWERS, Gordon

<120> CÁC KHÁNG THỂ VISTA CHỐNG LẠI NGƯỜI VÀ CÁCH SỬ DỤNG CỦA CHÚNG
<130> 43260.2214
<140> PCT/US2017/027765
<141> 2017-04-17
<150> 62323193
<151> 2016-04-15
<150> 62343355
<151> 2016-05-31
<150> 62372362
<151> 2016-08-09
<150> 62385627
<151> 2016-09-09
<150> 62425184
<151> 2016-11-22
<150> 62363929
<151> 2016-07-19
<150> 62365085
<151> 2016-07-21
<150> 62385805
<151> 2016-09-06
<150> 62363931
<151> 2016-07-19
<150> 62365102
<151> 2016-07-19
<150> 62385871
<151> 2016-09-09
<150> 62363917
<151> 2016-07-19
<150> 62356081
<151> 2016-07-21
<150> 62385888
<151> 2016-09-09
<150> 62364073
<151> 2016-07-19
<150> 62365166
<151> 2016-07-21
<150> 62385893
<151> 2016-09-09
<150> 62363925
<151> 2016-07-19
<150> 62365087
<151> 2016-07-21
<150> 62385785
<151> 2016-09-09

<150> 62406632
<151> 2016-10-11
<160> 819
<170> Bệnh nhân trong phiên bản 3.5
<210> 1
<211> 311
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 1
Met Gly Val Pro Thr Ala Leu Glu Ala Gly Ser Trp Arg Trp Gly Ser
1 5 10 15
Leu Leu Phe Ala Leu Phe Leu Ala Ala Ser Leu Gly Pro Val Ala Ala
20 25 30
Phe Lys Val Ala Thr Pro Tyr Ser Leu Tyr Val Cys Pro Glu Gly Gln
35 40 45
Asn Val Thr Leu Thr Cys Arg Leu Leu Gly Pro Val Asp Lys Gly His
50 55 60
Asp Val Thr Phe Tyr Lys Thr Trp Tyr Arg Ser Ser Arg Gly Glu Val
65 70 75 80
Gln Thr Cys Ser Glu Arg Arg Pro Ile Arg Asn Leu Thr Phe Gln Asp
85 90 95
Leu His Leu His His Gly Gly His Gln Ala Ala Asn Thr Ser His Asp
100 105 110
Leu Ala Gln Arg His Gly Leu Glu Ser Ala Ser Asp His His Gly Asn
115 120 125
Phe Ser Ile Thr Met Arg Asn Leu Thr Leu Leu Asp Ser Gly Leu Tyr
130 135 140
Cys Cys Leu Val Val Glu Ile Arg His His His Ser Glu His Arg Val
145 150 155 160
His Gly Ala Met Glu Leu Gln Val Gln Thr Gly Lys Asp Ala Pro Ser
165 170 175
Asn Cys Val Val Tyr Pro Ser Ser Ser Gln Asp Ser Glu Asn Ile Thr
180 185 190
Ala Ala Ala Leu Ala Thr Gly Ala Cys Ile Val Gly Ile Leu Cys Leu
195 200 205
Pro Leu Ile Leu Leu Leu Val Tyr Lys Gln Arg Gln Ala Ala Ser Asn
210 215 220
Arg Arg Ala Gln Glu Leu Val Arg Met Asp Ser Asn Ile Gln Gly Ile
225 230 235 240
Glu Asn Pro Gly Phe Glu Ala Ser Pro Pro Ala Gln Gly Ile Pro Glu
245 250 255
Ala Lys Val Arg His Pro Leu Ser Tyr Val Ala Gln Arg Gln Pro Ser
260 265 270
Glu Ser Gly Arg His Leu Leu Ser Glu Pro Ser Thr Pro Leu Ser Pro
275 280 285
Pro Gly Pro Gly Asp Val Phe Phe Pro Ser Leu Asp Pro Val Pro Asp
290 295 300
Ser Pro Asn Phe Glu Val Ile
305 310
<210> 2
<211> 308

<212> PRT
<213> Chuột nhắt nhà
<400> 2
Met Gly Val Pro Ala Val Pro Glu Ala Ser Ser Pro Arg Trp Gly Thr
1 5 10 15
Leu Leu Leu Ala Ile Phe Leu Ala Ala Ser Arg Gly Leu Val Ala Ala
20 25 30
Phe Lys Val Thr Thr Pro Tyr Ser Leu Tyr Val Cys Pro Glu Gly Gln
35 40 45
Asn Ala Thr Leu Thr Cys Arg Ile Leu Gly Pro Val Ser Lys Gly His
50 55 60
Asp Val Thr Ile Tyr Lys Thr Trp Tyr Leu Ser Ser Arg Gly Glu Val
65 70 75 80
Gln Met Cys Lys Glu His Arg Pro Ile Arg Asn Phe Thr Leu Gln His
85 90 95
Leu Gln His His Gly Ser His Leu Lys Ala Asn Ala Ser His Asp Gln
100 105 110
Pro Gln Lys His Gly Leu Glu Leu Ala Ser Asp His His Gly Asn Phe
115 120 125
Ser Ile Thr Leu Arg Asn Val Thr Pro Arg Asp Ser Gly Leu Tyr Cys
130 135 140
Cys Leu Val Ile Glu Leu Lys Asn His His Pro Glu Gln Arg Phe Tyr
145 150 155 160
Gly Ser Met Glu Leu Gln Val Gln Ala Gly Lys Gly Ser Gly Ser Thr
165 170 175
Cys Met Ala Ser Asn Glu Gln Asp Ser Asp Ser Ile Thr Ala Ala Ala
180 185 190
Leu Ala Thr Gly Ala Cys Ile Val Gly Ile Leu Cys Leu Pro Leu Ile
195 200 205
Leu Leu Leu Val Tyr Lys Gln Arg Gln Val Ala Ser His Arg Arg Ala
210 215 220
Gln Glu Leu Val Arg Met Asp Ser Asn Thr Gln Gly Ile Glu Asn Pro
225 230 235 240
Gly Phe Glu Thr Thr Pro Pro Phe Gln Gly Met Pro Glu Ala Lys Thr
245 250 255
Arg Pro Pro Leu Ser Tyr Val Ala Gln Arg Gln Pro Ser Glu Ser Gly
260 265 270
Arg Tyr Leu Leu Ser Asp Pro Ser Thr Pro Leu Ser Pro Pro Gly Pro
275 280 285
Gly Asp Val Phe Phe Pro Ser Leu Asp Pro Val Pro Asp Ser Pro Asn
290 295 300
Ser Glu Ala Ile
305
<210> 3
<211> 309
<212> PRT
<213> Chuột nhắt nhà
<400> 3
Met Gly Val Pro Ala Val Pro Glu Ala Ser Ser Pro Arg Trp Gly Thr
1 5 10 15
Leu Leu Leu Ala Ile Phe Leu Ala Ala Ser Arg Gly Leu Val Ala Ala

20 25 30
Phe Lys Val Thr Thr Pro Tyr Ser Leu Tyr Val Cys Pro Glu Gly Gln
35 40 45
Asn Ala Thr Leu Thr Cys Arg Ile Leu Gly Pro Val Ser Lys Gly His
50 55 60
Asp Val Thr Ile Tyr Lys Thr Trp Tyr Leu Ser Ser Arg Gly Glu Val
65 70 75 80
Gln Met Cys Lys Glu His Arg Pro Ile Arg Asn Phe Thr Leu Gln His
85 90 95
Leu Gln His His Gly Ser His Leu Lys Ala Asn Ala Ser His Asp Gln
100 105 110
Pro Gln Lys His Gly Leu Glu Leu Ala Ser Asp His His Gly Asn Phe
115 120 125
Ser Ile Thr Leu Arg Asn Val Thr Pro Arg Asp Ser Gly Leu Tyr Cys
130 135 140
Cys Leu Val Ile Glu Leu Lys Asn His His Pro Glu Gln Arg Phe Tyr
145 150 155 160
Gly Ser Met Glu Leu Gln Val Gln Ala Gly Lys Gly Ser Gly Ser Thr
165 170 175
Cys Met Ala Ser Asn Glu Gln Asp Ser Asp Ser Ile Thr Ala Ala Ala
180 185 190
Leu Ala Thr Gly Ala Cys Ile Val Gly Ile Leu Cys Leu Pro Leu Ile
195 200 205
Leu Leu Leu Val Tyr Lys Gln Arg Gln Val Ala Ser His Arg Arg Ala
210 215 220
Gln Glu Leu Val Arg Met Asp Ser Ser Asn Thr Gln Gly Ile Glu Asn
225 230 235 240
Pro Gly Phe Glu Thr Thr Pro Pro Phe Gln Gly Met Pro Glu Ala Lys
245 250 255
Thr Arg Pro Pro Leu Ser Tyr Val Ala Gln Arg Gln Pro Ser Glu Ser
260 265 270
Gly Arg Tyr Leu Leu Ser Asp Pro Ser Thr Pro Leu Ser Pro Pro Gly
275 280 285
Pro Gly Asp Val Phe Phe Pro Ser Leu Asp Pro Val Pro Asp Ser Pro
290 295 300
Asn Ser Glu Ala Ile
305

<210> 4
<211> 4774
<212> DNA
<213> Người tinh khôn
<400> 4
gggggcgggt gcctggagca cggcgctggg gccgcccgca gcgctcactc gctcgcactc 60
agtcgcggga ggcttccccg cgccggccgc gtcccgcccg ctccccggca ccagaagttc 120
ctctgcgcgt ccgacggcga catgggcgtc cccacggccc tggaggccgg cagctggcgc 180
tggggatccc tgctcttcgc tctcttcctg gctgcgtccc taggtccggt ggcagccttc 240
aaggtcgcca cgccgtattc cctgtatgtc tgtcccgagg ggcagaacgt caccctcacc 300
tgcaggctct tgggccctgt ggacaaaggg cacgatgtga ccttctacaa gacgtggtac 360
cgcagctcga ggggcgaggt gcagacctgc tcagagcgcc ggcccatccg caacctcacg 420
ttccaggacc ttcacctgca ccatggaggc caccaggctg ccaacaccag ccacgacctg 480
gctcagcgcc acgggctgga gtcggcctcc gaccaccatg gcaacttctc catcaccatg 540

cgcaacctga ccctgctgga tagcggcctc tactgctgcc tggtggtgga gatcaggcac 600
caccactcgg agcacagggt ccatggtgcc atggagctgc aggtgcagac aggcaaagat 660
gcaccatcca actgtgtggt gtacccatcc tcctcccagg atagtgaaaa catcacggct 720
gcagccctgg ctacgggtgc ctgcatcgta ggaatcctct gcctcccct catcctgctc 780
ctggtctaca agcaaaggca ggcagcctcc aaccgccgtg cccaggagct ggtgcggatg 840
gacagcaaca ttcaagggat tgaaaacccc ggctttgaag cctcaccacc tgcccagggg 900
atacccgagg ccaaagtcag gcacccccctg tcctatgtgg cccagcggca gccttctgag 960
tctgggcggc atctgctttc ggagcccagc accccccctgt ctcctccagg ccccggagac 1020
gtcttcttcc catccctgga ccctgtccct gactctccaa actttgaggt catctagccc 1080
agctgggggа cagtgggctg ttgtggctgg gtctggggca ggtgcatttg agccagggct 1140
ggctctgtga gtggcctcct tggcctcggc cctggttccc tccctcctgc tctgggctca 1200
gatactgtga catcccagaa gcccagcccc tcaacccctc tggatgctac atggggatgc 1260
tggacggctc agcccctgtt ccaaggattt tggggtgctg agattctccc ctagagacct 1320
gaaattcacc agctacagat gccaaatgac ttacatctta agaagtctca gaacgtccag 1380
cccttcagca gctctcgttc tgagacatga gccttgggat gtggcagcat cagtgggaca 1440
agatggacac tgggccaccc tcccaggcac cagacacagg gcacggtgga gagacttctc 1500
ccccgtggcc gccttggctc ccccgttttg cccgaggctg ctcttctgtc agacttcctc 1560
tttgtaccac agtggctctg gggccaggcc tgcctgccca ctggccatcg ccaccttccc 1620
cagctgcctc ctaccagcag tttctctgaa gatctgtcaa caggttaagt caatctgggg 1680
cttccactgc ctgcattcca gtccccagag cttggtggtc ccgaaacggg aagtacatat 1740
tggggcatgg tggcctccgt gagcaaatgg tgtcttgggc aatctgaggc caggacagat 1800
gttgccccac ccactggaga tggtgctgag ggaggtgggt ggggccttct gggaaggtga 1860
gtggagaggg gcacctgccc cccgccctcc ccatccccta ctcccactgc tcagcgcggg 1920
ccattgcaag ggtgccacac aatgtcttgt ccaccctggg acacttctga gtatgaagcg 1980
ggatgctatt aaaaactaca tggggaaaca ggtgcaaacc ctggagatgg attgtaagag 2040
ccagtttaaa tctgcactct gctgctcctc ccccaccccc accttccact ccatacaatc 2100
tgggcctggt ggagtcttcg cttcagagcc attcggccag gtgcgggtga tgttcccatc 2160
tcctgcttgt gggcatgccc tggctttgtt tttatacaca taggcaaggt gagtcctctg 2220
tggaattgtg attgaaggat tttaaagcag gggaggagag taggggggcat ctctgtacac 2280
tctgggggta aaacagggaa ggcagtgcct gagcatgggg acaggtgagg tggggctggg 2340
cagacccccct gtagcgttta gcaggatggg ggccccaggt actgtggaga gcatagtcca 2400
gcctgggcat ttgtctccta gcagcctaca ctggctctgc tgagctgggc ctgggtgctg 2460
aaagccagga tttggggcta ggcgggaaga tgttcgccca attgcttggg gggttggggg 2520
gatggaaaag gggagcacct ctaggctgcc tggcagcagt gagccctggg cctgtggcta 2580
cagccaggga accccacctg gacacatggc cctgcttcta agccccccag ttaggcccaa 2640
aggaatggtc cactgagggc ctcctgctct gcctgggctg ggccaggggc tttgaggaga 2700
gggtaaacat aggcccggag atggggctga cacctcgagt ggccagaata tgcccaaacc 2760
ccggcttctc ccttgtccct aggcagaggg gggtcccttc ttttgttccc tctggtcacc 2820
acaatgcttg atgccagctg ccataggaag agggtgctgg ctggccatgg tggcacacac 2880
ctgtcctccc agcactttgc agggctgagg tggaaggacc gcttaagccc aggtgttcaa 2940
ggctgctgtg agctgtgttc gagccactac actccagcct ggggacggag caaaactttg 3000
cctcaaaaca aattttaaaa agaaagaaag aaggaaagag ggtatgtttt tcacaattca 3060
tgggggcctg catggcagga gtggggacag gacacctgct gttcctggag tcgaaggaca 3120
agcccacagc ccagattccg gttctcccaa ctcaggaaga gcatgccctg ccctctgggg 3180
aggctggcct ggccccagcc ctcagctgct gaccttgagg cagagacaac ttctaagaat 3240
ttggctgcca gaccccaggc ctggctgctg ctgtgtggag agggaggcgg cccgcagcag 3300
aacagccacc gcacttcctc ctcagcttcc tctggtgcgg ccctgccctc tcttctctgg 3360
acccttttac aactgaacgc atctgggctt cgtggtttcc tgttttcagc gaaatttact 3420
ctgagctccc agttccatct tcatccatgg ccacaggccc tgcctacaac gcactaggga 3480
cgtccctccc tgctgctgct ggggaggggc aggctgctgg agccgccctc tgagttgccc 3540
gggatggtag tgcctctgat gccagccctg gtggctgtgg gctggggtgc atgggagagc 3600

tgggtgcgag aacatggcgc ctccaggggg cgggaggagc actaggggct ggggcaggag 3660
gctcctggag cgctggattc gtggcacagt ctgaggccct gagagggaaa tccatgcttt 3720
taagaactaa ttcattgtta ggagatcaat caggaattag gggccatctt acctatctcc 3780
tgacattcac agtttaatag agacttcctg cctttattcc ctcccaggga gaggctgaag 3840
gaatggaatt gaaagcacca tttggagggt tttgctgaca cagcggggac tgctcagcac 3900
tccctaaaaa cacaccatgg aggccactgg tgactgctgg tgggcaggct ggccctgcct 3960
gggggagtcc gtggcgatgg gcgctggggt ggaggtgcag gagccccagg acctgctttt 4020
caaaagactt ctgcctgacc agagctccca ctacatgcag tggcccaggg cagaggggct 4080
gatacatggc ctttttcagg gggtgctcct cgcggggtgg acttgggagt gtgcagtggg 4140
acaggggggct gcaggggtcc tgccaccacc gagcaccaac ttggcccctg gggtcctgcc 4200
tcatgaatga ggccttcccc agggctggcc tgactgtgct gggggctggg ttaacgtttt 4260
ctcagggaac cacaatgcac gaaagaggaa ctggggttgc taaccaggat gctgggaaca 4320
aaggcctctt gaagcccagc cacagcccag ctgagcatga ggcccagccc atagacggca 4380
caggccacct ggcccattcc ctgggcattc cctgctttgc attgctgctt ctcttcaccc 4440
catggaggct atgtcaccct aactatcctg gaatgtgttg agagggattc tgaatgatca 4500
atatagcttg gtgagacagt gccgagatag atagccatgt ctgccttggg cacgggagag 4560
ggaagtggca gcatgcatgc tgtttcttgg ccttttctgt tagaatactt ggtgctttcc 4620
aacacacttt cacatgtgtt gtaacttgtt tgatccaccc ccttccctga aaatcctggg 4680
aggttttatt gctgccattt aacacagagg gcaatagagg ttctgaaagg tctgtgtctt 4740
gtcaaaacaa gtaaacggtg gaactacgac taaa 4774

<210> 5
<211> 1055
<212> DNA
<213> Người tinh khôn
<400> 5
ctcgccgcgc tgagccgcct cgggacggag ccatgcggcg ctgggcctgg gccgcggtcg 60
tggtcccccc cgggccgcag ctcgtgctcc tcgggggcgt cggggcccgg cgggaggcac 120
agaggacgca gcagcctggc cagcgcgcag atccccccaa cgccaccgcc agcgcgtcct 180
cccgcgaggg gctgcccgag gcccccaagc catcccaggc ctcaggacct gagttctccg 240
acgcccacat gacatggctg aactttgtcc ggcggccgga cgacggcgcc ttaaggaagc 300
ggtgcggaag cagggacaag aagccgcggg atctcttcgg tcccccagga cctccaggtg 360
cagaagtgac cgcggagact ctgcttcacg agtttcagga gctgctgaaa gaggccacgg 420
agcgccggtt ctcagggctt ctggacccgc tgctgcccca gggggcgggc ctgcggctgg 480
tgggcgaggc ctttcactgc cggctgcagg gtccccgccg ggtggacaag cggacgctgg 540
tggagctgca tggtttccag gctcctgctg cccaaggtgc cttcctgcga ggctccggtc 600
tgagcctggc ctcgggtcgg ttcacggccc ccgtgtccgg catcttccag ttctctgcca 660
gtctgcacgt ggaccacagt gagctgcagg gcaaggcccg gctgcgggcc cgggacgtgg 720
tgtgtgttct catctgtatt gagtccctgt gccagcgcca cacgtgcctg gaggccgtct 780
caggcctgga gagcaacagc agggtcttca cgctacaggt gcaggggctg ctgcagctgc 840
aggctggaca gtacgcttct gtgtttgtgg acaatggctc cggggccgtc ctcaccatcc 900
aggcgggctc cagcttctcc gggctgctcc tgggcacgtg agggcgccca gggggggctgg 960
cgaggagctg ccgccggatc ccggggaccc tcctactgat gcccgtggtc accacaataa 1020
agagccctcc accctcaaaa aaaaaaaaaa aaaaa 1055

<210> 6
<211> 1055
<212> DNA
<213> Chuột nhắt nhà
<400> 6
ctcgccgcgc tgagccgcct cgggacggag ccatgcggcg ctgggcctgg gccgcggtcg 60
tggtcccccc cgggccgcag ctcgtgctcc tcgggggcgt cggggcccgg cgggaggcac 120
agaggacgca gcagcctggc cagcgcgcag atccccccaa cgccaccgcc agcgcgtcct 180

cccgcgaggg gctgcccgag gcccccaagc catcccaggc ctcaggacct gagttctccg 240
acgcccacat gacatggctg aactttgtcc ggcggccgga cgacggcgcc ttaaggaagc 300
ggtgcggaag cagggacaag aagccgcggg atctcttcgg tcccccagga cctccaggtg 360
cagaagtgac cgcggagact ctgcttcacg agtttcagga gctgctgaaa gaggccacgg 420
agcgccggtt ctcagggctt ctggacccgc tgctgcccca gggggcgggc ctgcggctgg 480
tgggcgaggc ctttcactgc cggctgcagg gtccccgccg ggtggacaag cggacgctgg 540
tggagctgca tggtttccag gctcctgctg cccaaggtgc cttcctgcga ggctccggtc 600
tgagcctggc ctcgggtcgg ttcacggccc ccgtgtccgg catcttccag ttctctgcca 660
gtctgcacgt ggaccacagt gagctgcagg gcaaggcccg gctgcgggcc cgggacgtgg 720
tgtgtgttct catctgtatt gagtccctgt gccagcgcca cacgtgcctg gaggccgtct 780
caggcctgga gagcaacagc agggtcttca cgctacaggt gcaggggctg ctgcagctgc 840
aggctggaca gtacgcttct gtgtttgtgg acaatggctc cggggccgtc ctcaccatcc 900
aggcgggctc cagcttctcc gggctgctcc tgggcacgtg agggcgccca gggggggctgg 960
cgaggagctg ccgccggatc ccggggaccc tcctactgat gcccgtggtc accacaataa 1020
agagccctcc accctcaaaa aaaaaaaaaa aaaaa 1055

<210> 7
<211> 15
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 7
Phe Lys Val Ala Thr Pro Tyr Ser Leu Tyr Val Cys Pro Glu Gly
1 5 10 15

<210> 8
<211> 15
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 8
Ala Thr Pro Tyr Ser Leu Tyr Val Cys Pro Glu Gly Gln Asn Val
1 5 10 15

<210> 9
<211> 15
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 9
Tyr Ser Leu Tyr Val Cys Pro Glu Gly Gln Asn Val Thr Leu Thr
1 5 10 15

<210> 10
<211> 15
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 10
Tyr Val Cys Pro Glu Gly Gln Asn Val Thr Leu Thr Cys Arg Leu
1 5 10 15

<210> 11
<211> 15
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 11
Pro Glu Gly Gln Asn Val Thr Leu Thr Cys Arg Leu Leu Gly Pro
1 5 10 15

<210> 12

<211> 15
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 12
Gln Asn Val Thr Leu Thr Cys Arg Leu Leu Gly Pro Val Asp Lys
1 5 10 15
<210> 13
<211> 15
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 13
Thr Leu Thr Cys Arg Leu Leu Gly Pro Val Asp Lys Gly His Asp
1 5 10 15
<210> 14
<211> 15
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 14
Cys Arg Leu Leu Gly Pro Val Asp Lys Gly His Asp Val Thr Phe
1 5 10 15
<210> 15
<211> 15
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 15
Leu Gly Pro Val Asp Lys Gly His Asp Val Thr Phe Tyr Lys Thr
1 5 10 15
<210> 16
<211> 15
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 16
Val Asp Lys Gly His Asp Val Thr Phe Tyr Lys Thr Trp Tyr Arg
1 5 10 15
<210> 17
<211> 15
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 17
Gly His Asp Val Thr Phe Tyr Lys Thr Trp Tyr Arg Ser Ser Arg
1 5 10 15
<210> 18
<211> 15
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 18
Val Thr Phe Tyr Lys Thr Trp Tyr Arg Ser Ser Arg Gly Glu Val
1 5 10 15
<210> 19
<211> 15
<212> PRT

<213> Người tinh khôn
<400> 19
Tyr Lys Thr Trp Tyr Arg Ser Ser Arg Gly Glu Val Gln Thr Cys
1 5 10 15
<210> 20
<211> 15
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 20
Trp Tyr Arg Ser Ser Arg Gly Glu Val Gln Thr Cys Ser Glu Arg
1 5 10 15
<210> 21
<211> 15
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 21
Ser Ser Arg Gly Glu Val Gln Thr Cys Ser Glu Arg Arg Pro Ile
1 5 10 15
<210> 22
<211> 15
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 22
Gly Glu Val Gln Thr Cys Ser Glu Arg Arg Pro Ile Arg Asn Leu
1 5 10 15
<210> 23
<211> 15
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 23
Gln Thr Cys Ser Glu Arg Arg Pro Ile Arg Asn Leu Thr Phe Gln
1 5 10 15
<210> 24
<211> 15
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 24
Ser Glu Arg Arg Pro Ile Arg Asn Leu Thr Phe Gln Asp Leu His
1 5 10 15
<210> 25
<211> 15
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 25
Arg Pro Ile Arg Asn Leu Thr Phe Gln Asp Leu His Leu His His
1 5 10 15
<210> 26
<211> 15
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 26

Arg Asn Leu Thr Phe Gln Asp Leu His Leu His His Gly Gly His
1 5 10 15
<210> 27
<211> 15
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 27
Thr Phe Gln Asp Leu His Leu His His Gly Gly His Gln Ala Ala
1 5 10 15
<210> 28
<211> 15
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 28
Asp Leu His Leu His His Gly Gly His Gln Ala Ala Asn Thr Ser
1 5 10 15
<210> 29
<211> 15
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 29
Leu His His Gly Gly His Gln Ala Ala Asn Thr Ser His Asp Leu
1 5 10 15
<210> 30
<211> 15
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 30
Gly Gly His Gln Ala Ala Asn Thr Ser His Asp Leu Ala Gln Arg
1 5 10 15
<210> 31
<211> 15
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 31
Gln Ala Ala Asn Thr Ser His Asp Leu Ala Gln Arg His Gly Leu
1 5 10 15
<210> 32
<211> 15
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 32
Asn Thr Ser His Asp Leu Ala Gln Arg His Gly Leu Glu Ser Ala
1 5 10 15
<210> 33
<211> 15
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 33
His Asp Leu Ala Gln Arg His Gly Leu Glu Ser Ala Ser Asp His
1 5 10 15

<210> 34
<211> 15
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 34
Ala Gln Arg His Gly Leu Glu Ser Ala Ser Asp His His Gly Asn
1 5 10 15
<210> 35
<211> 15
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 35
His Gly Leu Glu Ser Ala Ser Asp His His Gly Asn Phe Ser Ile
1 5 10 15
<210> 36
<211> 15
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 36
Glu Ser Ala Ser Asp His His Gly Asn Phe Ser Ile Thr Met Arg
1 5 10 15
<210> 37
<211> 15
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 37
Ser Asp His His Gly Asn Phe Ser Ile Thr Met Arg Asn Leu Thr
1 5 10 15
<210> 38
<211> 15
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 38
His Gly Asn Phe Ser Ile Thr Met Arg Asn Leu Thr Leu Leu Asp
1 5 10 15
<210> 39
<211> 15
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 39
Phe Ser Ile Thr Met Arg Asn Leu Thr Leu Leu Asp Ser Gly Leu
1 5 10 15
<210> 40
<211> 15
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 40
Thr Met Arg Asn Leu Thr Leu Leu Asp Ser Gly Leu Tyr Cys Cys
1 5 10 15
<210> 41
<211> 15

<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 41
Asn Leu Thr Leu Leu Asp Ser Gly Leu Tyr Cys Cys Leu Val Val
1 5 10 15
<210> 42
<211> 15
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 42
Leu Leu Asp Ser Gly Leu Tyr Cys Cys Leu Val Val Glu Ile Arg
1 5 10 15
<210> 43
<211> 15
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 43
Ser Gly Leu Tyr Cys Cys Leu Val Val Glu Ile Arg His His His
1 5 10 15
<210> 44
<211> 15
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 44
Tyr Cys Cys Leu Val Val Glu Ile Arg His His His Ser Glu His
1 5 10 15
<210> 45
<211> 15
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 45
Leu Val Val Glu Ile Arg His His His Ser Glu His Arg Val His
1 5 10 15
<210> 46
<211> 15
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 46
Glu Ile Arg His His His Ser Glu His Arg Val His Gly Ala Met
1 5 10 15
<210> 47
<211> 15
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 47
His His His Ser Glu His Arg Val His Gly Ala Met Glu Leu Gln
1 5 10 15
<210> 48
<211> 15
<212> PRT
<213> Người tinh khôn

<400> 48
Ser Glu His Arg Val His Gly Ala Met Glu Leu Gln Val Gln Thr
1 5 10 15
<210> 49
<211> 15
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 49
Arg Val His Gly Ala Met Glu Leu Gln Val Gln Thr Gly Lys Asp
1 5 10 15
<210> 50
<211> 15
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 50
Gly Ala Met Glu Leu Gln Val Gln Thr Gly Lys Asp Ala Pro Ser
1 5 10 15
<210> 51
<211> 15
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 51
Glu Leu Gln Val Gln Thr Gly Lys Asp Ala Pro Ser Asn Cys Val
1 5 10 15
<210> 52
<211> 15
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 52
Val Gln Thr Gly Lys Asp Ala Pro Ser Asn Cys Val Val Tyr Pro
1 5 10 15
<210> 53
<211> 15
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 53
Gly Lys Asp Ala Pro Ser Asn Cys Val Val Tyr Pro Ser Ser Ser
1 5 10 15
<210> 54
<211> 15
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 54
Ala Pro Ser Asn Cys Val Val Tyr Pro Ser Ser Ser Gln Asp Ser
1 5 10 15
<210> 55
<211> 15
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 55
Asn Cys Val Val Tyr Pro Ser Ser Ser Gln Asp Ser Glu Asn Ile

1 5 10 15
<210> 56
<211> 15
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 56
Val Tyr Pro Ser Ser Ser Gln Asp Ser Glu Asn Ile Thr Ala Ala
1 5 10 15
<210> 57
<211> 114
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> IE8 VH Polypeptide
<400> 57
Glu Val Lys Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Arg Tyr
20 25 30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Glu Val Tyr Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Thr Pro Ser Leu
50 55 60
Lys Asp Lys Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Ile Lys Val Arg Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Arg Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val
100 105 110
Ser Ser

<210> 58
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> IE8 VL Polypeptide
<400> 58
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr
20 25 30
Leu Ser Trp Tyr His Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
35 40 45
Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln Asn Phe Trp Ser Thr Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105
<210> 59
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 59
Asn Leu Thr Leu Leu Asp Ser Gly Leu
1 5
<210> 60
<211> 11
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 60
Val Gln Thr Gly Lys Asp Ala Pro Ser Asn Cys
1 5 10
<210> 61
<211> 10
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 61
Pro Val Asp Lys Gly His Asp Val Thr Phe
1 5 10
<210> 62
<211> 12
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 62
Arg Arg Pro Ile Arg Asp Leu Thr Phe Gln Asp Leu
1 5 10
<210> 63
<211> 326
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> IgG2 C233S (khoá A)
<400> 63
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Thr Val Glu Arg Lys Cys Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110
Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

115 120 125
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175
Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270
Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325
<210> 64
<211> 326
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> IgG2 C127S (khoá B)
<400> 64
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Arg
1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110
Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

130 135 140
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175
Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270
Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325
<210> 65
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> IgG1 với Fc im lặng (INX901Si và INX908Si)
<400> 65
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser Ala Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330
<210> 66
<211> 327
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> CH1/bản lề IgG2 và Fc im lặng IgG1 (INX901HSi và INX908HSi)
<400> 66
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110
Glu Ala Ala Gly Ala Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140
Asp Val Ser Ala Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

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

<210> 67
<211> 12
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 67
Asn Val Thr Leu Thr Cys Arg Leu Leu Gly Pro Val
1 5 10

<210> 68
<211> 12
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 68
Glu Val Gln Thr Cys Ser Glu Arg Arg Pro Ile Arg
1 5 10

<210> 69
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 69
Ser Asp His His Gly Asn Phe Ser
1 5

<210> 70
<211> 6
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 70
His His His Ser Glu His
1 5

<210> 71
<211> 12

<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 71
Asn Val Thr Leu Thr Cys Arg Leu Leu Gly Pro Val
1 5 10
<210> 72
<211> 11
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 72
Thr Cys Arg Leu Leu Gly Pro Val Asp Lys Gly
1 5 10
<210> 73
<211> 7
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 73
His Gly Gly His Gln Ala Ala
1 5
<210> 74
<211> 10
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 74
Ser Ala Ser Asp His His Gly Asn Phe Ser
1 5 10
<210> 75
<211> 12
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 75
His His His Ser Glu His Arg Val His Gly Ala Met
1 5 10
<210> 76
<211> 12
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 76
His His His Ser Glu His Arg Val His Gly Ala Met
1 5 10
<210> 77
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 77
Leu Thr Cys Arg Leu Leu Gly Pro Val
1 5
<210> 78
<211> 12
<212> PRT
<213> Người tinh khôn

<400> 78
Glu Val Gln Thr Cys Ser Glu Arg Arg Pro Ile Arg
1 5 10
<210> 79
<211> 10
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 79
His Leu His His Gly Gly His Gln Ala Ala
1 5 10
<210> 80
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 80
Ser Asp His His Gly Asn Phe Ser
1 5
<210> 81
<211> 12
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 81
His His His Ser Glu His Arg Val His Gly Ala Met
1 5 10
<210> 82
<211> 15
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 82
Leu Leu Gly Pro Val Asp Lys Gly His Asp Val Thr Phe Tyr Lys
1 5 10 15
<210> 83
<211> 15
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 83
Leu Ala Gln Arg His Gly Leu Glu Ser Ala Ser Asp His His Gly
1 5 10 15
<210> 84
<211> 12
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 84
His His His Ser Glu His Arg Val His Gly Ala Met
1 5 10
<210> 85
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 85
Glu Val Gln Thr Cys Ser Glu Arg Arg

1 5
<210> 86
<211> 15
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 86
Thr Phe Gln Asp Leu His Leu His His Gly Gly His Gln Ala Ala
1 5 10 15
<210> 87
<211> 13
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 87
Cys Leu Val Val Glu Ile Arg His His His Ser Glu His
1 5 10
<210> 88
<211> 10
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 88
Glu Val Gln Thr Cys Ser Glu Arg Arg Pro
1 5 10
<210> 89
<211> 11
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 89
Thr Cys Arg Leu Leu Gly Pro Val Asp Lys Gly
1 5 10
<210> 90
<211> 5
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 90
Ser Asp His His Gly
1 5
<210> 91
<211> 12
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 91
His His His Ser Glu His Arg Val His Gly Ala Met
1 5 10
<210> 92
<400> 92
000
<210> 93
<400> 93
000
<210> 94
<400> 94

000
<210> 95
<400> 95
000
<210> 96
<400> 96
000
<210> 97
<400> 97
000
<210> 98
<400> 98
000
<210> 99
<400> 99
000
<210> 100
<211> 8
<212> PRT
<213> Chuột nhắt nhà
<400> 100
Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr Asn
1 5
<210> 101
<211> 8
<212> PRT
<213> Chuột nhắt nhà
<400> 101
Ile Asn Leu Asn Tyr Ala Ile Thr
1 5
<210> 102
<211> 14
<212> PRT
<213> Chuột nhắt nhà
<400> 102
Ala Arg Gly Gly Tyr Arg Tyr Thr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10
<210> 103
<211> 6
<212> PRT
<213> Chuột nhắt nhà
<400> 103
Glu Asn Ile Tyr Ser Asn
1 5
<210> 104
<211> 3
<212> PRT
<213> Chuột nhắt nhà
<400> 104
Ala Ala Thr
1

<210> 105
<211> 9
<212> PRT
<213> Chuột nhắt nhà
<400> 105
Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Arg Thr
1 5
<210> 106
<211> 121
<212> PRT
<213> Chuột nhắt nhà
<400> 106
Glu Val Gln Leu Gln Gln Phe Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30
Asn Met Asp Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly His Ile Asn Leu Asn Tyr Ala Ile Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Gly Tyr Arg Tyr Thr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 107
<211> 222
<212> PRT
<213> Chuột nhắt nhà
<400> 107
Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala
1 5 10 15
Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu
50 55 60
Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val
65 70 75 80
Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys
85 90 95
Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro
100 105 110
Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
115 120 125
Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser
130 135 140

Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu
145 150 155 160
Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
165 170 175
Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn
180 185 190
Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro
195 200 205
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Leu Asn Pro Lys Ser
210 215 220
<210> 108
<211> 107
<212> PRT
<213> Chuột nhắt nhà
<400> 108
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Val Ser Val Gly
1 5 10 15
Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
35 40 45
Tyr Ala Ala Thr Asn Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Arg
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 109
<211> 107
<212> PRT
<213> Chuột nhắt nhà
<400> 109
Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu
1 5 10 15
Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg
35 40 45
Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu
65 70 75 80
Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser
85 90 95
Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
100 105
<210> 110
<211> 8
<212> PRT

<213> Người tinh khôn
<400> 110
Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr Asn
1 5
<210> 111
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 111
Ile Asn Leu Asn Tyr Ala Ile Thr
1 5
<210> 112
<211> 14
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 112
Ala Arg Gly Gly Tyr Arg Tyr Thr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10
<210> 113
<211> 6
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 113
Glu Asn Ile Tyr Ser Asn
1 5
<210> 114
<211> 3
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 114
Ala Ala Thr
1
<210> 115
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 115
Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Arg Thr
1 5
<210> 116
<211> 121
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 116
Glu Val Gln Leu Gln Gln Phe Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30
Asn Met Asp Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly His Ile Asn Leu Asn Tyr Ala Ile Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Gly Tyr Arg Tyr Thr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 117
<211> 326
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 117
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110
Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175
Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270
Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

290 295 300
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325
<210> 118
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 118
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Val Ser Val Gly
1 5 10 15
Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
35 40 45
Tyr Ala Ala Thr Asn Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Arg
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 119
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 119
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105
<210> 120
<211> 8
<212> PRT
<213> Chuột nhắt nhà
<400> 120
Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Thr
1 5
<210> 121

<211> 8
<212> PRT
<213> Chuột nhắt nhà
<400> 121
Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Ile
1 5
<210> 122
<211> 13
<212> PRT
<213> Chuột nhắt nhà
<400> 122
Ala Arg Arg Thr Leu Leu Arg Pro Tyr Phe Phe Asp Tyr
1 5 10
<210> 123
<211> 10
<212> PRT
<213> Chuột nhắt nhà
<400> 123
Gln Ser Val Ser Thr Ser Thr Phe Ser Tyr
1 5 10
<210> 124
<211> 3
<212> PRT
<213> Chuột nhắt nhà
<400> 124
Tyr Ala Ser
1
<210> 125
<211> 9
<212> PRT
<213> Chuột nhắt nhà
<400> 125
Gln His Ser Trp Glu Ile Pro Tyr Thr
1 5
<210> 126
<211> 120
<212> PRT
<213> Chuột nhắt nhà
<400> 126
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15
Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30
Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Ile Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Ala Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Thr Leu Leu Arg Pro Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 127
<211> 120
<212> PRT
<213> Chuột nhắt nhà
<400> 127
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15
Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30
Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Ile Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Ala Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Arg Thr Leu Leu Arg Pro Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 128
<211> 111
<212> PRT
<213> Chuột nhắt nhà
<400> 128
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser
20 25 30
Thr Phe Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65 70 75 80
Pro Val Glu Glu Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp
85 90 95
Glu Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 129
<211> 111
<212> PRT
<213> Chuột nhắt nhà
<400> 129
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser
20 25 30
Thr Phe Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65 70 75 80
Pro Val Glu Glu Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp
85 90 95
Glu Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 130
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 130
Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Thr
1 5
<210> 131
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 131
Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Ile
1 5
<210> 132
<211> 13
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 132
Ala Arg Arg Thr Leu Leu Arg Pro Tyr Phe Phe Asp Tyr
1 5 10
<210> 133
<211> 10
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 133
Gln Ser Val Ser Thr Ser Thr Phe Ser Tyr
1 5 10
<210> 134
<211> 3
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 134
Tyr Ala Ser
1
<210> 135
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn

<400> 135
Gln His Ser Trp Glu Ile Pro Tyr Thr
1 5
<210> 136
<211> 120
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 136
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15
Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30
Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Ile Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Ala Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Arg Thr Leu Leu Arg Pro Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 137
<211> 326
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 137
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110
Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270
Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325
<210> 138
<211> 111
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 138
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser
20 25 30
Thr Phe Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65 70 75 80
Pro Val Glu Glu Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp
85 90 95
Glu Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 139
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 139
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105
<210> 140
<211> 8
<212> PRT
<213> Chuột nhắt nhà
<400> 140
Gly Phe Asp Phe Ser Arg Tyr Trp
1 5
<210> 141
<211> 8
<212> PRT
<213> Chuột nhắt nhà
<400> 141
Val Tyr Pro Asp Ser Ser Thr Ile
1 5
<210> 142
<211> 7
<212> PRT
<213> Chuột nhắt nhà
<400> 142
Ala Arg Gly Arg Gly Asp Tyr
1 5
<210> 143
<211> 6
<212> PRT
<213> Chuột nhắt nhà
<400> 143
Gly Asn Ile His Asn Tyr
1 5
<210> 144
<211> 3
<212> PRT
<213> Chuột nhắt nhà
<400> 144
Asn Ala Lys
1
<210> 145
<211> 9
<212> PRT
<213> Chuột nhắt nhà
<400> 145
Gln Asn Phe Trp Ser Thr Pro Phe Thr
1 5
<210> 146
<211> 114

<212> PRT
<213> Chuột nhắt nhà
<400> 146
Glu Val Lys Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Arg Tyr
20 25 30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Glu Val Tyr Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Thr Pro Ser Leu
50 55 60
Lys Asp Lys Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Ile Lys Val Arg Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Arg Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val
100 105 110
Ser Ser

<210> 147
<211> 326
<212> PRT
<213> Chuột nhắt nhà
<400> 147
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110
Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175
Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu

210 215 220
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270
Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325
<210> 148
<211> 107
<212> PRT
<213> Chuột nhắt nhà
<400> 148
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr
20 25 30
Leu Ser Trp Tyr His Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
35 40 45
Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln Asn Phe Trp Ser Thr Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 149
<211> 107
<212> PRT
<213> Chuột nhắt nhà
<400> 149
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105
<210> 150
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 150
Gly Phe Asp Phe Ser Arg Tyr Trp
1 5
<210> 151
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 151
Val Tyr Pro Asp Ser Ser Thr Ile
1 5
<210> 152
<211> 7
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 152
Ala Arg Gly Arg Gly Asp Tyr
1 5
<210> 153
<211> 6
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 153
Gly Asn Ile His Asn Tyr
1 5
<210> 154
<211> 3
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 154
Asn Ala Lys
1
<210> 155
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 155
Gln Asn Phe Trp Ser Thr Pro Phe Thr
1 5
<210> 156
<211> 114
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 156
Glu Val Lys Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Arg Tyr
20 25 30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Glu Val Tyr Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Thr Pro Ser Leu
50 55 60
Lys Asp Lys Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Ile Lys Val Arg Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Arg Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val
100 105 110
Ser Ser

<210> 157
<211> 326
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 157
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110
Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175
Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270
Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325
<210> 158
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 158
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr
20 25 30
Leu Ser Trp Tyr His Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
35 40 45
Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln Asn Phe Trp Ser Thr Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 159
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 159
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105
<210> 160
<211> 8
<212> PRT

<213> Người tinh khôn
<400> 160
Gly Phe Asp Phe Ser Arg Tyr Trp
1 5
<210> 161
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 161
Val Tyr Pro Asp Ser Ser Thr Ile
1 5
<210> 162
<211> 7
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 162
Ala Arg Gly Arg Gly Asp Tyr
1 5
<210> 163
<211> 6
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 163
Gly Asn Ile His Asn Tyr
1 5
<210> 164
<211> 3
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 164
Asn Ala Lys
1
<210> 165
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 165
Gln Asn Phe Trp Ser Thr Pro Phe Thr
1 5
<210> 166
<211> 114
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 166
Glu Val Lys Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Arg Tyr
20 25 30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Glu Val Tyr Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Thr Pro Ser Leu

50 55 60
Lys Asp Lys Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Ile Lys Val Arg Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Arg Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val
100 105 110
Ser Ser

<210> 167
<211> 326
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 167
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Arg
1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110
Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175
Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270
Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

290 295 300
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325
<210> 168
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 168
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr
20 25 30
Leu Ser Trp Tyr His Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
35 40 45
Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln Asn Phe Trp Ser Thr Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 169
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 169
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105
<210> 170
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 170
Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp
1 5
<210> 171

<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 171
Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr
1 5
<210> 172
<211> 16
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 172
Ala Arg Asp Val Ser Ser Phe Tyr Gly Tyr Ser Pro Met Phe Asp Tyr
1 5 10 15
<210> 173
<211> 6
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 173
Gln Ser Val Ser Ser Tyr
1 5
<210> 174
<211> 3
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 174
Asp Ala Ser
1
<210> 175
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 175
Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu Thr
1 5
<210> 176
<211> 123
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 176
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Val Ser Ser Phe Tyr Gly Tyr Ser Pro Met Phe Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 177
<211> 330
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 177
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 178
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 178
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 179
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 179
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105
<210> 180
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 180
Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp
1 5
<210> 181
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 181
Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr

1 5
<210> 182
<211> 16
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 182
Ala Arg Asp Ala His Ser Phe Tyr Gly Tyr Ser Ala Leu Leu Asp Tyr
1 5 10 15
<210> 183
<211> 7
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 183
Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr
1 5
<210> 184
<211> 3
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 184
Gly Ala Ser
1
<210> 185
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 185
Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu Thr
1 5
<210> 186
<211> 123
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 186
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Ala His Ser Phe Tyr Gly Tyr Ser Ala Leu Leu Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 187

<211> 330
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 187
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330
<210> 188
<211> 108
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 188

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95
Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 189
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 189
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105
<210> 190
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 190
Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp
1 5
<210> 191
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 191
Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr
1 5
<210> 192
<211> 16
<212> PRT
<213> Người tinh khôn

<400> 192
Ala Arg Asp Ser Tyr Ser Phe Tyr Gly His Thr Pro Val Leu Asp Tyr
1 5 10 15
<210> 193
<211> 7
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 193
Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr
1 5
<210> 194
<211> 3
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 194
Gly Ala Ser
1
<210> 195
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 195
Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu Thr
1 5
<210> 196
<211> 123
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 196
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Ser Tyr Ser Phe Tyr Gly His Thr Pro Val Leu Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 197
<211> 330
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 197
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330
<210> 198
<211> 108
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 198
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95
Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 199
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 199
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105
<210> 200
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 200
Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp
1 5
<210> 201
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 201
Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr
1 5
<210> 202
<211> 14
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 202
Ala Arg Asp Asp Ala Leu Tyr Gly Gly Tyr Tyr Leu Asp Tyr
1 5 10
<210> 203
<211> 12

<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 203
Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr
1 5 10
<210> 204
<211> 3
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 204
Trp Ala Ser
1
<210> 205
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 205
Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Leu Thr
1 5
<210> 206
<211> 121
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 206
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Asp Ala Leu Tyr Gly Gly Tyr Tyr Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 207
<211> 330
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 207
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330
<210> 208
<211> 113
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 208
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30
Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
Tyr Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110
Lys

<210> 209
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 209
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105
<210> 210
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 210
Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp
1 5
<210> 211
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 211
Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr
1 5
<210> 212
<211> 16
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 212
Ala Arg Asp Ala Asn Ser Phe Tyr Ser Ala Ala Ser Ile Phe Asp Tyr
1 5 10 15
<210> 213
<211> 12
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 213

Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr
1 5 10
<210> 214
<211> 3
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 214
Trp Ala Ser
1
<210> 215
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 215
Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Leu Thr
1 5
<210> 216
<211> 123
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 216
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Ala Asn Ser Phe Tyr Ser Ala Ala Ser Ile Phe Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 217
<211> 330
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 217
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330
<210> 218
<211> 113
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 218
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30
Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
Tyr Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110
Lys

<210> 219
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 219
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105
<210> 220
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 220
Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5
<210> 221
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 221
Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala
1 5
<210> 222
<211> 13
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 222
Ala Arg Ser Ser Tyr Gly Trp Ser Tyr Glu Phe Asp Tyr
1 5 10
<210> 223
<211> 6
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 223
Gln Ser Ile Ala Thr Asn
1 5
<210> 224

<211> 3
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 224
Ala Ala Ser
1
<210> 225
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 225
Gln Gln Asn Asp Asp Arg Pro Ile Thr
1 5
<210> 226
<211> 120
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 226
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Ser Tyr Gly Trp Ser Tyr Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 227
<211> 330
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 227
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330
<210> 228
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 228
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ala Thr Asn
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asp Asp Arg Pro Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 229
<211> 107

<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 229
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105
<210> 230
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 230
Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5
<210> 231
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 231
Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala
1 5
<210> 232
<211> 13
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 232
Ala Arg Ser Ser Tyr Gly Trp Ser Tyr Glu Phe Asp Tyr
1 5 10
<210> 233
<211> 6
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 233
Gln Ser Ile Arg Thr Asp
1 5
<210> 234
<211> 3
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 234
Ser Ala Ser

1
<210> 235
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 235
Gln Gln Asn Glu Arg Thr Pro Ile Thr
1 5
<210> 236
<211> 120
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 236
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Ser Tyr Gly Trp Ser Tyr Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 237
<211> 330
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 237
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330
<210> 238
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 238
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Thr Asp
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Glu Arg Thr Pro Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 239
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 239
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105
<210> 240
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 240
Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5
<210> 241
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 241
Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala
1 5
<210> 242
<211> 13
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 242
Ala Arg Ser Ser Tyr Gly Trp Ser Tyr Glu Phe Asp Tyr
1 5 10
<210> 243
<211> 6
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 243
Gln Ser Ile Asn Asn Asp
1 5
<210> 244
<211> 3
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 244
Ala Ala Ser
1
<210> 245
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn

<400> 245
Gln Gln Asn Arg Ala Thr Pro Ile Thr
1 5
<210> 246
<211> 120
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 246
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Ser Tyr Gly Trp Ser Tyr Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 247
<211> 330
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 247
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330
<210> 248
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 248
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Asn Asp
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Arg Ala Thr Pro Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 249
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 249
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105
<210> 250
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 250
Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5
<210> 251
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 251
Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala
1 5
<210> 252
<211> 13
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 252
Ala Arg Asn Thr Phe Gly Trp Ser Gly Glu Leu Asp Tyr
1 5 10
<210> 253
<211> 6
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 253
Gln Ser Ile Ser Asn Arg
1 5
<210> 254
<211> 3
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 254
Ser Ala Ser
1
<210> 255
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 255
Gln Gln Asn His Asp Asn Pro Ile Thr
1 5
<210> 256
<211> 120

<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 256
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asn Thr Phe Gly Trp Ser Gly Glu Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 257
<211> 330
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 257
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330
<210> 258
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 258
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Arg
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn His Asp Asn Pro Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 259
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 259
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105
<210> 260
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 260
Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5
<210> 261
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 261
Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala
1 5
<210> 262
<211> 13
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 262
Ala Arg Ser Ser Tyr Gly Trp Ser Tyr Glu Phe Asp Tyr
1 5 10
<210> 263
<211> 6
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 263
Gln Ser Ile Ala Thr Tyr
1 5
<210> 264
<211> 3
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 264
Ala Ala Ser
1
<210> 265
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 265
Gln Gln Asn His Asn Arg Pro Ile Thr
1 5
<210> 266
<211> 120
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 266
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Ser Tyr Gly Trp Ser Tyr Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 267
<211> 330
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 267
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330
<210> 268
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 268
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ala Thr Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn His Asn Arg Pro Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 269
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 269
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105
<210> 270
<211> 8
<212> PRT

<213> Người tinh khôn
<400> 270
Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5
<210> 271
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 271
Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala
1 5
<210> 272
<211> 13
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 272
Ala Arg His Ser Ile Gly Trp Val Ala Glu Leu Asp Tyr
1 5 10
<210> 273
<211> 6
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 273
Gln Ser Ile Asn Thr Asp
1 5
<210> 274
<211> 3
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 274
Ala Ala Ser
1
<210> 275
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 275
Gln Gln Gly Ala Ser Asp Pro Ile Thr
1 5
<210> 276
<211> 120
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 276
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg His Ser Ile Gly Trp Val Ala Glu Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 277
<211> 330
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 277
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330
<210> 278
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 278
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Thr Asp
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ala Ser Asp Pro Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 279
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 279
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105
<210> 280
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 280
Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5
<210> 281

<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 281
Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala
1 5
<210> 282
<211> 13
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 282
Ala Arg Ser Ser Tyr Gly Trp Ser Tyr Glu Phe Asp Tyr
1 5 10
<210> 283
<211> 6
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 283
Gln Ser Ile Asn Thr Asp
1 5
<210> 284
<211> 3
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 284
Ala Ala Ser
1
<210> 285
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 285
Gln Gln Asn Arg Gly Ser Pro Ile Thr
1 5
<210> 286
<211> 120
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 286
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Ser Tyr Gly Trp Ser Tyr Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 287
<211> 330
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 287
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 288
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 288
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Thr Asp
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Arg Gly Ser Pro Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 289
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 289
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105
<210> 290
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 290
Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5
<210> 291
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 291
Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala

1 5
<210> 292
<211> 13
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 292
Ala Arg His Ser Ile Gly Trp Val Ala Glu Leu Asp Tyr
1 5 10
<210> 293
<211> 6
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 293
Gln Ser Ile Ala Thr Asp
1 5
<210> 294
<211> 3
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 294
Ala Ala Ser
1
<210> 295
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 295
Gln Gln Ala His Trp Tyr Pro Leu Thr
1 5
<210> 296
<211> 120
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 296
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg His Ser Ile Gly Trp Val Ala Glu Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 297

<211> 330
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 297
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330
<210> 298
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 298

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ala Thr Asp
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala His Trp Tyr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 299
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 299
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105
<210> 300
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 300
Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5
<210> 301
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 301
Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala
1 5
<210> 302
<211> 13
<212> PRT
<213> Người tinh khôn

<400> 302
Ala Arg His Ser Ile Gly Trp Val Ala Glu Leu Asp Tyr
1 5 10
<210> 303
<211> 6
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 303
Gln Ser Ile Ala Thr Ser
1 5
<210> 304
<211> 3
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 304
Tyr Ala Ser
1
<210> 305
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 305
Gln Gln Gly Ala Tyr Tyr Pro Leu Thr
1 5
<210> 306
<211> 120
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 306
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg His Ser Ile Gly Trp Val Ala Glu Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 307
<211> 330
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 307
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330
<210> 308
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 308
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ala Thr Ser
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45
Tyr Tyr Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ala Tyr Tyr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 309
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 309
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105
<210> 310
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 310
Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5
<210> 311
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 311
Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala
1 5
<210> 312
<211> 13
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 312
Ala Arg Ser Ser Tyr Gly Trp Ser Tyr Glu Phe Asp Tyr
1 5 10
<210> 313
<211> 6

<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 313
Gln Ser Ile Arg Thr Tyr
1 5
<210> 314
<211> 3
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 314
Ala Ala Ser
1
<210> 315
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 315
Gln Gln Ala Tyr Ser Asn Pro Ile Thr
1 5
<210> 316
<211> 120
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 316
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Ser Tyr Gly Trp Ser Tyr Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 317
<211> 330
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 317
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330
<210> 318
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 318
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Thr Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Tyr Ser Asn Pro Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 319
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 319
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105
<210> 320
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 320
Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5
<210> 321
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 321
Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala
1 5
<210> 322
<211> 13
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 322
Ala Arg Ser Ser Tyr Gly Trp Ser Tyr Glu Phe Asp Tyr
1 5 10
<210> 323
<211> 6
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 323
Gln Ser Ile Asn Thr Asn
1 5

<210> 324
<211> 3
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 324
Ala Ala Ser
1
<210> 325
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 325
Gln Gln Ala Arg Asp Thr Pro Ile Thr
1 5
<210> 326
<211> 120
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 326
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Ser Tyr Gly Trp Ser Tyr Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 327
<211> 330
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 327
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330
<210> 328
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 328
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Thr Asn
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Arg Asp Thr Pro Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 329

<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 329
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105
<210> 330
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 330
Gly Tyr Thr Phe Pro Ser His Thr
1 5
<210> 331
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 331
Ile Tyr Pro Phe Ile Asp Ser Thr
1 5
<210> 332
<211> 11
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 332
Ala Arg Gly Ile Arg Gly Tyr Thr Met Asp Tyr
1 5 10
<210> 333
<211> 10
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 333
Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Leu Ser Phe
1 5 10
<210> 334
<211> 3
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 334

Gly Ala Ser
1
<210> 335
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 335
Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Tyr Thr
1 5
<210> 336
<211> 118
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 336
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Pro Ser His
20 25 30
Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ser Ile Tyr Pro Phe Ile Asp Ser Thr Ile Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Ile Arg Gly Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 337
<211> 330
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 337
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330
<210> 338
<211> 111
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 338
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr
20 25 30
Gly Leu Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro
35 40 45
Arg Arg Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
65 70 75 80
Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
85 90 95
Glu Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 339
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 339
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105
<210> 340
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 340
Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly
1 5
<210> 341
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 341
Ile Asn Pro Tyr Thr Gly Glu Pro
1 5
<210> 342
<211> 12
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 342
Ala Arg Glu Gly Tyr Gly Asn Tyr Ile Phe Pro Tyr
1 5 10
<210> 343
<211> 10
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 343
Glu Ser Val Asp Thr Tyr Ala Asn Ser Leu
1 5 10
<210> 344
<211> 3
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 344
Arg Ala Ser
1
<210> 345
<211> 9
<212> PRT

<213> Người tinh khôn
<400> 345
Gln Gln Thr Asn Glu Asp Pro Arg Thr
1 5
<210> 346
<211> 119
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 346
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Gly Leu Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Pro Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Ile Cys Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Gly Tyr Gly Asn Tyr Ile Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 347
<211> 330
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 347
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330
<210> 348
<211> 111
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 348
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Thr Tyr
20 25 30
Ala Asn Ser Leu Met His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
65 70 75 80
Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Asn
85 90 95
Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 349
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 349
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105
<210> 350
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 350
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Thr
1 5
<210> 351
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 351
Ile Ser Asn Ser Gly Ser Tyr Thr
1 5
<210> 352
<211> 11
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 352
Ala Arg Asp Thr Val Leu Ser Pro Phe Asp Tyr
1 5 10
<210> 353
<211> 5
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 353
Ser Ser Ile Ser Tyr
1 5
<210> 354
<211> 3
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 354
Asp Thr Ser
1
<210> 355
<211> 7
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 355
His Gln Arg Ser Ser Phe Thr
1 5
<210> 356

<211> 118
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 356
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Thr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Thr Ile Ser Asn Ser Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Leu Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Thr Val Leu Ser Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Thr Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 357
<211> 330
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 357
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330
<210> 358
<211> 104
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 358
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15
Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Thr Ser Ser Ile Ser Tyr Met
20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Lys
35 40 45
Asp Thr Ser Glu Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala Glu
65 70 75 80
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Ser Ser Phe Thr Phe Gly
85 90 95
Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100
<210> 359
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 359
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105
<210> 360
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 360
Gly Gly Thr Phe Ser Asn Tyr Trp
1 5
<210> 361
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 361
Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Phe Thr
1 5
<210> 362
<211> 14
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 362
Ala Arg Tyr Tyr Arg Ser Asp Glu Asp Tyr Ser Met Asp Phe
1 5 10
<210> 363
<211> 11
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 363
Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Gly Lys Thr Tyr
1 5 10
<210> 364
<211> 3
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 364
Leu Val Ser
1
<210> 365
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 365
Val Gln Ala Thr His Phe Pro Gln Thr
1 5
<210> 366
<211> 121
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 366
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Glu Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Phe Thr His Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Tyr Tyr Arg Ser Asp Glu Asp Tyr Ser Met Asp Phe Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 367
<211> 330
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 367
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330
<210> 368
<211> 112
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 368
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30
Asn Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Val Gln Ala
85 90 95
Thr His Phe Pro Gln Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 369
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 369
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105
<210> 370
<211> 8

<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 370
Gly Tyr Thr Phe Thr His Tyr Thr
1 5
<210> 371
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 371
Ile Ile Pro Ser Ser Gly Tyr Ser
1 5
<210> 372
<211> 16
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 372
Ala Arg Gly Ala Tyr Asp Asp Tyr Tyr Asp Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10 15
<210> 373
<211> 11
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 373
Gln Thr Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr
1 5 10
<210> 374
<211> 3
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 374
Lys Val Ser
1
<210> 375
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 375
Phe Gln Ala Ser His Val Pro Trp Thr
1 5
<210> 376
<211> 123
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 376
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr His Tyr
20 25 30
Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Tyr Ile Ile Pro Ser Ser Gly Tyr Ser Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Ala Tyr Asp Asp Tyr Tyr Asp Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 377
<211> 330
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 377
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330
<210> 378
<211> 112
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 378
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Thr Ile Val His Ser
20 25 30
Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Ala
85 90 95
Ser His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 379
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 379
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105
<210> 380
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 380
Gly Tyr Asn Ile Lys Asp Thr Tyr
1 5

<210> 381
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 381
Ile Asp Pro Thr His Gly Tyr Val
1 5
<210> 382
<211> 13
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 382
Ala Arg Asp Arg Phe Asp Pro Tyr Trp Phe Leu Asp Val
1 5 10
<210> 383
<211> 10
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 383
Glu Ser Val Glu Tyr Tyr Gly Thr Ser Leu
1 5 10
<210> 384
<211> 3
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 384
Asp Ala Phe
1
<210> 385
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 385
Gln Gln Ser Arg Lys Val Pro Trp Thr
1 5
<210> 386
<211> 120
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 386
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Arg Ile Asp Pro Thr His Gly Tyr Val Ile Tyr Asp Pro Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Arg Asp Arg Phe Asp Pro Tyr Trp Phe Leu Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 387
<211> 330
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 387
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330
<210> 388
<211> 111
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 388
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr
20 25 30
Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro
35 40 45
Gln Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Phe Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
65 70 75 80
Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Arg
85 90 95
Lys Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 389
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 389
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105
<210> 390
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 390
Gly Tyr Ser Ile Ala Ser Asp Tyr Val
1 5
<210> 391
<211> 7
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 391

Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr
1 5
<210> 392
<211> 17
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 392
Ala Arg Ile Thr Thr Val Val Pro Thr Gly Ser Tyr Tyr Gly Val Asp
1 5 10 15
Phe

<210> 393
<211> 5
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 393
Ser Ser Val Asn Phe
1 5
<210> 394
<211> 3
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 394
Asp Thr Ser
1
<210> 395
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 395
Gln Gln Trp Ser Asn Tyr Pro Phe Thr
1 5
<210> 396
<211> 124
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 396
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ala Ser Asp
20 25 30
Tyr Val Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Asn Asn Pro Ser Leu
50 55 60
Asn Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ile Thr Thr Val Val Pro Thr Gly Ser Tyr Tyr Gly Val Asp
100 105 110

Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 397
<211> 330
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 397
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330
<210> 398
<211> 106

<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 398
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15
Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Gly Ser Ser Ser Val Asn Phe Met
20 25 30
Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Lys
35 40 45
Asp Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala Glu
65 70 75 80
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Asn Tyr Pro Phe Thr
85 90 95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 399
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 399
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105
<210> 400
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 400
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp
1 5
<210> 401
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 401
Ile Ile Pro Asn Thr Leu His Thr
1 5
<210> 402

<211> 13
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 402
Ala Arg Leu Asp Gly Asp Tyr Asp Tyr Ala Leu Asp Tyr
1 5 10
<210> 403
<211> 10
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 403
Glu Ser Val Glu Tyr Tyr Gly Thr Ser Phe
1 5 10
<210> 404
<211> 3
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 404
Thr Ala Ser
1
<210> 405
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 405
Gln Gln Ser Arg Lys Val Pro Tyr Thr
1 5
<210> 406
<211> 120
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 406
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Trp Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Tyr Ile Ile Pro Asn Thr Leu His Thr Asp Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Leu Asp Gly Asp Tyr Asp Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 407
<211> 330
<212> PRT

<213> Người tinh khôn
<400> 407
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330
<210> 408
<211> 111
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 408
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr
20 25 30
Gly Thr Ser Phe Met Gln Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Gln Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
65 70 75 80
Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Arg
85 90 95
Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 409
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 409
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105
<210> 410
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 410
Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Ala
1 5
<210> 411
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 411
Ile Ser Ser Gly Gly Ser Asp Thr
1 5
<210> 412
<211> 14
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 412
Ala Arg Pro Thr Tyr Tyr Gly Ile Phe Ser Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10
<210> 413
<211> 5
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 413
Ser Ser Val Ser Tyr
1 5
<210> 414
<211> 3
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 414
Ser Thr Ser
1
<210> 415
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 415
His Gln Trp Arg Thr Tyr Pro Thr
1 5
<210> 416
<211> 121
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 416
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Thr Ile Ser Ser Gly Gly Ser Asp Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Pro Thr Tyr Tyr Gly Ile Phe Ser Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 417
<211> 330
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 417
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330
<210> 418
<211> 105
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 418
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45
Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Trp Arg Thr Tyr Pro Thr Phe
85 90 95
Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 419
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 419
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105
<210> 420
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 420
Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Gly
1 5
<210> 421
<211> 7
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 421
Ile Trp Arg Gly Gly Asn Thr
1 5
<210> 422
<211> 11
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 422
Ala Arg Ser Met Val Ser Tyr Thr Val Asp Tyr
1 5 10
<210> 423
<211> 5
<212> PRT
<213> Người tinh khôn

<400> 423
Ser Ser Val Ser Tyr
1 5
<210> 424
<211> 3
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 424
Asp Thr Ser
1
<210> 425
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 425
Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Pro Thr
1 5
<210> 426
<211> 117
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 426
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30
Gly Val His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Val Ile Trp Arg Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Ser Met Val Ser Tyr Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 427
<211> 330
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 427
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330
<210> 428
<211> 106
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 428
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15
Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Lys
35 40 45
Asp Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala Glu
65 70 75 80
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 429
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 429
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105
<210> 430
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 430
Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Trp
1 5
<210> 431
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 431
Ile Glu Thr Ser Leu Asn Tyr Pro
1 5
<210> 432
<211> 13
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 432
Ala Arg Trp Gly Ile Tyr Gly Asn Pro Trp Phe Ala Tyr
1 5 10
<210> 433
<211> 10
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 433
Glu Ser Val Asp Ser Tyr Val Asn Ser Phe
1 5 10
<210> 434
<211> 3

<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 434
Arg Ala Ser
1
<210> 435
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 435
Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Tyr Thr
1 5
<210> 436
<211> 120
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 436
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ala Ile Glu Thr Ser Leu Asn Tyr Pro Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Trp Gly Ile Tyr Gly Asn Pro Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Arg
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 437
<211> 330
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 437
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330
<210> 438
<211> 111
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 438
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr
20 25 30
Val Asn Ser Phe Val His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
65 70 75 80
Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
85 90 95
Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 439
<211> 107
<212> PRT

<213> Người tinh khôn
<400> 439
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105
<210> 440
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 440
Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly
1 5
<210> 441
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 441
Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Ser
1 5
<210> 442
<211> 12
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 442
Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Ile Tyr Val Ser Ala Tyr
1 5 10
<210> 443
<211> 10
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 443
Glu Ser Val Asp Asn Tyr Ala Asn Ser Phe
1 5 10
<210> 444
<211> 3
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 444
Arg Ala Ser
1

<210> 445
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 445
Gln Gln Ser His Glu Asp Pro Tyr Thr
1 5
<210> 446
<211> 119
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 446
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Gly Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Ser Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Ile Cys Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Ile Tyr Val Ser Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 447
<211> 330
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 447
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330
<210> 448
<211> 111
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 448
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr
20 25 30
Ala Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro
35 40 45
Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
65 70 75 80
Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser His
85 90 95
Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 449
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 449
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105
<210> 450
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 450
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser His Trp
1 5
<210> 451
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 451
Ile Asn Pro Arg Asp Gly Arg Thr
1 5
<210> 452
<211> 16
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 452
Ala Arg Gly Asp Phe His Tyr Gly Asp Tyr Phe Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10 15
<210> 453
<211> 6
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 453
Gln Asn Val His Gly Ala
1 5
<210> 454
<211> 3
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 454
Met Ala Ser
1
<210> 455
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 455

Leu Gln His Trp Asn Tyr Leu Thr
1 5
<210> 456
<211> 123
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 456
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser His
20 25 30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Glu Ile Asn Pro Arg Asp Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Thr Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Asp Phe His Tyr Gly Asp Tyr Phe Trp Tyr Phe Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 457
<211> 330
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 457
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330
<210> 458
<211> 106
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 458
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val His Gly Ala
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Met Ala Ser Asn Arg Pro Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Trp Asn Tyr Leu Thr
85 90 95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 459
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 459
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105
<210> 460
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 460
Gly Tyr Thr Phe Thr His Tyr Trp
1 5
<210> 461
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 461
Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr
1 5
<210> 462
<211> 10
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 462
Ala Arg Arg Asp Tyr Asp Tyr Gly Asp Tyr
1 5 10
<210> 463
<211> 5
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 463
Ser Ser Val Ser His
1 5
<210> 464
<211> 3
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 464
Leu Thr Ser
1
<210> 465
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 465
Gln Gln Tyr Gln Thr Tyr Pro Pro Thr
1 5
<210> 466
<211> 117
<212> PRT

<213> Người tinh khôn
<400> 466
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr His Tyr
20 25 30
Trp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Arg Asp Tyr Asp Tyr Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 467
<211> 330
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 467
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330
<210> 468
<211> 106
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 468
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15
Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser His Met
20 25 30
Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Lys
35 40 45
Leu Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala Glu
65 70 75 80
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Thr Tyr Pro Pro Thr
85 90 95
Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 469
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 469
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105
<210> 470
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 470
Gly Phe Ser Ile Thr Ser Asp Phe Ala
1 5
<210> 471
<211> 7
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 471
Ile Thr Tyr Ser Gly Phe Thr
1 5
<210> 472
<211> 14
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 472
Ala Arg Gln Glu Tyr Gly Asn Tyr Val Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10
<210> 473
<211> 10
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 473
Glu Ser Val Glu Tyr Tyr Gly Thr Ser Leu
1 5 10
<210> 474
<211> 3
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 474
Ala Ala Ser
1
<210> 475
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 475
Gln Gln Ser Arg Lys Val Pro Trp Thr
1 5
<210> 476
<211> 121
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 476
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Ile Thr Ser Asp

20 25 30
Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Tyr Ile Thr Tyr Ser Gly Phe Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60
Glu Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gln Glu Tyr Gly Asn Tyr Val Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 477
<211> 330
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 477
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330
<210> 478
<211> 111
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 478
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr
20 25 30
Gly Thr Ser Leu Leu Gln Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Gln Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
65 70 75 80
Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Arg
85 90 95
Lys Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 479
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 479
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105
<210> 480
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn

<400> 480
Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly Tyr Phe
1 5
<210> 481
<211> 7
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 481
Met Gly Tyr Asp Gly Arg Ile
1 5
<210> 482
<211> 14
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 482
Ala Arg Glu Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Ala Tyr Trp
1 5 10
<210> 483
<211> 6
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 483
Gln Asn Val Asn Thr Asn
1 5
<210> 484
<211> 3
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 484
Ser Ala Ser
1
<210> 485
<211> 120
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 485
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30
Tyr Phe Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Tyr Met Gly Tyr Asp Gly Arg Ile Phe Tyr Ser Pro Ser Leu
50 55 60
Lys Asn Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120
<210> 486
<211> 120
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 486
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30
Tyr Phe Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Tyr Met Gly Tyr Asp Gly Arg Ile Phe Tyr Ser Pro Ser Leu
50 55 60
Lys Asn Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 487
<211> 330
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 487
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330
<210> 488
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 488
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Asn Thr Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Tyr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 489
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 489
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105
<210> 490
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 490
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp
1 5
<210> 491
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 491
Ile Asn Pro Ser Asn Gly Leu Thr
1 5
<210> 492
<211> 15
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 492
Ala Arg Ser Tyr Asp Tyr Asp Gly Asp Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10 15
<210> 493
<211> 11
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 493
Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr
1 5 10
<210> 494
<211> 3
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 494
Lys Val Ser
1
<210> 495
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 495
Phe Gln Ala Ser His Val Pro Trp Thr
1 5
<210> 496
<211> 122
<212> PRT
<213> Người tinh khôn

<400> 496
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Glu Ile Asn Pro Ser Asn Gly Leu Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Arg Asn Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Tyr Asp Tyr Asp Gly Asp Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 497
<211> 330
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 497
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu

225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330
<210> 498
<211> 112
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 498
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Thr Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30
Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Ala
85 90 95
Ser His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 499
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 499
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 500
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 500
Gly Tyr Pro Phe Thr Gly Tyr Phe
1 5
<210> 501
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 501
Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr
1 5
<210> 502
<211> 12
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 502
Ala Arg Trp Thr Phe Asp Gly Leu Phe Met Asp Tyr
1 5 10
<210> 503
<211> 10
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 503
Glu Asn Val Asp Lys Tyr Gly Ile Ser Phe
1 5 10
<210> 504
<211> 3
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 504
Ala Thr Ser
1
<210> 505
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 505
Gln Gln Ser Lys Glu Asp Pro Tyr Thr
1 5
<210> 506
<211> 119
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 506
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Pro Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Phe Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Arg Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Val Tyr Asn Gln Asn Phe
50 55 60
Asn Asp Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Trp Thr Phe Asp Gly Leu Phe Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 507
<211> 330
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 507
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330
<210> 508
<211> 111
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 508
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Val Asp Lys Tyr
20 25 30
Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro
35 40 45
Arg Arg Leu Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
65 70 75 80
Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
85 90 95
Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 509
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 509
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105
<210> 510
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 510

Asp Tyr Ile Phe Ser Ser Tyr Trp
1 5
<210> 511
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 511
Ile Phe Pro Gly Ser Gly Gly Thr
1 5
<210> 512
<211> 15
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 512
Ala Arg Ala Ile Tyr Tyr Asp Tyr Asp Met Tyr Tyr Phe Asp Ser
1 5 10 15
<210> 513
<211> 6
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 513
Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
1 5
<210> 514
<211> 3
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 514
Tyr Thr Ser
1
<210> 515
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 515
Gln His Val Asn Thr Leu Pro Trp Thr
1 5
<210> 516
<211> 122
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 516
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Asp Tyr Ile Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Trp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Glu Ile Phe Pro Gly Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ala Ile Tyr Tyr Asp Tyr Asp Met Tyr Tyr Phe Asp Ser Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 517
<211> 330
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 517
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330
<210> 518
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 518
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Val Asn Thr Leu Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 519
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 519
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105
<210> 520
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 520
Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Thr
1 5
<210> 521
<211> 8
<212> PRT

<213> Người tinh khôn
<400> 521
Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr
1 5
<210> 522
<211> 13
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 522
Ala Arg His Tyr Gly Asn Tyr Asn Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10
<210> 523
<211> 6
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 523
Gln Tyr Val Asn Thr Ala
1 5
<210> 524
<211> 3
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 524
Ser Ala Ser
1
<210> 525
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 525
Gln Gln His Phe Thr Thr Pro Ile Thr
1 5
<210> 526
<211> 120
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 526
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg His Tyr Gly Asn Tyr Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 527
<211> 330
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 527
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330
<210> 528
<211> 107

<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 528
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Tyr Val Asn Thr Ala
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Phe Thr Thr Pro Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 529
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 529
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105
<210> 530
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 530
Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly
1 5
<210> 531
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 531
Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro
1 5
<210> 532

<211> 10
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 532
Ala Arg Asn Tyr Gly Asn Tyr Val Ala Tyr
1 5 10
<210> 533
<211> 6
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 533
Gln Asp Ile Asn Ser Tyr
1 5
<210> 534
<211> 3
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 534
Arg Ala Asn
1
<210> 535
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 535
Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu Thr
1 5
<210> 536
<211> 117
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 536
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Ile Cys Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asn Tyr Gly Asn Tyr Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 537
<211> 330
<212> PRT

<213> Người tinh khôn
<400> 537
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330
<210> 538
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 538
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr
20 25 30
Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45
Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 539
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 539
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105
<210> 540
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 540
Gly Tyr Thr Phe Ser Asn Tyr Trp
1 5
<210> 541
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 541
Ile Leu Pro Gly Ser Gly Asn Val
1 5
<210> 542
<211> 16
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 542
Ala Thr Pro Pro His Tyr Tyr Gly Tyr Asp Tyr Tyr Asp Val Asn Tyr

1 5 10 15
<210> 543
<211> 11
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 543
Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr
1 5 10
<210> 544
<211> 3
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 544
Leu Val Ser
1
<210> 545
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 545
Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Gln Thr
1 5
<210> 546
<211> 123
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 546
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Trp Ile Glu Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Asn Val His Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Thr Pro Pro His Tyr Tyr Gly Tyr Asp Tyr Tyr Asp Val Asn Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 547
<211> 330
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 547
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330
<210> 548
<211> 112
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 548
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30
Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Glu Leu Asp Ser Gly Val Pro

50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly
85 90 95
Thr His Phe Pro Gln Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 549
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 549
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105
<210> 550
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 550
Gly Tyr Val Phe Ser Arg Ser Trp
1 5
<210> 551
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 551
Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr
1 5
<210> 552
<211> 6
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 552
Ala Ala Arg Trp Phe Leu
1 5
<210> 553
<211> 12
<212> PRT
<213> Người tinh khôn

<400> 553
Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asp Gln Lys Ser Tyr
1 5 10
<210> 554
<211> 3
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 554
Gly Ala Ser
1
<210> 555
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 555
Gln Asn Asp His Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5
<210> 556
<211> 113
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 556
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Val Phe Ser Arg Ser
20 25 30
Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Arg Trp Phe Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110
Ser

<210> 557
<211> 330
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 557
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330
<210> 558
<211> 113
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 558
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30
Gly Asp Gln Lys Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp His Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110
Lys

<210> 559
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 559
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105
<210> 560
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 560
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5
<210> 561
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 561
Ile Ser Ser Gly Gly Ser His Thr
1 5
<210> 562
<211> 11
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 562
Ala Arg Arg Gly Asn Leu Tyr Asp Gly Pro Tyr
1 5 10
<210> 563
<211> 5
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 563
Ser Ser Val Ser His
1 5

<210> 564
<211> 3
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 564
Asp Thr Ser
1
<210> 565
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 565
Gln Gln Trp Asn Phe Tyr Pro Phe Thr
1 5
<210> 566
<211> 118
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 566
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Glu Ile Ser Ser Gly Gly Ser His Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
50 55 60
Thr Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Arg Gly Asn Leu Tyr Asp Gly Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 567
<211> 330
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 567
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330
<210> 568
<211> 106
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 568
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser His Met
20 25 30
Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
35 40 45
Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu
65 70 75 80
Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Asn Phe Tyr Pro Phe Thr
85 90 95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 569

<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 569
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105
<210> 570
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 570
Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Val
1 5
<210> 571
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 571
Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr
1 5
<210> 572
<211> 10
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 572
Ala Arg Val Leu Val Ser Val Met Asp Tyr
1 5 10
<210> 573
<211> 5
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 573
Ser Ser Ile Asn Tyr
1 5
<210> 574
<211> 3
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 574

Asp Thr Ser
1
<210> 575
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 575
His Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5
<210> 576
<211> 117
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 576
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Val Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Glu Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Tyr Tyr Tyr Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Val Leu Val Ser Val Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 577
<211> 330
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 577
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330
<210> 578
<211> 106
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 578
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15
Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Asn Tyr Ile
20 25 30
Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Lys
35 40 45
Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala Glu
65 70 75 80
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Trp Thr
85 90 95
Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 579
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 579
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105
<210> 580
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 580
Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr Asn
1 5
<210> 581
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 581
Ile Asn Pro Lys Tyr Asp Ser Thr
1 5
<210> 582
<211> 10
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 582
Ala Ala Asp Gly Ser Ser Ala Met Asp Tyr
1 5 10
<210> 583
<211> 12
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 583
Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly His Gln Lys Asn Tyr
1 5 10
<210> 584
<211> 3
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 584
Gly Ala Ser
1
<210> 585
<211> 9
<212> PRT

<213> Người tinh khôn
<400> 585
Gln Asn Asp His Arg Tyr Pro Leu Thr
1 5
<210> 586
<211> 117
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 586
Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Asn Ile Asp Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Asp Ile Asn Pro Lys Tyr Asp Ser Thr Arg Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Met Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Asp Gly Ser Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 587
<211> 330
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 587
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 588
<211> 113
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 588
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30
Gly His Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95
Asp His Arg Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110
Lys

<210> 589
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 589
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105
<210> 590
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 590
Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr Tyr
1 5
<210> 591
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 591
Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asn Thr
1 5
<210> 592
<211> 10
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 592
Ala Arg Asp Tyr Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
1 5 10
<210> 593
<211> 5
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 593
Ser Ser Val Ile Tyr
1 5
<210> 594
<211> 3
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 594
Ser Thr Ser
1
<210> 595
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 595
Gln Gln Arg Ser Ser Tyr Pro His Thr

1 5
<210> 596
<211> 116
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 596
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asn Thr Ile Tyr Asp Pro Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Tyr Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115
<210> 597
<211> 330
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 597
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330
<210> 598
<211> 106
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 598
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Gly Ser Ser Val Ile Tyr Met
20 25 30
Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ala Pro Lys Leu Leu Ile Lys
35 40 45
Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu
65 70 75 80
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Tyr Pro His Thr
85 90 95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 599
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 599
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105
<210> 600
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 600
Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Trp
1 5
<210> 601
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 601
Ile Tyr Pro Ser His Ser Tyr Thr
1 5
<210> 602
<211> 14
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 602
Ala Arg Gly Gly Tyr Arg Tyr Pro Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10
<210> 603
<211> 6
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 603
Glu Asn Ile Tyr Gly Ala
1 5
<210> 604
<211> 3
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 604
Gly Ala Thr
1
<210> 605
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 605
Gln Asn Val Leu Ser Thr Pro Tyr Thr
1 5
<210> 606
<211> 121
<212> PRT
<213> Người tinh khôn

<400> 606
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Asn Ile Tyr Pro Ser His Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Glu Phe
50 55 60
Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Gly Tyr Arg Tyr Pro Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 607
<211> 330
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 607
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu

225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330
<210> 608
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 608
Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gly Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Gly Ala
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Thr Asn Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Val Leu Ser Thr Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 609
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 609
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 610
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 610
Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Trp
1 5
<210> 611
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 611
Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Thr
1 5
<210> 612
<211> 11
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 612
Ala Arg Asp Gly Gly Ser Val Leu Phe Gly Tyr
1 5 10
<210> 613
<211> 12
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 613
Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Ile Arg Lys Asn Tyr
1 5 10
<210> 614
<211> 3
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 614
Ser Ala Ser
1
<210> 615
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 615
Lys Gln Ser Tyr Asn Leu Tyr Thr
1 5
<210> 616
<211> 118
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 616
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gly Gly Ser Val Leu Phe Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Thr Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 617
<211> 330
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 617
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330
<210> 618
<211> 112
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 618
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30
Gly Ile Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
85 90 95
Ser Tyr Asn Leu Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 619
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 619
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105
<210> 620
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 620

Ala Tyr Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala
1 5
<210> 621
<211> 7
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 621
Ile Thr Tyr Ser Gly Ser Thr
1 5
<210> 622
<211> 6
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 622
Ala Arg Ser Phe Gly Tyr
1 5
<210> 623
<211> 6
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 623
Gln Ser Ile Gly Thr Ser
1 5
<210> 624
<211> 3
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 624
Tyr Ala Ser
1
<210> 625
<211> 7
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 625
Gln Gln Ile Asn Ser Trp Pro
1 5
<210> 626
<211> 113
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 626
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Ala Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30
Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Tyr Ile Thr Tyr Ser Gly Ser Thr Arg Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Phe Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
100 105 110
Ser

<210> 627
<211> 330
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 627
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330
<210> 628
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 628
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Ser
20 25 30
Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ile Asn Ser Trp Pro Thr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 629
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 629
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105
<210> 630
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 630
Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr Tyr
1 5
<210> 631
<211> 8
<212> PRT

<213> Người tinh khôn
<400> 631
Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr
1 5
<210> 632
<211> 10
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 632
Ala Arg Asp Met Gly Ser Ser Tyr Val Tyr
1 5 10
<210> 633
<211> 5
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 633
Ser Ser Val Ile Tyr
1 5
<210> 634
<211> 3
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 634
Ser Thr Ser
1
<210> 635
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 635
Gln Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Phe Thr
1 5
<210> 636
<211> 117
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 636
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Pro Lys Phe
50 55 60
Gln Asp Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Met Gly Ser Ser Tyr Val Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 637
<211> 330
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 637
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330
<210> 638
<211> 106

<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 638
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ile Tyr Met
20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ala Pro Lys Leu Leu Ile Lys
35 40 45
Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu
65 70 75 80
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Phe Thr
85 90 95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 639
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 639
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105
<210> 640
<211> 10
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 640
Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser Gly Met Gly
1 5 10
<210> 641
<211> 7
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 641
Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys
1 5
<210> 642

<211> 13
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 642
Ala Arg Arg Pro Asp Tyr Phe Gly Ser Ser Tyr Val Asp
1 5 10
<210> 643
<211> 10
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 643
Glu Ser Val Asp Thr Tyr Gly Asn Ser Phe
1 5 10
<210> 644
<211> 3
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 644
Leu Ala Ser
1
<210> 645
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 645
Gln Gln Asn Asn Glu Asp Pro Trp Thr
1 5
<210> 646
<211> 121
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 646
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30
Gly Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80
Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Arg Pro Asp Tyr Phe Gly Ser Ser Tyr Val Asp Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 647
<211> 330
<212> PRT

<213> Người tinh khôn
<400> 647
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330
<210> 648
<211> 111
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 648
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Thr Tyr
20 25 30
Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Asp Phe Gly Val Pro Asp
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
65 70 75 80
Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn
85 90 95
Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 649
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 649
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105
<210> 650
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 650
Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala
1 5
<210> 651
<211> 7
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 651
Ile Thr Tyr Ser Gly Ser Thr
1 5
<210> 652
<211> 14
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 652
Ala Arg Ser His Tyr Gly Ser Thr Tyr Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10
<210> 653
<211> 10
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 653
Glu Ser Val Glu Tyr Tyr Gly Thr Ser Leu
1 5 10
<210> 654
<211> 3
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 654
Ala Ala Ser
1
<210> 655
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 655
Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Trp Thr
1 5
<210> 656
<211> 121
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 656
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30
Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Phe Ile Thr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser His Tyr Gly Ser Thr Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 657
<211> 330
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 657
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330
<210> 658
<211> 111
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 658
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr
20 25 30
Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro
35 40 45
Gln Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Asp

50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
65 70 75 80
Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg
85 90 95
Lys Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 659
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 659
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105
<210> 660
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 660
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asp
1 5
<210> 661
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 661
Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Tyr Thr
1 5
<210> 662
<211> 12
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 662
Ala Arg Trp Gly Tyr Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10
<210> 663
<211> 11
<212> PRT
<213> Người tinh khôn

<400> 663
Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr
1 5 10
<210> 664
<211> 3
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 664
Lys Val Ser
1
<210> 665
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 665
Ser Gln Ser Thr His Val Pro Pro Thr
1 5
<210> 666
<211> 119
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 666
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Tyr Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Trp Gly Tyr Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 667
<211> 330
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 667
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330
<210> 668
<211> 112
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 668
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 669
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 669
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105
<210> 670
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 670
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp
1 5
<210> 671
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 671
Ile Asn Pro Ser Thr Gly Tyr Pro
1 5
<210> 672
<211> 15
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 672
Ala Arg Ser Tyr Tyr Asp Tyr Asp Gly Gly Ala Trp Phe Ala Tyr
1 5 10 15
<210> 673
<211> 10
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 673
Glu Ser Val Glu Tyr Tyr Gly Thr Ser Leu
1 5 10
<210> 674
<211> 3

<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 674
Ala Ala Ser
1
<210> 675
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 675
Gln Gln Ser Arg Lys Val Pro Ser Thr
1 5
<210> 676
<211> 122
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 676
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Thr Gly Tyr Pro Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Tyr Tyr Asp Tyr Asp Gly Gly Ala Trp Phe Ala Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 677
<211> 330
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 677
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330
<210> 678
<211> 111
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 678
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr
20 25 30
Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Gln Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
65 70 75 80
Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Arg
85 90 95
Lys Val Pro Ser Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 679
<211> 107
<212> PRT

<213> Người tinh khôn
<400> 679
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105
<210> 680
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 680
Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Ala
1 5
<210> 681
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 681
Ile Asp Thr Tyr Tyr Gly Asn Thr
1 5
<210> 682
<211> 10
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 682
Ala Arg Gly Gly Gly Asp Ala Leu Asp Tyr
1 5 10
<210> 683
<211> 6
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 683
Gln Ser Val Ser Asn Asp
1 5
<210> 684
<211> 3
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 684
Tyr Ala Ser
1

<210> 685
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 685
Gln Gln Gly Tyr Thr Ser Leu Arg Thr
1 5
<210> 686
<211> 117
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 686
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Val Ile Asp Thr Tyr Tyr Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Gly Gly Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 687
<211> 330
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 687
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330
<210> 688
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 688
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp
20 25 30
Val Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Ile Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Thr Ser Leu Arg
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 689
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 689
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105
<210> 690
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 690
Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly Tyr Ser
1 5
<210> 691
<211> 7
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 691
Ile His Tyr Ile Gly Ile Thr
1 5
<210> 692
<211> 13
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 692
Ala Arg Glu Asp Tyr Asp Tyr Asp Gly Val Phe Ala Tyr
1 5 10
<210> 693
<211> 6
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 693
Gln Ser Ile Ser Asn Asn
1 5
<210> 694
<211> 3
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 694
Tyr Ala Ser
1
<210> 695
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 695

Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro His Thr
1 5
<210> 696
<211> 120
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 696
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30
Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Tyr Ile His Tyr Ile Gly Ile Thr Asn Asn Asn Pro Ser Leu
50 55 60
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Asp Tyr Asp Tyr Asp Gly Val Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 697
<211> 330
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 697
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330
<210> 698
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 698
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Asn
20 25 30
Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro His
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 699
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 699
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105
<210> 700
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 700
Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Asp
1 5
<210> 701
<211> 7
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 701
Ile Trp Thr Gly Gly Gly Thr
1 5
<210> 702
<211> 10
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 702
Ala Arg Glu Gly Leu Leu Leu Pro Leu Tyr
1 5 10
<210> 703
<211> 6
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 703
Gln Asn Val Gly Thr Asn
1 5
<210> 704
<211> 3
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 704
Ser Ala Ser
1
<210> 705
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 705
Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5
<210> 706
<211> 116
<212> PRT

<213> Người tinh khôn
<400> 706
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30
Asp Ile Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Val Ile Trp Thr Gly Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Phe Met
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Glu Gly Leu Leu Leu Pro Leu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115
<210> 707
<211> 330
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 707
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330
<210> 708
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 708
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 709
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 709
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105
<210> 710
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 710
Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe Gly
1 5
<210> 711
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 711
Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro
1 5
<210> 712
<211> 15
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 712
Ala Arg Gly Ala Tyr Tyr Tyr Gly Ser Arg Val Trp Phe Ala Tyr
1 5 10 15
<210> 713
<211> 11
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 713
Gln Asn Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr
1 5 10
<210> 714
<211> 3
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 714
Lys Val Ser
1
<210> 715
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 715
Ser Gln Ser Ser His Val Pro Tyr Thr
1 5
<210> 716
<211> 122
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 716
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe

20 25 30
Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Ile Cys Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Ala Tyr Tyr Tyr Gly Ser Arg Val Trp Phe Ala Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 717
<211> 330
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 717
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330
<210> 718
<211> 112
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 718
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Thr Ser Ser Gln Asn Leu Val His Ser
20 25 30
Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95
Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 719
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 719
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105
<210> 720
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn

<400> 720
Gly Phe Ser Leu Thr Ser Ser Gly
1 5
<210> 721
<211> 7
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 721
Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr
1 5
<210> 722
<211> 13
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 722
Ala Arg Glu Asp Tyr Asp Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10
<210> 723
<211> 10
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 723
Glu Ser Val Glu Tyr Tyr Gly Thr Ser Leu
1 5 10
<210> 724
<211> 3
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 724
Ala Ala Ser
1
<210> 725
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 725
Gln Gln Ser Arg Lys Val Pro Trp Thr
1 5
<210> 726
<211> 119
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 726
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Ser
20 25 30
Gly Val His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Ile
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Glu Asp Tyr Asp Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 727
<211> 330
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 727
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330
<210> 728
<211> 111
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 728
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr
20 25 30
Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Gln Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Lys Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
65 70 75 80
Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Arg
85 90 95
Lys Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 729
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 729
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105
<210> 730
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 730
Gly Tyr Thr Phe Ala Asn Phe Trp
1 5
<210> 731
<211> 8

<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 731
Ile Phe Pro Gly Asn Ser Asp Thr
1 5
<210> 732
<211> 12
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 732
Ala Arg Glu Leu Thr Gly Thr Tyr Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10
<210> 733
<211> 5
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 733
Ser Ser Val Ser Tyr
1 5
<210> 734
<211> 3
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 734
Ser Ser Ser
1
<210> 735
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 735
His Gln Trp Ser Gly His Phe Thr
1 5
<210> 736
<211> 119
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 736
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ala Asn Phe
20 25 30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ala Ile Phe Pro Gly Asn Ser Asp Thr Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Leu Thr Gly Thr Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 737
<211> 330
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 737
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330
<210> 738

<211> 105
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 738
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Ser Ala Thr Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
35 40 45
Ser Ser Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu
65 70 75 80
Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Trp Ser Gly His Phe Thr Phe
85 90 95
Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 739
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 739
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105
<210> 740
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 740
Gly Tyr Thr Phe Ala Asn Tyr Leu
1 5
<210> 741
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 741
Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Phe Ile
1 5

<210> 742
<211> 13
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 742
Ala Arg Arg Phe Asp Tyr Gly Gly Tyr Phe Phe Asp Tyr
1 5 10
<210> 743
<211> 11
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 743
Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Ile Tyr
1 5 10
<210> 744
<211> 3
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 744
Lys Val Ser
1
<210> 745
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 745
Phe Gln Gly Ser His Val Pro Trp Thr
1 5
<210> 746
<211> 120
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 746
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ala Asn Tyr
20 25 30
Leu Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Phe Ile Ser Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Arg Phe Asp Tyr Gly Gly Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 747
<211> 330

<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 747
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330
<210> 748
<211> 112
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 748
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30
Asn Gly Asn Ile Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95
Ser His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 749
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 749
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105
<210> 750
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 750
Gly Phe Ser Ile Thr Asn Tyr Asp
1 5
<210> 751
<211> 7
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 751
Ile Trp Thr Gly Gly Gly Thr
1 5
<210> 752
<211> 12
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 752

Ala Arg Asp Arg Ser Pro Tyr Phe Gly Tyr Asp Tyr
1 5 10
<210> 753
<211> 11
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 753
Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr
1 5 10
<210> 754
<211> 3
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 754
Lys Val Ser
1
<210> 755
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 755
Ser Gln Ser Thr His Val Pro Trp Thr
1 5
<210> 756
<211> 118
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 756
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Ile Thr Asn Tyr
20 25 30
Asp Ile Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Val Ile Trp Thr Gly Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Phe Met
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Asp Arg Ser Pro Tyr Phe Gly Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Thr Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 757
<211> 330
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 757
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330
<210> 758
<211> 112
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 758
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95
Thr His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 759
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 759
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105
<210> 760
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 760
Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala
1 5
<210> 761
<211> 7
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 761
Met Met Tyr Ser Gly Ser Ala
1 5
<210> 762
<211> 12
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 762
Ala Arg Phe Asp His Tyr Tyr Gly Arg Phe Asp Tyr
1 5 10
<210> 763
<211> 5
<212> PRT

<213> Người tinh khôn
<400> 763
Ser Ser Val Ser Tyr
1 5
<210> 764
<211> 3
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 764
Glu Ile Ser
1
<210> 765
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 765
Gln Gln Trp Asn Tyr Pro Leu Phe Thr
1 5
<210> 766
<211> 119
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 766
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30
Tyr Ala Trp Thr Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Tyr Met Met Tyr Ser Gly Ser Ala Ser Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Phe Asp His Tyr Tyr Gly Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 767
<211> 330
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 767
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330
<210> 768
<211> 106
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 768
Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile
20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45
Glu Ile Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Asn Tyr Pro Leu Phe Thr

85 90 95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 769
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 769
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105
<210> 770
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 770
Gly Phe Thr Phe Arg Asn Tyr Gly
1 5
<210> 771
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 771
Ile Ile Ser Gly Gly Ser Tyr Thr
1 5
<210> 772
<211> 15
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 772
Ala Arg Ile Tyr Asp His Asp Gly Asp Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10 15
<210> 773
<211> 11
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 773
Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr
1 5 10
<210> 774

<211> 3
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 774
Lys Val Ser
1
<210> 775
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 775
Phe Gln Gly Ser His Val Pro Trp Thr
1 5
<210> 776
<211> 122
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 776
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asn Tyr
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Ile Ser Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ile Tyr Asp His Asp Gly Asp Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 777
<211> 330
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 777
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330
<210> 778
<211> 112
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 778
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30
Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95
Ser His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 779
<211> 107

<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 779
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105
<210> 780
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 780
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asp
1 5
<210> 781
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 781
Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Ser Thr
1 5
<210> 782
<211> 10
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 782
Ala Arg Glu Gly Ile Thr Pro Phe Ala Tyr
1 5 10
<210> 783
<211> 6
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 783
Lys Ser Ile Ser Lys Tyr
1 5
<210> 784
<211> 3
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 784
Ser Gly Ser

1
<210> 785
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 785
Gln Gln His Asn Glu Tyr Pro Trp Thr
1 5
<210> 786
<211> 117
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 786
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Gly Ile Thr Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 787
<211> 330
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 787
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330
<210> 788
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 788
Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Glu Tyr Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 789
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 789
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105
<210> 790
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 790
Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5
<210> 791
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 791
Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala
1 5
<210> 792
<211> 13
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 792
Ala Arg Ser Ser Tyr Gly Trp Ser Tyr Glu Phe Asp Tyr
1 5 10
<210> 793
<211> 6
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 793
Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5
<210> 794
<211> 3
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 794
Ala Ala Ser
1
<210> 795
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn

<400> 795
Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu Thr
1 5
<210> 796
<211> 120
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 796
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Ser Tyr Gly Trp Ser Tyr Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 797
<211> 330
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 797
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330
<210> 798
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 798
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 799
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 799
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105
<210> 800
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 800
Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5
<210> 801
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 801
Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala
1 5
<210> 802
<211> 13
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 802
Ala Arg Ser Thr Val Gly Trp Ser Tyr Glu Phe Asp Tyr
1 5 10
<210> 803
<211> 6
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 803
Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5
<210> 804
<211> 3
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 804
Ala Ala Ser
1
<210> 805
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 805
Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu Thr
1 5
<210> 806
<211> 120

<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 806
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Thr Val Gly Trp Ser Tyr Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 807
<211> 330
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 807
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330
<210> 808
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 808
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 809
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 809
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105
<210> 810
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 810
Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5
<210> 811
<211> 8
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 811
Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala
1 5
<210> 812
<211> 13
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 812
Ala Arg His Val Leu Gly Trp Val Leu Glu Leu Asp Tyr
1 5 10
<210> 813
<211> 6
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 813
Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5
<210> 814
<211> 3
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 814
Ala Ala Ser
1
<210> 815
<211> 9
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 815
Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu Thr
1 5
<210> 816
<211> 120
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 816
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg His Val Leu Gly Trp Val Leu Glu Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 817
<211> 330
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 817
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330
<210> 818
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 818
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 819
<211> 107
<212> PRT
<213> Người tinh khôn
<400> 819
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105