(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) **1-0049239**

(51)[2020.01] **C07K 16/46**; A61P 13/08; C12N 15/62; A61K 39/395; A61P 35/00

(13) **B**

(21) 1-2022-01043
(22) 23/07/2020
(86) PCT/IB2020/056972 23/07/2020
(87) WO 2021/019389 04/02/2021
(30) 62/878,964 26/07/2019 US; 62/910,650 04/10/2019 US; 63/030,445 27/05/2020 US
(45) 25/07/2025 448
(43) 25/07/2022 412A
(73) JANSSEN BIOTECH, INC. (US)
800/850 Ridgeview Drive, Horsham, Pennsylvania 19044, United States of America
(72) GANESAN, Rajkumar (US); LEE, John (US); LUO, Jinquan (US); MCDEVITT, Theresa (US); SHEN, Fei (CN); SONG, Degang (CN); BRITTINGHAM, Raymond (US); VENKATARAMANI, Sathyadevi (US); SINGH, Sanjaya (US); ZHAO, Yonghong (CN); YI, Fang (CN); LA PORTE, Sherry Lynn (US).
(74) Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP)

(54) KHÁNG THỂ KHÁNG HK2/KHÁNG CD3 ĐƯỢC PHÂN LẬP, CHẾ PHẨM DƯỢC BAO GỒM KHÁNG THỂ, VÀ PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT KHÁNG THỂ

(21) 1-2022-01043

(57) Các phương án của sáng chế đề cập đến kháng thể kháng hK2/kháng CD3 được phân lập bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3. Các phương án bổ sung của sáng chế đề cập đến chế phẩm dược bao gồm kháng thể, polynucleotit mã hóa kháng thể, vectơ bao gồm polynucleotit, tế bào chủ bao gồm vectơ, phương pháp sản xuất kháng thể, và bộ kit bao gồm kháng thể.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề xuất các miền liên kết kháng nguyên liên kết protein peptidase liên quan đến kallikrein 2 (hK2) bao gồm các miền liên kết kháng nguyên liên kết hK2, các polynucleotit mã hóa chúng, các vectơ, tế bào chủ, phương pháp tạo và sử dụng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Ung thư tuyến tiền liệt xếp thứ hai trong số các bệnh ung thư thường gặp và xếp thứ sáu trong các nguyên nhân hàng đầu gây tử vong do ung thư ở nam giới, chiếm 14 % (903.500) trong tổng số các ca ung thư mới và chiếm 6 % (258.400) trong tổng số ca tử vong do ung thư ở nam giới trên toàn thế giới. Quá trình phát triển của ung thư tuyến tiền liệt từ khi chẩn đoán đến tử vong được phân loại tốt nhất bằng một loạt các giai đoạn lâm sàng dựa trên mức độ bệnh, tình trạng nội tiết tố, phát hiện có hay không có di căn: bệnh khu trú, tăng kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt (PSA) sau khi xạ trị hoặc phẫu thuật mà không phát hiện di căn, và di căn lâm sàng ở giai đoạn thiến kháng hoặc không thiến kháng. Mặc dù phẫu thuật, xạ trị hay kết hợp cả hai phương pháp này đều có thể chữa được cho bệnh nhân mắc bệnh khu trú, nhưng tỷ lệ tái phát bệnh đáng kể của các bệnh nhân này được minh chứng qua mức tăng PSA, có thể khiến di căn phát triển, đặc biệt là ở nhóm có nguy cơ cao - chuyển tiếp sang giai đoạn gây tử vong của bệnh.

Liệu pháp suy yếu androgen (ADT) là phương pháp điều trị chuẩn với kết quả nhìn chung có thể dự đoán: suy giảm PSA, giai đoạn ổn định khi khối u không lan rộng, tiếp đó là tăng PSA và tái phát triển như bệnh thiến kháng. Trong lịch sử, ADT là chuẩn chăm sóc cho bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt di căn.

Peptidase liên quan đến kallikrein 2 (hK2, HK2) là một enzym giống trypsin có biểu hiện theo định hướng thụ thể androgen (AR) đặc trưng cho ung thư mô tuyến tiền liệt và tuyến tiền liệt. hK2 được hoạt hóa bởi Protease Xuyên màng, Serine 2

(TMPRSS2) và được tiết vào các ống dẫn của tuyến tiền liệt để bắt đầu tầng phân tách semenogelin, chất nền ngoại bào trong quá trình xuất tinh, để tăng cường khả năng di chuyển của tinh trùng. Biểu hiện hK2 bị hạn chế ở ung thư mô tuyến tiền liệt và tuyến tiền liệt, tuy nhiên gần đây người ta đã chứng minh rằng hK2 có thể phát hiện được trong các dòng ung thư vú và các bệnh phẩm chính sau khi hoạt hóa đường AR phù hợp bằng hormone steroid (Bằng sáng chế Hoa Kỳ Số công bố 2018/0326102). Tương tự như PSA, hK2 không có hoạt tính xúc tác được giải phóng ngược dòng vào máu xảy ra khi tổ chức có cấu trúc cao của tuyến tiền liệt bị tổn thương khi phì đại hoặc chuyển dạng ác tính.

Cần có các miền liên kết hK2 thế hệ tiếp theo cho các mục đích điều trị và chẩn đoán.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất protein phân lập chứa miền liên kết kháng nguyên liên kết với peptidase liên quan đến kallikrein 2 (hK2), trong đó miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm:

vùng xác định bổ sung chuỗi nặng (HCDR) 1, HCDR2 và HCDR3 của vùng biến đổi chuỗi nặng (VH) có SỐ ID TRÌNH TỰ: 137 và vùng xác định bổ sung chuỗi nhẹ (LCDR) 1, LCDR2 và LCDR3 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có SỐ ID TRÌNH TỰ: 138; hoặc HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 137 và LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 138; hoặc HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163; hoặc HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 164 và LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 165; hoặc HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 166 và LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 167; hoặc HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 168 và LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 169; hoặc HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 204 và LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 205.

Sáng chế cũng đề xuất miền liên kết kháng nguyên phân lập liên kết với peptidase liên quan đến kallikrein 2 (hK2), trong đó miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng (VH) có SỐ ID TRÌNH TỰ: 75 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có SỐ ID TRÌNH TỰ: 74.

Sáng chế còn đề xuất các miền liên kết kháng nguyên phân lập liên kết đặc hiệu với hK2 bao gồm một số trình tự axit amin của VH và VL nhất định.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với peptidase liên quan đến kallikrein 2 (hK2), trong đó miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm vùng xác định bổ sung chuỗi nặng (HCDR) 1, HCDR2 và HCDR3 của vùng biến đổi chuỗi nặng (VH) có SỐ ID TRÌNH TỰ: 137 và vùng xác định bổ sung chuỗi nhẹ (LCDR) 1, LCDR2 và LCDR3 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có SỐ ID TRÌNH TỰ: 138; hoặc HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 137 và LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 138; hoặc HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163; hoặc HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 164 và LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 165; hoặc HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 166 và LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 167; hoặc HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 168 và LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 169; hoặc HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 204 và LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 205. Trong phương án cụ thể, sáng chế đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với peptidase liên quan đến kallikrein 2 (hK2), trong đó miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm vùng xác định bổ sung chuỗi nặng (HCDR) 1, HCDR2 và HCDR3 của vùng biến đổi chuỗi nặng (VH) có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và vùng xác định bổ sung chuỗi nhẹ (LCDR) 1, LCDR2 và LCDR3 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với peptidase liên quan đến kallikrein 2 (hK2), trong đó miền

liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng (VH) có SỐ ID TRÌNH TỰ: 75 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có SỐ ID TRÌNH TỰ: 74.

Sáng chế còn đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu với hK2 bao gồm một số trình tự axit amin của VH và VL nhất định.

Sáng chế còn đề xuất thụ thể kháng nguyên dạng khảm (CAR) phân lập bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với peptidase liên quan đến kallikrein 2 (hK2).

Sáng chế cũng đề xuất thụ thể kháng nguyên dạng khảm (CAR) phân lập bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với peptidase liên quan đến kallikrein 2 (hK2), trong đó miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm vùng xác định bổ sung chuỗi nặng (HCDR) 1, HCDR2 và HCDR3 của vùng biến đổi chuỗi nặng (VH) có SỐ ID TRÌNH TỰ: 137 và vùng xác định bổ sung chuỗi nhẹ (LCDR) 1, LCDR2 và LCDR3 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có SỐ ID TRÌNH TỰ: 138; hoặc HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 137 và LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 138; hoặc HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163; hoặc HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 164 và LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 165; hoặc HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 166 và LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 167; hoặc HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 168 và LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 169; hoặc HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 204 và LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 205. Trong phương án cụ thể, sáng chế đề xuất thụ thể kháng nguyên dạng khảm (CAR) phân lập bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với peptidase liên quan đến kallikrein 2 (hK2), trong đó miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm vùng xác định bổ sung chuỗi nặng (HCDR) 1, HCDR2 và HCDR3 của vùng biến đổi chuỗi nặng (VH) có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và vùng xác định bổ sung chuỗi nhẹ

Sáng chế cũng đề xuất chế phẩm dược bao gồm protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất chế phẩm dược bao gồm protein đa đặc hiệu phân lập theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất chế phẩm dược bao gồm CAR phân lập bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa miền liên kết kháng nguyên phân lập liên kết với hK2 theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa protein phân lập bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa CAR phân lập bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất vectơ bao gồm polynucleotit theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất tế bào chủ bao gồm polynucleotit hoặc vectơ theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị bệnh ung thư biểu hiện hK2 ở đối tượng, bao gồm sử dụng lượng điều trị hiệu quả của miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2, protein bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2, protein đa đặc hiệu bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2, CAR-T bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2, liên hợp miễn dịch theo sáng chế hoặc chế phẩm dược theo sáng chế đối với đối tượng cần điều trị trong khoảng thời gian đủ để điều trị bệnh ung thư biểu hiện hK2.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp giảm lượng tế bào khối u biểu hiện hK2 ở đối tượng, bao gồm cho đối tượng sử dụng miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2, protein bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2, protein đa đặc

hiệu bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2, CAR-T bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2, liên hợp miễn dịch theo sáng chế hoặc chế phẩm dược theo sáng chế trong khoảng thời gian đủ để giảm lượng tế bào khối u biểu hiện hK2.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp phòng ngừa hình thành bệnh ung thư biểu hiện hK2 ở đối tượng, bao gồm sử dụng miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2, protein bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2, protein đa đặc hiệu bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2, CAR-T bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2, liên hợp miễn dịch theo sáng chế hoặc chế phẩm dược theo sáng chế đối với đối tượng cần điều trị trong một thời gian đủ để phòng ngừa hình thành bệnh ung thư biểu hiện hK2 ở đối tượng.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị tình trạng không phải ung thư ở đối tượng có nguy cơ phát triển tình trạng ung thư biểu hiện hK2, bao gồm sử dụng miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2, protein bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2, protein đa đặc hiệu bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2, CAR-T bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2, liên hợp miễn dịch theo sáng chế hoặc chế phẩm dược theo sáng chế đối với đối tượng cần điều trị để điều trị tình trạng không phải ung thư.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị bệnh ung thư tuyến tiền liệt ở đối tượng, bao gồm sử dụng lượng điều trị hiệu quả của miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2, protein bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2, protein đa đặc hiệu bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2, CAR-T bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2, liên hợp miễn dịch theo sáng chế hoặc chế phẩm dược theo sáng chế đối với đối tượng cần điều trị trong khoảng thời gian đủ để điều trị bệnh ung thư tuyến tiền liệt.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị bệnh ung thư vú ở đối tượng, bao gồm sử dụng lượng điều trị hiệu quả của miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2, protein bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2, protein đa đặc hiệu bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2, CAR-T bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2, liên hợp miễn dịch theo sáng chế hoặc chế phẩm dược

theo sáng chế đối với đối tượng cần điều trị trong khoảng thời gian đủ để điều trị bệnh ung thư vú.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp phát hiện ung thư tuyến tiền liệt hoặc ung thư vú ở đối tượng, bao gồm cho đối tượng sử dụng liên hợp miễn dịch theo sáng chế và phát hiện liên kết giữa liên hợp miễn dịch và hK2, do đó phát hiện được ung thư tuyến tiền liệt hoặc ung thư vú.

Sáng chế cũng đề xuất bộ kit bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2, protein bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2, protein đa đặc hiệu bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2, CAR-T bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2, liên hợp miễn dịch theo sáng chế hoặc chế phẩm dược theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể kháng idiotyp liên kết với miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 theo sáng chế

Sáng chế cũng đề xuất thụ thể kháng nguyên dạng khảm (CAR) bao gồm: miền ngoại bào bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2; miền xuyên màng; và miền phát tín hiệu nội bào tùy ý bao gồm ít nhất một miền đồng kích thích.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Những điều đã đề cập ở phần trên sẽ rõ ràng từ mô tả cụ thể hơn sau đây về các phương án ví dụ, như được minh họa trong các hình vẽ kèm theo. TM: xuyên màng.

HÌNH 1 minh họa sự bắt cặp trình tự các miền VH của mu11B6 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 125), hu11B6 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 5), KL2B357 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 159), KL2B358 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 161), KL2B359 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 139), KL2B360 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 159), HCF3 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 6) và HCG5 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 4).

HÌNH 2 minh họa sự bắt cặp trình tự các miền VL của mu11B6 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 124), hu11B6 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 2), KL2B357 (SỐ ID TRÌNH TỰ:

160), KL2B358 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 140), KL2B359 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 140), KL2B360 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 140), LDC6 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 1) và LCB7 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 3).

HÌNH 3 minh họa các epitope liên kết của các kháng thể hK2 đã chọn được ánh xạ đến trình tự của kháng nguyên hK2. Hình này đề xuất từng trình tự dưới dạng SỐ ID TRÌNH TỰ: 467.

HÌNH 4A và 4B minh họa liên kết của lớp bề mặt của tế bào lai với các tế bào T phôi người. Dòng vô tính UCHT1 được sử dụng làm đối chứng dương (Hình 1B); Lớp kháng thể IgG1 chuột nhắt (mIgG1) được sử dụng làm đối chứng âm.

HÌNH 5 minh họa liên kết giữa các biến thể scFv kháng CD3, biểu hiện ở E. coli và CD3.

HÌNH 6 minh họa sự bắt cặp các vùng VL của CD3B815 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 249), CD3W244 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 250), CD3W245 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 251), CD3W246 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 252), CD3W247 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 253) và CD3W248 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 254).

HÌNH 7 minh họa khối phổ trao đổi hydro-đetơri (HDX-MS) của CD3W245 liên kết với CD3ε ở người (CD3ε:CD3W245) và OKT3 liên kết với CD3ε (CD3ε:OKT). Trình tự axit amin được minh họa đại diện cho các đơn phân 2-93 trong số 105 đơn phân trong miền ECD của CD3ε và tương ứng với các đơn phân 1-91 của CD3ε có SỐ ID TRÌNH TỰ: 340. Gạch dưới đơn cho biết các phân đoạn có mức đetơri giảm từ 10 % - 30 % và gạch dưới kép cho biết các phân đoạn có mức đetơri giảm > 30 % khi có mặt kháng thể, so với chỉ có CD3ε.

HÌNH 8A minh họa cơ chế gây độc tế bào đích trong ống nghiệm của các phân tử đặc hiệu đôi KL2BxCD3 được đo bằng hệ thống hình ảnh incuCyte theo thời gian thực để định lượng tế bào đích bị chết.

HÌNH 8B minh họa cơ chế gây độc tế bào đích trong ống nghiệm của các phân tử đặc hiệu đôi KL2BxCD3 được đo bằng thuốc thử caspase 3/7 huỳnh quang để đo tín hiệu chết theo chương trình của tế bào từ tế bào đích bị chết.

HÌNH 9A minh họa hoạt hóa và tăng sinh tế bào T trong ống nghiệm bởi kháng thể đặc hiệu đôi KLK2xCD3 bằng cách minh họa tần suất tế bào dương tính CD25 ở các liều lượng khác nhau.

HÌNH 9B minh họa hoạt hóa và tăng sinh tế bào T trong ống nghiệm bởi kháng thể đặc hiệu đôi KLK2xCD3 bằng cách minh họa tần suất tế bào đi vào cổng tăng sinh.

HÌNH 10A minh họa giải phóng INF-γ của tế bào T trong ống nghiệm bởi kháng thể đặc hiệu đôi KLK2xCD3.

HÌNH 10B minh họa giải phóng TNF-α của tế bào T trong ống nghiệm bởi kháng thể đặc hiệu đôi KLK2xCD3.

HÌNH 11 minh họa bằng phim hoạt hình về thiết kế thụ thể nhân tạo dạng khảm (CAR) liên kết với hK2. ScFv liên kết với hK2 được nhân bản theo hướng VH-VL hoặc VL-VH trong các CAR khác nhau.

HÌNH 12A và HÌNH 12B minh họa biểu hiện CAR của hK2 trên bề mặt tế bào T. Tế bào T phôi người được sử dụng phương pháp điện di không có mARN (MÔ PHỎNG) hoặc 10 µg mARN biểu hiện CAR hK2 scFv hoặc CAR đối chứng không liên quan. Biểu hiện trên bề mặt CAR 24 giờ sau điện di được đo bằng phương pháp đếm và đo tế bào theo dòng (flow cytometry) sau khi nhuộm với 2 µg/ml protein L biotinyl hóa và PE liên hợp với streptavidin (bảng trên cùng) hoặc 2 µg/ml protein L biotinyl hóa và PE liên hợp với streptavidin (bảng dưới cùng) hoặc hK2 biotinyl hóa (1 µg/ml) và PE liên hợp với streptavidin.

HÌNH 13 minh họa cơ chế gây độc tế bào khối u có hK2 dương tính (VCaP, bảng trên cùng) và âm tính (DU145, bảng dưới cùng) bằng tế bào CAR-T hK2 trong xét nghiệm dựa trên dòng trong 20 giờ với tỷ lệ tế bào thực thi trên tế bào đích (E/T) đã chỉ định. 24 giờ sau chuyển nhiễm tạm thời, các tế bào đích được gắn nhãn bằng thuốc nhuộm huỳnh quang Cell Trace Màu tím (CTV), sau đó được đồng nuôi cấy với các tế bào CAR-T hK2. Mô phỏng tế bào T đóng vai trò đối chứng âm của tế bào thực thi. Phần trăm tiêu diệt được đo bằng tỷ lệ giữa số lượng tế bào đích sống (âm tính với chất nhuộm khả năng sống được) (dương tính CTV) tuyệt đối còn lại trong mẻ đồng nuôi cấy so với số lượng đích sống được nuôi cấy mà không có tế bào CAR-T.

HÌNH 14 minh họa cơ chế gây độc tế bào qua trung gian tế bào CAR-T hK2 theo thời gian thực. Đồ thị chỉ số tế bào (CI) chuẩn hóa đối với tế bào đích VCaP (5E4) được ủ bằng Mô phỏng, 10 µg tế bào CAR LH 11B6 hK2 được điện di với mARN (24 giờ sau chuyển nhiễm) hoặc tế bào CAR-T đối chứng với các tỷ lệ E:T khác nhau trong khoảng 72 giờ. Khi được cấy giống một mình, các tế bào đích bám

vào đĩa và tăng sinh, làm tăng chỉ số CI. Khi các tế bào T được thêm vào các tế bào đích, tế bào CAR hK2 và tế bào CAR-T đối chứng làm trung gian cho quá trình ly giải tế bào VCaP dương tính với hK2 và quá trình CI giảm dần liên tiếp theo tỷ lệ E/T từ 5:1 xuống 0,156:1. Tình trạng giảm giá trị CI sau khi thêm các tế bào thực thi phản ánh tình trạng mất khả năng sống được của các tế bào đích. Trục Y minh họa CI chuẩn hóa do phần mềm RTCA tạo ra và hiển thị theo thời gian thực. Trục X là thời gian nuôi cấy tế bào và thời gian điều trị tính bằng giờ. Giá trị trung bình của CI được vẽ đồ thị ± độ lệch chuẩn.

HÌNH 15 minh họa tình trạng thiếu cơ chế gây độc tế bào qua trung gian tế bào CAR-T hK2 theo thời gian thực của tế bào đích không biểu hiện hK2. Đồ thị chỉ số tế bào (CI) chuẩn hóa đối với tế bào đích DU145 (5E3) được ủ bằng Mô phỏng, 10 µg tế bào CAR LH 11B6 hK2 được điện di với mARN (24 giờ sau chuyển nhiễm) hoặc tế bào CAR-T đối chứng với các tỷ lệ E:T khác nhau trong khoảng 72 giờ. Khi được cấy giống một mình, các tế bào đích bám vào đĩa và tăng sinh, làm tăng chỉ số CI. Khi các tế bào T được thêm vào các tế bào đích, tế bào CAR-T hK2 và tế bào CAR-T đối chứng không làm giảm CI sau khi thêm vào mà không hiển thị hoạt tính ly giải tế bào. Trục Y minh họa CI chuẩn hóa do phần mềm RTCA tạo ra và hiển thị theo thời gian thực. Trục X là thời gian nuôi cấy tế bào và thời gian điều trị tính bằng giờ. Giá trị trung bình của CI được vẽ đồ thị ± độ lệch chuẩn.

HÌNH 16 minh họa quá trình sản sinh interferon-γ (IFN-γ) bởi tế bào CAR-T hK2 được kích thích bởi kháng nguyên. Lớp bề mặt được thu gom từ xét nghiệm tiêu diệt dựa trên xCELLigence trong khoảng 70 giờ đồng nuôi cấy (VCap#5E4, DU145#5E3). Tế bào T đã sửa đổi hK2 CAR_LH và CAR đối chứng tiết ra IFN-γ trong quá trình đồng nuôi cấy với tế bào VCaP biểu hiện hK2, nhưng không phải với tế bào DU145 âm tính với hK2. Nồng độ IFN-γ trung bình ± độ lệch chuẩn (pg/ml) từ các mẫu cấy trùng lặp được minh họa.

HÌNH 17 minh họa biểu hiện cấu trúc CAR hK2 (cấu trúc 1-10) trên tế bào Jurkat bao gồm gen luciferase được định hướng theo vùng khởi động NFAT đáp ứng tín hiệu (tế bào JNL) được tải nạp với các cấu trúc CAR hK2 khác nhau theo minh họa trong Hình. Biểu hiện được xác định bằng hK2 được biotinyl hóa, sau đó là PE liên hợp với streptavidin.

HÌNH 18 minh họa liên kết giữa các cấu trúc CAR1-10 và kháng nguyên tế bào cùng nguồn của nó (hK2 trên các tế bào đích) được phát hiện bằng biểu hiện luciferase trong tế bào JNL khi liên kết. Tế bào JNL được tải nạp với cấu trúc CAR được chỉ định (CAR1-10) và tế bào JNL không tải nạp (UTD) được đồng nuôi cấy với các dòng tế bào đích (tế bào VCaP hoặc DU145) và hoạt tính luciferase được đo dưới dạng cường độ phát quang. Các cấu trúc được coi là đang hoạt động khi cường độ phát quang vượt quá 1,5 lần mức tế bào UTD khi có mặt tế bào biểu hiện kháng nguyên.

HÌNH 19 minh họa biểu hiện hK2 CAR1-10 hoặc 11B6_HL gốc và 11B6_LH trên bề mặt tế bào T. Tế bào T phôi người được tải nạp với vi-rút gây ra các bệnh mãn tính và chết người ổn định nhiệt 11B6 và scFv CAR gốc (đa nhiễm (MOI): 3) và biểu hiện CAR được xác định bằng hK2 được biotinyl hóa (1 µg/ml), sau đó là PE liên hợp với streptavidin 14 ngày sau tải nạp. UTD: đối chứng không tải nạp.

HÌNH 20 minh họa phần trăm ức chế tăng trưởng tế bào khối u của tế bào VCaP dương tính hK2 với tỷ lệ tế bào thực thi:tế bào đích là 1:1 hoặc 0,5:1 bởi tế bào T được tải nạp với CAR1-10 hoặc 11B6_HL gốc hoặc 11B6_LH trong thử nghiệm tiêu diệt IncuCyte theo thời gian thực đánh giá cơ chế gây độc tế bào phụ thuộc vào kháng nguyên. Ức chế tăng trưởng tế bào khối u (%) = (Số tế bào đích sống được ban đầu-Số tế bào đích sống được hiện tại)/Số tế bào sống được ban đầu*100 (%).

HÌNH 21 minh họa phần trăm ức chế tăng trưởng tế bào khối u của tế bào PC3 với tỷ lệ tế bào thực thi:tế bào đích là 1:1 bởi tế bào T được tải nạp với CAR1-10 hoặc 11B6_HL gốc hoặc 11B6_LH trong thử nghiệm tiêu diệt IncuCyte theo thời gian thực đánh giá cơ chế gây độc tế bào phụ thuộc vào kháng nguyên. Ức chế tăng trưởng tế bào khối u (%) = (Số tế bào đích sống được ban đầu-Số tế bào đích sống được hiện tại)/Số tế bào sống được ban đầu*100 (%).

HÌNH 22 minh họa cơ chế giải phóng xytokin bởi tế bào CAR-T hK2. Lớp bề mặt thu được từ quá trình đồng nuôi cấy tế bào CAR-T hK2 qua đêm (khoảng 20 giờ) với tế bào VCaP ở tỷ lệ E/T là 1:1 được phân tích bằng cách sử dụng bộ kit tế bào T nhạy cao của người Milliplex 13 plex (HSTCMAG28SPMX13). Tế bào CAR-T hK2 tiết ra xytokin trong quá trình đồng nuôi cấy với tế bào VCaP biểu hiện hK2, nhưng chỉ tối thiểu trong quá trình đồng nuôi cấy với tế bào T không tải nạp (UTD). Nồng độ xytokin trung bình ± độ lệch chuẩn (pg/ml) từ các mẫu cấy trùng lặp được minh họa.

HÌNH 23 minh họa giải phóng IFN-γ bởi tế bào CAR-T hK2. Lớp bề mặt thu được từ quá trình đồng nuôi cấy tế bào CAR-T hK2 qua đêm (khoảng 20 giờ) với tế bào VCap, DU145 (tế bào 5E4) ở tỷ lệ E/T là 1:1. Tế bào T đã sửa đổi CAR hK2 tiết ra IFN-γ trong quá trình đồng nuôi cấy với tế bào VCaP biểu hiện hK2, nhưng không phải tế bào DU145 âm tính với hK2. Nồng độ IFN-γ trung bình ± độ lệch chuẩn (pg/ml) từ các mẫu cấy trùng lặp được minh họa. Các hạt CD3/28 kích thích tế bào T và chỉ tế bào T được sử dụng tương ứng làm đối chứng dương và âm.

HÌNH 24A và HÌNH 24B minh họa biểu đồ phương pháp đếm và đo tế bào theo dòng của tế bào T không tải nạp gắn nhãn CellTrace màu tím (CTV) (chỉ có tế bào T trong Hình) hoặc CAR-T được tải nạp CAR1-10 sau 5 ngày đồng nuôi cấy với tế bào VCaP hoặc DU145, hoặc sau khi kích thích với hạt CD3/28.

HÌNH 25A và 25B minh họa biểu đồ phương pháp đếm và đo tế bào theo dòng của tế bào T không tải nạp gắn nhãn CellTrace màu tím (CTV) dương tính với CD25 (chỉ có tế bào T trong Hình) hoặc CAR-T được tải nạp CAR1-10 sau 5 ngày đồng nuôi cấy với tế bào VCaP hoặc DU145, hoặc sau khi kích thích với hạt CD3/28.

HÌNH 26 minh họa tế bào CAR-T hK2 tăng sinh mạnh mẽ hơn so với đối chứng dương tính với hạt CD3/28 sau 5 ngày nuôi cấy với tế bào VCaP. Các tế bào T được kiến tạo từ các cấu trúc CAR khác nhau có hoạt tính tăng sinh khác nhau và cho thấy số lượng tế bào CAR+ T khác nhau. Số lượng tế bào CAR+ T dựa trên số lượng tế bào tuyệt đối trung bình +/- SEM từ ba bản sao kỹ thuật.

HÌNH 27 minh họa biểu hiện bề mặt của CAR17 (KL2B413_HL), CAR18 (KL2B413_LH), CAR19 (KL2B359_HL) và CAR20 (HK2B359_LH trên bề mặt của tế bào T phôi. Các con số bên trong mỗi biểu đồ cho biết tỷ lệ phần trăm ô biểu hiện CAR được chỉ định.

HÌNH 28 minh họa biểu hiện bề mặt của CAR17 (KL2B413_HL), CAR18 (KL2B413_LH), CAR19 (KL2B359_HL) và CAR20 (KL2B359_LH) trên tế bào JNL.

HÌNH 29 minh họa các đơn vị ánh sáng tương đối (RLU) do biểu hiện luciferase trong tế bào JNL qua trung gian liên kết CAR-T của xét nghiệm với thụ thể cùng nguồn của nó trên các tế bào đích khác nhau như được chỉ ra trong Hình. Tế bào JNL chứa dòng vô tính CAR được chỉ định và tế bào JNL không tải nạp (UTD) được đồng nuôi cấy với các dòng tế bào đích (tế bào VCaP, LNCaP/hK2, LNCaP, C4-2B, 22Rv1 hoặc DU145) và hoạt tính luciferase được đo dưới dạng cường độ phát quang

(RLU, đơn vị ánh sáng tương đối). KL2B413_HL: CAR17, KL2B413_LH: CAR18, HL2B359_HL: CAR19, KL2B359_LH: CAR20.

HÌNH 30 minh họa phần trăm ức chế tăng trưởng tế bào khối u của tế bào VCaP dương tính với hK2 bằng tế bào CAR-T được tải nạp với CAR17 (B413HL trong Hình), CAR18 (B413LH trong Hình), CAR19 (B359HL trong Hình) và CAR20 (B359LH trong Hình) trong thử nghiệm tiêu diệt IncuCyte theo thời gian thực đánh giá gây độc tế bào phụ thuộc vào kháng nguyên. Ức chế tăng trưởng tế bào khối u (%) = (Số tế bào đích sống được ban đầu-Số tế bào đích sống được hiện tại)/Số tế bào sống được ban đầu*100 (%).

HÌNH 31 minh họa phần trăm ức chế tăng trưởng tế bào khối u của tế bào DU145 âm tính với hK2 bằng tế bào CAR-T được tải nạp với CAR17 (B413HL trong Hình), CAR18 (B413LH trong Hình), CAR19 (B359HL trong Hình) và CAR20 (B359LH trong Hình) trong thử nghiệm tiêu diệt IncuCyte theo thời gian thực đánh giá gây độc tế bào phụ thuộc vào kháng nguyên. Ức chế tăng trưởng tế bào khối u (%) = (Số tế bào đích sống được ban đầu-Số tế bào đích sống được hiện tại)/Số tế bào sống được ban đầu*100 (%).

HÌNH 32 minh họa quá trình sản sinh IFN-γ bởi tế bào CAR-T được tải nạp với CAR17 (KLK2B413HL trong Hình), CAR18 (KLK2B413LH trong Hình), CAR19 (KLK2B359HL trong Hình) và CAR20 (KLK2B359LH trong Hình) hoặc tế bào T không tải nạp (UTD) trong đồng nuôi cấy với tế bào được chỉ ra trong Hình.

HÌNH 33A và HÌNH 33B minh họa quá trình đồng nuôi cấy tế bào CAR-T được tải nạp với CAR17 (B413HL trong Hình), CAR18 (B413LH trong Hình), CAR19 (B359HL trong Hình) và CAR20 (B359LH trong Hình) và tế bào VCap dẫn đến tăng tế bào CD107a+hK2-CAR-T+, cho thấy khả năng hoạt hóa tế bào miễn dịch và phân hủy hạt gây độc tế bào, trong khi đồng nuôi cấy với tế bào DU145 âm tính với hK2 không có tác dụng.

HÌNH 34A và HÌNH 34B minh họa biểu đồ phương pháp đếm và đo tế bào theo dòng của tế bào T không tải nạp gắn nhãn CellTrace màu tím (CTV) (chỉ có tế bào T trong Hình) hoặc tế bào CAR-T được tải nạp với CAR17 (KLB413HL trong Hình), CAR18 (KLB413LH trong Hình), CAR19 (KLB359HL trong Hình) và CAR20 (KLB359LH trong Hình) sau 5 ngày đồng nuôi cấy với tế bào VCAp hoặc DU145. UTD: không tải nạp.

HÌNH 35 minh họa tỷ lệ phần trăm tế bào tăng sinh trong quá trình đồng nuôi cấy tế bào T không tải nạp gắn nhãn CellTrace màu tím (CTV) (chỉ có tế bào T trong Hình) hoặc tế bào CAR-T được tải nạp với CAR17 (KLB413HL trong Hình), CAR18 (KLB413LH trong Hình), CAR19 (KLB359HL trong Hình) và CAR20 (KLB359LH trong Hình) sau 5 ngày đồng nuôi cấy với tế bào VCAP hoặc DU145. UTD: không tải nạp.

HÌNH 36A và HÌNH 36B minh họa biểu đồ phương pháp đếm và đo tế bào theo dòng của tế bào CAR-T CTV+CD25+ được tải nạp với CAR17 (KLB413HL trong Hình), CAR18 (KLB413LH trong Hình), CAR19 (KLB359HL trong Hình) và CAR20 (KLB359LH trong Hình) sau 5 ngày đồng nuôi cấy với tế bào VCaP hoặc DU145.

HÌNH 37 minh họa tỷ lệ phần trăm tế bào T không tải nạp (UTD) biểu hiện CTV hoặc tế bào CAR-T được tải nạp với CAR17 (KLB413HL trong Hình), CAR18 (KLB413LH trong Hình), CAR19 (KLB359HL trong Hình) và CAR20 (KLB359LH trong Hình) sau 5 ngày đồng nuôi cấy với tế bào VCaP hoặc DU145, một mình (chỉ tế bào T) hoặc sau khi kích thích hạt CD2/28.

HÌNH 38A-38F minh họa paratope liên kết của các kháng thể kháng hK2 đã chọn và các kháng thể đặc hiệu đôi chống hK2/CD3 đã chọn. Các trình tự được gạch chân cho biết các vùng CDR và các trình tự được tô sáng cho biết các vùng paratope. HÌNH 38A minh họa các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 219 và 220 theo trình tự xuất hiện. HÌNH 38B minh họa các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 213 và 224 theo trình tự xuất hiện. HÌNH 38C minh họa các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 203 và 215 theo trình tự xuất hiện. HÌNH 38D minh họa các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 468 và 469 theo trình tự xuất hiện. HÌNH 38E minh họa các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 354 và 221 theo trình tự xuất hiện. HÌNH 38F minh họa các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 356 và 222 theo trình tự xuất hiện.

HÌNH 39A minh họa hiệu quả trong cơ thể sống của kháng thể đặc hiệu đôi KLK2xCD3 trong mô hình chuột ghép ngoại lai VCaP và cấu hình xytokin. Ba kháng thể đặc hiệu đôi KLK2xCD3 được thử nghiệm ở 3 mức liều: 5 mg/kg, 1 mg/kg và 0,2 mg/kg. Ức chế tăng trưởng khối u được lập đồ thị dựa trên phép đo thể tích khối u.

HÌNH 39B minh họa hiệu quả trong cơ thể sống của kháng thể đặc hiệu đôi KLK2xCD3 trong mô hình chuột ghép ngoại lai VCaP và cấu hình xytokin. 100 µl

mẫu máu được thu thập từ động vật thông qua chảy máu theo quỹ đạo ngược 6 giờ sau liều đầu tiên. Huyết tương được tách ra khỏi mẫu máu bằng ly tâm tốc độ cao. Một xét nghiệm Luminex đã được thực hiện để định lượng nồng độ IFN- và TNF-α ở các mức liều đặc hiệu đối KLK2 khác nhau.

Mô tả chi tiết sáng chế

Có thể dễ dàng hiểu hơn về các phương pháp được bộc lộ bằng cách tham khảo mô tả chi tiết sau đây cùng với các hình vẽ kèm theo, các hình vẽ này tạo thành một phần của bản công bố sáng chế này. Cần hiểu rằng các phương pháp được công bố không giới hạn ở các phương pháp cụ thể được mô tả và/hoặc được trình bày trong bản mô tả này, và hệ thuật ngữ được sử dụng trong bản mô tả này chỉ nhằm mô tả các phương án cụ thể dưới dạng ví dụ và không có ý giới hạn các phương pháp được yêu cầu bảo hộ.

Tất cả bằng sáng chế, đơn xin cấp bằng sáng chế đã công bố và các tài liệu kỹ thuật được nêu trong bản mô tả này được kết hợp đầy đủ bằng viện dẫn.

Khi trình bày danh sách, trừ khi có quy định khác, cần hiểu rằng mỗi phần tử riêng lẻ của danh sách đó và từng sự kết hợp của danh sách đó là một phương án riêng biệt. Ví dụ: danh sách các phương án được trình bày là "A, B hoặc C" sẽ được hiểu là bao gồm các phương án, "A", "B", "C", "A hoặc B", "A hoặc C", "B hoặc C", hoặc "A, B hoặc C".

Như được sử dụng trong bản mô tả này và các yêu cầu bảo hộ kèm theo, dạng số ít “một” đề cập đến cả số nhiều, trừ khi ngữ cảnh quy định khác một cách rõ ràng. Do đó, ví dụ, “một tế bào” có thể hiểu là bao gồm cả sự kết hợp của hai hoặc nhiều tế bào, v.v.

Các thuật ngữ chuyển tiếp “bao gồm”, “bao gồm chủ yếu là” và “gồm có” nhằm mục đích bao hàm chung ý nghĩa được chấp nhận trong ngôn ngữ sáng chế; đó là, (i) “gồm có” đồng nghĩa với "bao gồm", "chứa” hoặc "có đặc trưng là", có nghĩa bao hàm hoặc mở rộng và không loại trừ các phần tử hoặc các bước phương pháp bổ sung không được nêu; (ii) "bao gồm" loại trừ bất kỳ phần tử, bước hoặc thành phần nào không được xác định trong điểm yêu cầu bảo hộ; và (iii) “chủ yếu bao gồm” giới

hạn phạm vi của điểm yêu cầu bảo hộ ở các chất hoặc các bước xác định "và các chất hoặc bước này không ảnh hưởng đáng kể đến (các) đặc trưng cơ bản và đặc trưng mới" của sáng chế được yêu cầu bảo hộ. Các phương án được mô tả theo cụm từ "gồm có" (hoặc tương đương của nó), cũng đề xuất, như các phương án, những phương án được mô tả độc lập theo nghĩa "bao gồm" và "bao gồm chủ yếu."

"Khoảng" có nghĩa là nằm trong khoảng sai số có thể chấp nhận đối với giá trị cụ thể được xác định bởi người có trình độ bình thường trong ngành, một phần dựa trên phương pháp đo hoặc xác định giá trị, tức là, các giới hạn của hệ thống đo lường. Trừ khi được nêu rõ khác đi trong các ví dụ hoặc ở chỗ khác trong bản mô tả trong ngữ cảnh xét nghiệm, kết quả hoặc phương án cụ thể, "khoảng" có nghĩa là nằm trong một độ lệch chuẩn trong thực hành trong ngành, hoặc khoảng lên đến 5 %, tùy giá trị nào lớn hơn.

"Hoạt hóa" hoặc "kích thích" hoặc "được hoạt hóa" hoặc "được kích thích" dùng để chỉ kích thích thay đổi trạng thái sinh học của tế bào dẫn đến biểu hiện dấu ấn hoạt hóa, sản sinh xytokin, tăng sinh hoặc trung gian gây độc tế bào của tế bào đích. Tế bào có thể được hoạt hóa bởi các tín hiệu kích thích chính. Các tín hiệu đồng kích thích có thể khuếch đại cường độ tín hiệu chính và ngăn chặn quá trình tiêu diệt tế bào sau kích thích ban đầu dẫn đến trạng thái hoạt hóa bền hơn, do đó khả năng gây độc tế bào cao hơn. "Tín hiệu đồng kích thích" dùng để chỉ tín hiệu kết hợp với tín hiệu chính, chẳng hạn như thất TCR/CD3, dẫn đến tăng sinh tế bào T và/hoặc tế bào NK và/hoặc điều tiết tăng hoặc điều tiết giảm các phân tử chính.

"Giàn giáo thay thế" dùng để chỉ khung protein đơn chuỗi chứa lõi có cấu trúc liên kết với các miền biến đổi có khả năng dung nạp cấu hình cao. Các miền biến đổi có thể dung nạp biến thể được đưa vào mà không ảnh hưởng đến sự toàn vẹn của giàn giáo, và do đó các miền biến đổi có thể được kiến tạo và lựa chọn để liên kết với kháng nguyên đặc hiệu.

"Gây độc tế bào phụ thuộc kháng thể", "gây độc tế bào qua trung gian tế bào phụ thuộc kháng thể" hay "ADCC" dùng để chỉ cơ chế khiến cho tế bào bị tiêu diệt, phụ thuộc vào sự tương tác của tế bào đích được phủ kháng thể với tế bào thực thi có hoạt tính làm ly giải, như tế bào sát thủ tự nhiên (NK), bạch cầu đơn nhân, đại thực

bào và bạch cầu trung tính qua thụ thể gamma Fc (FcγR) được biểu hiện trên tế bào thực thi.

"Sự thực bào phụ thuộc kháng thể" hay "ADCP" dùng để chỉ cơ chế loại bỏ tế bào đích phủ kháng thể bằng cách nội thức hóa bằng tế bào thực bào, như đại thực bào hay tế bào tua.

"Kháng nguyên" dùng để chỉ bất kỳ phân tử nào (ví dụ: protein, peptit, polysaccharide, glycoprotein, glycolipid, axit nucleic, các phần của chúng hoặc tổ hợp của chúng) có khả năng được liên kết bởi miền liên kết kháng nguyên hoặc thụ thể tế bào T có khả năng làm trung gian đáp ứng miễn dịch. Ví dụ về đáp ứng miễn dịch bao gồm sản sinh kháng thể và hoạt hóa tế bào miễn dịch, chẳng hạn như tế bào T, tế bào B hoặc tế bào NK. Kháng nguyên có thể được biểu hiện bằng gen, được tổng hợp hoặc tinh chế từ các mẫu sinh học như mẫu mô, mẫu khối u, tế bào hoặc chất lỏng với các thành phần sinh học khác, sinh vật, tiểu đơn vị của protein/kháng nguyên, toàn bộ tế bào bị tiêu diệt hoặc bất hoạt hoặc dung dịch thủy phân.

"Mảnh gắn kháng nguyên" hoặc "miền liên kết kháng nguyên" dùng để chỉ một phần protein liên kết với kháng nguyên. Mảnh gắn kháng nguyên có thể là các polypeptit tổng hợp, có thể thu được bằng enzym hoặc được kiến tạo về mặt di truyền và bao gồm các phần của globulin miễn dịch liên kết với kháng nguyên như các mảnh VH, VL, VH và VL, Fab, Fab', $F(ab')_2$, Fd và Fv, kháng thể miền (dAb) bao gồm một miền VH hoặc một miền VL, miền IgNAR biến đổi cá mập, miền VH được camel hóa, miền VHH, đơn vị nhận biết tối thiểu bao gồm đơn phân axit amin mô phỏng CDR của kháng thể, như các phần FR3-CDR3-FR4, HCDR1, HCDR2, và/hoặc HCDR3 và LCDR1, LCDR2 và/hoặc LCDR3, giàn giáo thay thế liên kết kháng nguyên và protein đa đặc hiệu bao gồm các mảnh gắn kháng nguyên. Các mảnh gắn kháng nguyên (như VH và VL) có thể được liên kết với nhau qua cầu nối tổng hợp để tạo các loại cấu hình kháng thể đơn khác nhau trong đó các miền VH/VL có thể ghép cặp trong phân tử, hoặc giữa các phân tử trong các trường hợp khi các miền VH và VL được biểu hiện bằng các đơn chuỗi riêng biệt, để tạo miền liên kết kháng nguyên đơn trị, như Fv đơn chuỗi (scFv) hoặc diabody (kháng thể đặc hiệu đôi tái tổ hợp). Các mảnh gắn kháng nguyên cũng có thể được liên hợp với các kháng thể khác, protein, các mảnh gắn kháng nguyên hoặc các giàn giáo thay thế có thể là đơn đặc hiệu hoặc đa đặc hiệu để kiến tạo các protein đặc hiệu đôi và đa đặc hiệu.

"Các kháng thể" có nghĩa rộng và bao gồm các phân tử globulin miễn dịch bao gồm kháng thể đơn dòng bao gồm kháng thể đơn dòng chuột, người, nhân hóa và hỗn hợp, các mảnh gắn kháng nguyên, các kháng thể đa đặc hiệu như đặc hiệu đôi, đặc hiệu tam, đặc hiệu tứ, các kháng thể dạng đime, dạng tetrame hoặc đa phân, kháng thể đơn chuỗi, kháng thể miền và cấu hình cải biến khác bất kỳ của phân tử globulin miễn dịch bao gồm điểm gắn kháng nguyên có tính đặc hiệu yêu cầu. "Các phân tử kháng thể có đầy đủ chiều dài" bao gồm hai chuỗi nặng (HC) và hai chuỗi nhẹ (LC) được kết nối với nhau bằng liên kết đisulfua cũng như các dạng đa phân của nó (ví dụ IgM). Mỗi chuỗi nặng bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng (VH) và vùng hằng định chuỗi nặng (bao gồm các miền CH1, vùng bản lề, CH2 và CH3). Mỗi chuỗi nhẹ bao gồm vùng biến đổi chuỗi nhẹ (VL) và vùng hằng định chuỗi nhẹ (CL). Các vùng VH và VL có thể còn được chia nhỏ thành các vùng siêu biến, được gọi là vùng xác định bổ sung (CDR), được đặt rải rác với các vùng khung (FR). Mỗi VH và VL bao gồm ba CDR và bốn đoạn FR, được sắp xếp từ đầu amino đến đầu carboxy theo thứ tự sau: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 và FR4. Các globulin miễn dịch có thể được phân thành 5 lớp chính, là IgA, IgD, IgE, IgG và IgM, tùy vào trình tự axit amin của miền hằng định chuỗi nặng. IgA và IgG còn được phân lớp nhỏ hơn, là các lớp kháng thể IgA1, IgA2, IgG1, IgG2, IgG3 và IgG4. Chuỗi nhẹ của kháng thể từ loài động vật có xương sống bất kỳ có thể được phân thành một hoặc hai loại có sự khác biệt rõ ràng, được gọi là kappa (κ) và lambda (λ), dựa trên trình tự axit amin của các miền hằng định của chúng.

"Đặc hiệu đôi" ("bispecific") chỉ phân tử (như kháng thể) liên kết đặc hiệu với hai kháng nguyên khác nhau hoặc hai epitope khác nhau trong cùng một kháng nguyên. Phân tử đặc hiệu đôi có thể có phản ứng chéo với các kháng nguyên liên quan khác, ví dụ với cùng kháng nguyên từ các loài khác (đồng đẳng), như người hoặc khỉ, ví dụ, khỉ đuôi dài *Macaca fascicularis* (khỉ), tinh tinh thường *Pan troglodytes* hoặc có thể liên kết với epitope dùng chung giữa hai hoặc nhiều kháng nguyên khác biệt.

"Kháng thể kháng hK2/kháng CD3 đặc hiệu đôi", "kháng thể hk2/CD3", "kháng thể hk2xCD3", "protein kháng hK2/kháng CD3" và loại tương tự dùng để chỉ kháng thể liên kết với hk2 và CD3 và bao gồm ít nhất một miền liên kết đặc hiệu với hK2 và ít nhất một miền liên kết đặc hiệu với CD3. Miền liên kết đặc hiệu với hK2 và

CD3 thông thường là các cặp V_H/V_L. Kháng thể đặc hiệu đôi kháng hk2×CD3 có thể là đơn trị trong liên kết của nó với hk2 hoặc CD3.

"Ung thư" dùng để chỉ một nhóm bệnh khác nhau trên diện rộng được đặc trưng bởi tăng trưởng tế bào bất thường không kiểm soát trong cơ thể. Sự phân chia và tăng trưởng tế bào không được điều hòa dẫn đến hình thành khối u ác tính xâm lấn các mô lân cận và cũng có thể di căn đến các bộ phận xa trong cơ thể thông qua hệ bạch huyết hoặc đường máu. "Ung thư" hoặc "mô ung thư" có thể bao gồm khối u.

"Thụ thể kháng nguyên dạng khảm" (CAR) theo cách sử dụng trong tài liệu này được định nghĩa là thụ thể bề mặt tế bào bao gồm miền liên kết đích ngoại bào, miền xuyên màng và miền phát tín hiệu nội bào, tất cả đều ở dạng kết hợp không được tìm thấy cùng nhau một cách tự nhiên trên một protein duy nhất. Điều này bao gồm các thụ thể trong đó miền ngoại bào và miền phát tín hiệu nội bào không được tìm thấy cùng nhau một cách tự nhiên trên một protein thụ thể duy nhất. CAR được thiết kế chủ yếu để sử dụng với tế bào lympho như tế bào T và tế bào tiêu diệt tự nhiên (NK).

"Gây độc tế bào phụ thuộc bổ thể" hay "CDC" chỉ cơ chế khiến cho tế bào bị tiêu diệt trong đó miền thực thi Fc của protein liên kết đích liên kết và hoạt hóa thành phần bổ thể C1q, đến lượt mình thành phần này cũng hoạt hóa hệ bổ thể dẫn đến việc tế bào đích bị tiêu diệt. Sự hoạt hóa bổ thể cũng có thể dẫn đến sự tích tụ các thành phần bổ thể trên bề mặt tế bào đích hỗ trợ cho cơ chế CDC bằng cách gắn kết các thụ thể bổ thể (ví dụ CR3) lên các bạch cầu.

"Các vùng xác định bổ sung" (CDR) là các vùng kháng thể liên kết với kháng nguyên. Có ba CDR trong VH (HCDR1, HCDR2, HCDR3) và ba CDR trong VL (LCDR1, LCDR2, LCDR3). CDR có thể được xác định bằng nhiều thuật ngữ khác nhau như Kabat (Wu và cộng sự (1970) J Exp Med 132: 211-50; Kabat và cộng sự, Sequences of Proteins of Immunological Interest (Trình tự protein có lợi ích miễn dịch), Tái bản lần 5. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1991), Chothia (Chothia và cộng sự (1987) J Mol Biol 196: 901-17), IMGT (Lefranc và cộng sự (2003) Dev Comp Immunol (Tạp chí Miễn dịch học so sánh và thực nghiệm) 27: 55-77) và AbM (Martin và Thornton J Bmol Biol 263: 800-15, 1996). Sự tương ứng giữa các thuật ngữ khác nhau và việc đánh số vùng biến đổi được mô tả (xem ví dụ Lefranc và cộng sự (2003) Dev Comp Immunol (Tạp chí Miễn dịch học so sánh và thực nghiệm) 27: 55-77; Honegger và Pluckthun, J Mol Biol (2001)

309:657-70; Cơ sở dữ liệu International ImMunoGeneTics (IMGT); Các tài nguyên trên web, http://www_imgt_org). Các chương trình có sẵn như abYsis của UCL Business PLC có thể được sử dụng để mô tả CDR. Thuật ngữ "CDR", "HCDR1", "HCDR2", "HCDR3", "LCDR1", "LCDR2" và "LCDR3" bao gồm các CDR được định nghĩa theo phương pháp bất kỳ được mô tả supra (trên đây), Kabat, Chothia, IMGT hoặc AbM, trừ khi được thông báo khác trong bản mô tả.

"CD3" đề cập đến kháng nguyên được biểu hiện trên tế bào T như một phần của phức hợp thụ thể tế bào T đa phân tử (TCR) và bao gồm homodimer (có hai cấu phần protein giống nhau) hoặc heterodimer (có hai cấu phần protein khác nhau) được hình thành từ sự kết hợp của hai hoặc bốn chuỗi thụ thể: Epsilon CD3, delta CD3, zeta CD3 và gamma CD3. Epsilon CD3 của người bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 442. Tất cả protein, polypeptit và đoạn protein trong tài liệu này có thể hiểu là phiên bản protein, polypeptit hoặc đoạn protein tương ứng của người trừ khi được nêu rõ là từ loài không phải là người. Do đó, "CD3" có nghĩa là CD3 của người trừ khi được nêu rõ là từ loài không phải người, ví dụ như "CD3 của chuột" hoặc "CD3 của khỉ", v.v.

Trong toàn bộ sáng chế, "đặc hiệu với CD3" hoặc "liên kết đặc hiệu với CD3" hoặc "kháng thể kháng CD3" đề cập đến các kháng thể liên kết đặc hiệu với polypeptit epsilon CD3 (SỐ ID TRÌNH TỰ:442), bao gồm các kháng thể liên kết đặc hiệu với miền ngoại bào epsilon CD3 (ECD) (SỐ ID TRÌNH TỰ:443). Epsilon CD3, cùng với CD3-gamma, -delta và -zeta, và đồng đime thụ thể tế bào T alpha/beta và gamma/delta, tạo thành phức hợp CD3 thụ thể tế bào T. Phức hợp này đóng vai trò quan trọng trong việc ghép nối nhận dạng kháng nguyên với một số đường truyền tín hiệu. Phức hợp CD3 làm trung gian cho việc truyền tín hiệu, dẫn đến việc hoạt hóa tế bào T và tăng sinh. CD3 cần cho đáp ứng miễn dịch.

SỐ ID TRÌNH TỰ: 442 (epsilon CD3 người)
MQSGTHWRVLGLCLLSVGVWGQDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQY
PGSEILWQHNDKNIGGDEDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKP
EDANFYLYLRARVCENCMEMDVMSVATIVIVDICITGGLLLLVYYWSKNRKA
KAKPVTRGAGAGGRQRGQNKERPPPVPNPDYEPIRKGQRDLYSGLNQRRI

SỐ ID TRÌNH TỰ: 443 (Miền ngoại bào epsilon CD3 người)
DGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGDEDDKNIG
SDEDHLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVCENCMEMD

"Giảm", "thấp hơn", "bớt đi", "giảm đi" hoặc "giảm bớt" thường đề cập đến khả năng của phân tử thử nghiệm làm trung gian cho đáp ứng giảm (*tức là* hiệu ứng ngược dòng) khi so sánh với đáp ứng qua trung gian của đối chứng hoặc chất mang. Ví dụ về đáp ứng là mở rộng tế bào T, hoạt hóa tế bào T hoặc tiêu diệt tế bào khối u qua trung gian của tế bào T hoặc liên kết protein với kháng nguyên hoặc thụ thể của nó, liên kết tăng cường với Fcγ hoặc các chức năng của tế bào thực thi Fc tăng cường, chẳng hạn như ADCC, CDC và/hoặc ADCP tăng cường. Tình trạng giảm có thể khác biệt có ý nghĩa thống kê trong đáp ứng đo được giữa phân tử thử nghiệm và đối chứng (hoặc chất mang) hoặc giảm đáp ứng đo được, chẳng hạn như giảm khoảng 1,1, 1,2, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20 hoặc 30 lần hoặc nhiều hơn, chẳng hạn như 500, 600, 700, 800, 900 hoặc 1000 lần hoặc nhiều hơn (bao gồm tất cả các số nguyên và dấu thập phân ở giữa và trên 1, ví dụ: 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, v.v.).

"Biệt hóa" đề cập đến một phương pháp làm giảm hiệu lực hoặc tăng sinh của tế bào hoặc chuyển tế bào sang trạng thái hạn chế phát triển hơn.

"Mã hóa" đề cập đến đặc tính cố hữu của các trình tự cụ thể của các nucleotit trong polynucleotit, như gen, cADN hoặc mARN, dùng làm khuôn mẫu để tổng hợp các polyme và đại phân tử khác trong các quá trình sinh học có trình tự xác định của các nucleotit (ví dụ: rARN, tARN và mARN) hoặc trình tự xác định của các axit amin và các đặc tính sinh học thu được từ đó. Do đó, gen, cADN, hoặc ARN, mã hóa protein nếu phiên mã và dịch mã của mARN tương ứng với gen đó tạo ra protein trong tế bào hoặc hệ thống sinh học khác. Cả sợi mã hóa, trình tự nucleotit giống với trình tự mARN và sợi không mã hóa, được sử dụng làm khuôn mẫu để phiên mã gen hoặc cADN, có thể được gọi là mã hóa protein hoặc sản phẩm khác của gen đó hoặc cADN.

"Tăng cường", "khởi động", "tăng", "mở rộng" hoặc "cải thiện" thường đề cập đến khả năng của phân tử thử nghiệm làm trung gian đáp ứng lớn hơn (*tức là* hiệu ứng ngược dòng) khi so sánh với đáp ứng qua trung gian của đối chứng hoặc chất

mang. Ví dụ về đáp ứng là mở rộng tế bào T, hoạt hóa tế bào T hoặc tiêu diệt tế bào khối u qua trung gian của tế bào T hoặc liên kết protein với kháng nguyên hoặc thụ thể của nó, liên kết tăng cường với Fcγ hoặc các chức năng của tế bào thực thi Fc tăng cường, chẳng hạn như ADCC, CDC và/hoặc ADCP tăng cường. Tình trạng tăng cường có thể khác biệt có ý nghĩa thống kê trong đáp ứng đo được giữa phân tử thử nghiệm và đối chứng (hoặc chất mang) hoặc tăng đáp ứng đo được, chẳng hạn như tăng khoảng 1,1, 1,2, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20 hoặc 30 lần hoặc nhiều hơn, chẳng hạn như 500, 600, 700, 800, 900 hoặc 1000 lần hoặc nhiều hơn (bao gồm tất cả các số nguyên và dấu thập phân ở giữa và trên 1, ví dụ: 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, v.v.).

Thuật ngữ "epitope" chỉ phần kháng nguyên mà kháng thể liên kết đặc hiệu với nó. Epitope bao gồm các nhóm có bề mặt hoạt tính hóa học (như phân cực, không phân cực hoặc kỵ nước) của các gốc như axit amin hoặc các mạch bên polysacarit và có thể có các đặc điểm cấu trúc ba chiều đặc hiệu, cũng như các đặc điểm điện tích đặc hiệu. Epitope có thể được cấu tạo từ các axit amin liền kề và/hoặc không liền kề tạo thành đơn vị cấu hình không gian. Đối với epitope không liền kề, axit amin từ các phần khác nhau của trình tự tuyến tính của kháng nguyên sẽ tiến tới gần nhau trong không gian 3 chiều bằng cách gập phân tử protein. "Epitope" kháng thể tùy thuộc vào phương pháp được sử dụng để nhận dạng epitope.

"Mở rộng" dùng để chỉ kết quả của quá trình phân chia tế bào và tiêu diệt tế bào.

"Biểu hiện" và "sự biểu hiện" dùng để chỉ quá trình phiên mã và dịch mã phổ biến xảy ra trong tế bào hoặc *trong ống nghiệm*. Do đó, sản phẩm biểu hiện, *ví dụ*: protein được biểu hiện bằng tế bào hoặc *trong ống nghiệm* và có thể là protein nội bào, ngoại bào hoặc xuyên màng.

"Vectơ biểu hiện" chỉ vectơ có thể được sử dụng trong hệ sinh học hoặc trong hệ sinh học tái tạo để định hướng dịch mã polypeptit được mã hóa bằng trình tự polynucleotit có mặt trong vectơ biểu hiện.

"dAb" hoặc "đoạn dAb" dùng để chỉ đoạn kháng thể bao gồm miền VH (Ward và cộng sự, Nature 341:544 546 (1989)).

"Fab" hoặc "đoạn Fab" dùng để chỉ đoạn kháng thể bao gồm các miền VH, CH1, VL và CL.

"$F(ab')_2$" hoặc "đoạn $F(ab')_2$" dùng để chỉ đoạn kháng thể chứa hai đoạn Fab được nối với nhau bằng cầu nối disulfua trong vùng bản lề.

"Fd" hoặc "đoạn Fd" dùng để chỉ đoạn kháng thể bao gồm các miền VH và CH1.

"Fv" hoặc "đoạn Fv" dùng để chỉ đoạn kháng thể bao gồm miền VH và vùng VL từ một nhánh kháng thể duy nhất. Các đoạn Fv thiếu các vùng hằng định của Fab (CH1 và CL). VH và VL trong các đoạn Fv được gắn với nhau bằng tương tác không cộng hóa trị.

Polypeptit "Fc" "của Fc đime dùng để chỉ một trong hai polypeptit tạo thành miền Fc đime. Ví dụ: polypeptit Fc của IgG FC đime bao gồm trình tự miền hằng định IgG CH2 và IgG CH3).

"Kháng thể có đầy đủ chiều dài" bao gồm hai chuỗi nặng (HC) và hai chuỗi nhẹ (LC) được kết nối với nhau bằng liên kết đisulfua cũng như các dạng đa phân của nó (ví dụ: IgM). Mỗi chuỗi nặng bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng (VH) và miền hằng định chuỗi nặng, miền hằng định chuỗi nặng này bao gồm các miền phụ CH1, bản lề, CH2 và CH3. Mỗi chuỗi nhẹ bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) và miền hằng định chuỗi nhẹ (CL). VH và VL có thể còn được chia nhỏ thành các vùng siêu biến, được gọi là các vùng xác định bổ sung (CDR), được đặt rải rác với các vùng khung (FR). Mỗi VH và VL bao gồm ba CDR và bốn đoạn FR, được sắp xếp từ đầu amino đến đầu carboxy theo thứ tự sau: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 và FR4.

"Biến đổi gen" dùng để chỉ đưa gen, trình tự ADN hoặc ARN "lạ" (*tức là* ngoại lai hoặc ngoại bào) vào tế bào chủ, để tế bào chủ biểu hiện gen hoặc trình tự đã đưa vào nhằm sản sinh chất mong muốn, điển hình là protein hoặc enzym được mã hóa bởi gen hoặc trình tự đã đưa vào. Gen hoặc trình tự đã đưa vào cũng có thể được gọi là gen hoặc trình tự "nhân bản" hoặc "lạ", có thể bao gồm trình tự điều hòa hoặc kiểm soát được liên kết hoạt động với polynucleotit mã hóa cho thụ thể kháng nguyên dạng khảm, chẳng hạn như bắt đầu, dừng, khởi động, phát tín hiệu, tiết, hoặc các trình tự khác được sử dụng bởi bộ máy di truyền của tế bào. Gen hoặc trình tự có thể bao gồm các trình tự không có chức năng hoặc trình tự không có chức năng đã biết. Tế bào chủ nhận và biểu hiện ADN hoặc ARN được đưa vào đã được "kiến tạo về mặt di truyền". ADN hoặc ARN được đưa vào tế bào chủ có thể có nguồn gốc từ bất kỳ

nguồn nào, bao gồm các tế bào cùng giống hoặc loài với tế bào chủ hoặc từ một giống hoặc loài khác.

"Khác loại" chỉ hai hoặc nhiều polynucleotit hoặc hai hay nhiều polypeptit không có cùng mối quan hệ với nhau trong tự nhiên.

"Polynucleotit khác loại" chỉ polynucleotit không có trong tự nhiên mã hóa hai hoặc nhiều neoantigen như được mô tả trong tài liệu này.

"Polypeptit khác loại" chỉ polypeptit không có trong tự nhiên bao gồm hai hoặc nhiều polypeptit neoantigen như được mô tả trong tài liệu này.

"Tế bào chủ" dùng để chỉ bất kỳ tế bào nào có chứa axit nucleic khác loại. Ví dụ về axit nucleic khác loại là vectơ (*ví dụ*: vectơ biểu hiện).

"Kháng thể người" đề cập đến kháng thể được tối ưu hóa để có đáp ứng miễn dịch tối thiểu khi cho đối tượng là người sử dụng. Vùng biến đổi của kháng thể người có nguồn gốc từ trình tự globulin miễn dịch người. Nếu kháng thể chứa vùng hằng định hoặc một phần của vùng hằng định, vùng hằng định cũng có nguồn gốc từ các trình tự globulin miễn dịch dòng mầm người. Kháng thể người bao gồm các vùng biến đổi trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ là các trình tự "có nguồn gốc" là người nếu các vùng biến đổi của kháng thể được thu từ hệ thống sử dụng globulin miễn dịch dòng mầm của người hoặc các gen globulin miễn dịch được tái cấu trúc. Các hệ thống ví dụ này là các thư viện gen globulin miễn dịch người biểu hiện trên thực khuẩn, và các động vật biến đổi gen không phải là người như chuột hoặc chuột nhắt mang lôcut globulin miễn dịch người như được mô tả trong tài liệu này. "Kháng thể người" thường có các khác biệt về axit amin khi so sánh với globulin miễn dịch được biểu hiện trên người do sự khác biệt giữa hệ thống được sử dụng để thu kháng thể và lôcut globulin miễn dịch người, do đưa các đột biến soma xảy ra tự nhiên, các thay thế có chủ ý vào khung hoặc CDR hoặc cả hai. Thông thường, "kháng thể người" có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất ở mức khoảng 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % hoặc 99 % với trình tự axit amin được mã hóa bởi gen globulin miễn dịch dòng mầm người hoặc gen globulin miễn dịch được tái cấu trúc. Trong một số trường hợp, "kháng thể người" có thể bao gồm các trình tự khung liên ứng có nguồn gốc từ các phân tích trình tự khung của người, ví dụ như được mô tả trong Knappik và cộng sự, (2000) J Mol Biol (Tạp chí Sinh học phân tử) 296:57-86, hoặc HCDR3 tổng hợp được hợp nhất vào thư viện gen

globulin miễn dịch người biểu hiện trên thực khuẩn, ví dụ như được mô tả trong Shi và cộng sự, (2010) J Mol Biol (Tạp chí Sinh học phân tử) 397:385-96 và trong Bằng sáng chế quốc tế. Số công bố WO2009/085462. Kháng thể mà trong đó ít nhất một CDR có nguồn gốc từ các loài không phải người không bao gồm trong định nghĩa về "kháng thể người".

"Kháng thể nhân hóa" đề cập đến kháng thể trong đó ít nhất một CDR có nguồn gốc từ các loài không phải người và ít nhất một khung có nguồn gốc từ các trình tự globulin miễn dịch người. Kháng thể nhân hóa có thể bao gồm các thay thế trong khung cho nên khung có thể không phải là bản sao chính xác của các trình tự globulin miễn dịch người hoặc trình tự gen dòng mầm (germline) globulin miễn dịch người được biểu hiện.

"Kết hợp với" nghĩa là cho đối tượng sử dụng hai hoặc nhiều thuốc điều trị trong một hỗn hợp, sử dụng đồng thời theo từng chất hoặc lần lượt theo từng chất theo thứ tự bất kỳ.

"Miền tín hiệu nội bào" hoặc "miền tín hiệu bào chất" dùng để chỉ phần nội bào của phân tử. Nó là phần chức năng của protein hoạt động bằng cách phát thông tin trong tế bào để điều chỉnh hoạt động của tế bào thông qua các đường phát tín hiệu xác định bằng cách tạo ra thông tin thứ hai hoặc hoạt động như các tế bào thực thi bằng cách phản hồi thông tin này. Miền phát tín hiệu nội bào tạo ra tín hiệu thúc đẩy chức năng thực thi miễn dịch của tế bào chứa CAR, ví dụ, tế bào CAR-T.

"Được phân lập" chỉ quần thể phân tử đồng nhất (chẳng hạn như polynucleotit hoặc polypeptit tổng hợp), về cơ bản đã được tách ra và/hoặc được tinh chế khỏi các thành phần khác của hệ thống mà phân tử được tạo ra, ví dụ như tế bào tái tổ hợp cũng như protein đã trải qua ít nhất một bước tinh chế hoặc phân lập. "Được phân lập" chỉ phân tử hoàn toàn không chứa vật liệu tế bào và/hoặc hóa chất và bao gồm các phân tử được phân lập đến độ tinh khiết cao hơn, như 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % hoặc 100 % độ tinh khiết.

"Peptidase liên quan đến kallikrein 2" hay "hK2" dùng để chỉ một loại protein đã biết còn được gọi là kallikrein-2, kallikrein dạng hạt 2, hay hK2. hK2 được tạo ra như một protein sơ tiền và bị phân tách trong quá trình phân giải protein để tạo ra protease hoạt động. Tất cả các thể đồng dạng và biến thể hK2 được bao gồm trong

"hK2". Trình tự axit amin của các thể đồng dạng khác nhau có thể truy xuất được từ số truy cập GenBank NP_005542.1, NP_001002231.1 và NP_001243009. Trình tự axit amin của hK2 đầy đủ chiều dài được trình bày theo SỐ ID TRÌNH TỰ: 62. Trình tự bao gồm peptit tín hiệu (đơn phân 1-18) và vùng pro-peptit (đơn phân 19-24).

SỐ ID TRÌNH TỰ: 62

MWDLVLSIALSVGCTGAVPLIQSRIVGGWECEKHSQPWQVAVYSHGWAHCG

GVLVHPQWVLTAAHCLKKNSQVWLGRHNLFEPEDTGQRVPVSHSFPHPLYN

MSLLKHQSLRPDEDSSHDLMLLRLSEPAKITDVVKVLGLPTQEPALGTTCYAS

GWGSIEPEEFLRPRSLQCVSLHLLSNDMCARAYSEKVTEFMLCAGLWTGGKD

TCGGDSGGPLVCNGVLQGITSWGPEPCALPEKPAVYTKVVHYRKWIKDTIAA

NP

"Điều hòa" dùng để chỉ khả năng tăng hoặc giảm khả năng của phân tử thử nghiệm làm trung gian đáp ứng tăng hoặc giảm (*tức là* hiệu ứng ngược dòng/đứng sau) khi so sánh với đáp ứng qua trung gian của đối chứng hoặc chất mang.

"Kháng thể đơn dòng" chỉ kháng thể thu được từ quần thể các phân tử kháng thể về cơ bản là đồng nhất, nghĩa là các kháng thể riêng lẻ bao gồm quần thể giống hệt nhau ngoại trừ những thay đổi phổ biến có thể xảy ra, chẳng hạn như sự loại bỏ lysin đầu C ra khỏi chuỗi nặng kháng thể hoặc sự điều hòa sau dịch mã, chẳng hạn như khử amit hoặc isome hóa axit amin, oxy hóa methionin hoặc khử amit glutamin hoặc asparagin. Kháng thể đơn dòng thường liên kết với một epitope kháng nguyên. Kháng thể đơn dòng đặc hiệu đôi liên kết với hai epitope kháng nguyên khác nhau. Kháng thể đơn dòng có thể có glycosyl hóa không đồng nhất trong nhóm kháng thể. Kháng thể đơn dòng có thể mang tính đơn đặc hiệu hoặc đa hiệu như đặc hiệu đôi, đơn trị, lưỡng trị hoặc đa trị.

"Đa đặc hiệu" ("multispecific") chỉ phân tử như kháng thể liên kết đặc hiệu với hai hoặc nhiều kháng nguyên khác nhau hoặc hai hoặc nhiều epitope khác nhau trong cùng một kháng nguyên. Phân tử đa đặc hiệu có thể có phản ứng chéo với các kháng nguyên liên quan khác, ví dụ với cùng kháng nguyên từ các loài khác (đồng

đẳng), như người hoặc khỉ, ví dụ: khỉ đuôi dài *Macaca fascicularis* (khỉ đuôi dài) hoặc tinh tinh thường *Pan troglodytes* (tinh tinh) hoặc có thể liên kết với epitope dùng chung giữa hai hoặc nhiều kháng nguyên khác biệt.

"Tế bào tiêu diệt tự nhiên" và "tế bào NK" được sử dụng thay thế cho nhau và đồng nghĩa trong tài liệu này. Tế bào NK dùng để chỉ tế bào lympho biệt hóa có kiểu hình $CD16^+$ $CD56^+$ và/hoặc $CD57^+$ TCR^-. Tế bào NK có đặc trưng là khả năng liên kết và tiêu diệt tế bào không biểu hiện được kháng nguyên MHC/HLA "tự thân" bằng cách kích hoạt enzym tiêu hủy tế bào đặc hiệu, khả năng tiêu diệt tế bào khối u hoặc tế bào mắc bệnh khác biểu hiện phối tử đối với thụ thể kích hoạt NK, và khả năng phóng thích phân tử protein được gọi là cytokin kích thích hoặc ức chế đáp ứng miễn dịch.

"Liên kết hoạt động" và các cụm từ tương tự, khi được sử dụng để chỉ axit nucleic hoặc axit amin, dùng để chỉ liên kết hoạt động của trình tự axit nucleic hoặc trình tự axit amin tương ứng, được đặt trong mối quan hệ chức năng với nhau. Ví dụ: các yếu tố vùng khởi động, vùng tăng cường được liên kết hoạt động, khung đọc mở, UTR 5' và 3', cũng như trình tự vùng kết thúc dẫn đến sự sản sinh chính xác phân tử axit nucleic (ví dụ: ARN) và để sản sinh polypeptit trong một số trường hợp (nghĩa là biểu hiện của khung đọc mở). Peptit được liên kết hoạt động dùng để chỉ peptit, trong đó các miền chức năng của peptit được đặt xa nhau với khoảng cách thích hợp để truyền chức năng dự kiến của từng miền.

Thuật ngữ "paratope" dùng để chỉ khu vực hoặc vùng của phân tử kháng thể có liên quan đến liên kết của kháng nguyên và bao gồm các đơn phân tương tác với một kháng nguyên. Paratope có thể được cấu tạo từ các axit amin liên tục và/hoặc không liên tục tạo thành đơn vị cấu hình không gian. Paratope cho một kháng thể nhất định có thể được định nghĩa và mô tả đặc trưng ở các mức độ chi tiết khác nhau bằng nhiều phương pháp thực nghiệm và tính toán khác nhau. Các phương pháp thực nghiệm bao gồm khối phổ trao đổi hydro/đetơri (HX-MS). Định nghĩa của paratope sẽ thay đổi khác nhau tùy thuộc vào phương pháp ánh xạ sử dụng.

"Kết hợp dược phẩm" dùng để chỉ kết hợp hai hoặc nhiều thành phần hoạt tính được sử dụng cùng nhau hoặc riêng biệt.

"Chế phẩm dược" dùng để chỉ chế phẩm là kết quả của việc kết hợp thành phần hoạt tính và chất mang dược dụng.

"Chất mang dược dụng" hoặc "tá dược" dùng để chỉ thành phần trong chế phẩm dược, ngoài thành phần hoạt tính, không độc hại đối với đối tượng. Ví dụ về chất mang dược dụng là dung dịch đệm, chất ổn định hoặc chất bảo quản.

"Polynucleotit" hoặc "axit nucleic" dùng để chỉ phân tử tổng hợp bao gồm chuỗi nucleotit liên kết cộng hóa trị bởi bộ khung đường-phosphat hoặc hóa học cộng hóa trị tương đương khác. cADN là ví dụ tiêu biểu của polynucleotit. Polynucleotit có thể là phân tử ADN hoặc ARN.

"Ngăn chặn", "ngăn ngừa", hoặc "phòng ngừa" bệnh hoặc chứng rối loạn nghĩa là ngăn chặn tình trạng rối loạn xảy ra ở đối tượng.

"Tăng sinh" dùng để chỉ tình trạng tăng phân chia tế bào, phân chia đối xứng hoặc không đối xứng của tế bào.

"Vùng khởi động" dùng để chỉ trình tự tối thiểu cần thiết để khởi đầu phiên mã. Vùng khởi động cũng có thể bao gồm các yếu tố tăng cường hoặc ức chế tương ứng để tăng cường hoặc ngăn chặn phiên mã.

"Protein" hoặc "polypeptit" được sử dụng thay thế cho nhau trong tài liệu này và dùng để chỉ phân tử bao gồm một hay nhiều polypeptit mà mỗi polypeptit bao gồm ít nhất hai đơn phân axit amin được liên kết bằng liên kết peptit. Protein có thể là đơn phân, hoặc có thể là phức hợp protein của hai hoặc nhiều tiểu đơn vị, các tiểu đơn vị giống nhau hoặc khác biệt. Các polypeptit nhỏ có ít hơn 50 axit amin có thể được gọi là "peptit". Protein có thể là protein dung hợp khác loại, glycoprotein hoặc một protein được sửa đổi theo biến đổi sau dịch mã như phosphoryl hóa, acetyl hóa, myristoyl hóa, palmitoyl hóa, glycosyl hóa, oxy hóa, formyl hóa, amid hóa, citrulline hóa, polyglutamyl hóa, ADP-ribosyl hóa, pegyl hóa hoặc biotinyl hóa. Protein có thể được biểu hiện tái tổ hợp.

"Tái tổ hợp" chỉ polynucleotit, polypeptit, vectơ, vi rút và các đại phân tử khác được điều chế, biểu hiện, tạo ra hoặc phân lập bằng các phương tiện tái tổ hợp.

"Yếu tố điều hòa" dùng để chỉ bất kỳ yếu tố di truyền nào hoạt hóa cis hoặc trans kiểm soát một số khía cạnh biểu hiện trình tự axit nucleic.

"Tái phát" dùng để chỉ sự quay trở lại của bệnh hoặc các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh sau một thời gian cải thiện khi đã được điều trị trước bằng một liệu pháp.

"Khó chữa" dùng để chỉ bệnh không đáp ứng với điều trị. Bệnh khó chữa có thể kháng lại phương pháp điều trị trước hoặc khi bắt đầu điều trị, hoặc bệnh khó chữa có thể kháng thuốc trong quá trình điều trị.

"Fv chuỗi đơn" hay "scFv" dùng để chỉ protein dung hợp bao gồm ít nhất một đoạn kháng thể chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ (VL) và ít nhất một đoạn kháng thể chứa vùng biến đổi chuỗi nặng (VH), trong đó VL và VH được liên kết liền kề thông qua cầu nối polypeptit và có khả năng được biểu hiện dưới dạng polypeptit chuỗi đơn. Trừ khi được chỉ định, như được sử dụng trong tài liệu này, scFv có thể có vùng biến đổi VL và VH theo một trong hai thứ tự, ví dụ, đối với đầu cuối N và đầu cuối C của polypeptit, scFv có thể bao gồm VL-cầu nối-VH hoặc có thể bao gồm VH-cầu nối-VL.

Các đoạn "$(scFv)_2$" hoặc "scFv kép" hoặc "bis-scFv" dùng để chỉ protein dung hợp bao gồm hai vùng biến đổi chuỗi nhẹ (VL) và hai vùng biến đổi chuỗi nặng (VH), trong đó hai vùng VL và hai vùng VH các vùng được liên kết liền kề thông qua cầu nối polypeptit và có khả năng được biểu hiện dưới dạng polypeptit chuỗi đơn. Hai vùng VL và hai vùng VH được dung hợp bằng cầu nối peptit tạo thành phân tử lưỡng trị VL_A-cầu nối-VH_A-cầu nối-VL_B-cầu nối-VH_B để tạo thành hai vị trí liên kết, có khả năng liên kết đồng thời hai kháng nguyên hoặc epitope khác nhau.

"Liên kết đặc hiệu", "liên kết một cách đặc hiệu" hoặc "liên kết" chỉ phân tử protein liên kết với kháng nguyên hoặc epitope bên trong kháng nguyên bằng ái lực lớn hơn ái lực cho các kháng nguyên khác. Thông thường, phân tử protein liên kết với kháng nguyên hoặc epitope bên trong kháng nguyên bằng hằng số cân bằng phân ly (K_D) với khoảng $1x10^{-7}$ M hoặc nhỏ hơn, ví dụ khoảng $5x10^{-8}$ M hoặc nhỏ hơn, khoảng $1x10^{-8}$ M hoặc nhỏ hơn, khoảng $1x10^{-9}$ M hoặc nhỏ hơn, khoảng $1x10^{-10}$ M hoặc nhỏ hơn, khoảng $1x10^{-11}$ M hoặc nhỏ hơn, hay khoảng $1x10^{-12}$ M hoặc nhỏ hơn, thông thường với K_D nhỏ hơn ít nhất 100 lần so với K_D của nó khi liên kết với kháng nguyên không đặc hiệu (ví dụ: BSA, casein). Trong ngữ cảnh các neoantigen tuyến tiền liệt được mô tả trong tài liệu này, "liên kết đặc hiệu" chỉ sự liên kết của phân tử protein với neoantigen tuyến tiền liệt mà không cần liên kết có thể phát hiện với protein kiểu dại mà neoantigen là biến thể của nó.

"Đối tượng" bao gồm động vật bất kỳ là người hoặc không phải người. "Động vật không phải là người" bao gồm tất cả động vật có xương sống, *ví dụ*, động vật có vú và động vật không có vú, như động vật linh trưởng không phải con người, cừu, chó,

mèo, ngựa, bò, gà, lưỡng cư, bò sát, v.v. Thuật ngữ "đối tượng" và "bệnh nhân" có thể được sử dụng thay thế cho nhau trong tài liệu này.

"Tế bào T" và "Tế bào lympho T" có thể thay thế cho nhau và được sử dụng đồng nghĩa trong tài liệu này. Tế bào T bao gồm tế bào tuyến ức, tế bào lympho T non, tế bào T trí nhớ, tế bào lympho T chưa trưởng thành, tế bào lympho T trưởng thành, tế bào lympho T nghỉ hoặc tế bào lympho T hoạt hóa. Tế bào T có thể là tế bào T trợ giúp (Th), ví dụ như tế bào T trợ giúp 1 (Th1) hoặc tế bào T trợ giúp 2 (Th2). Tế bào T có thể là tế bào T trợ giúp (HTL; Tế bào $CD4^+$ T) tế bào $CD4^+$ T, tế bào T gây độc tế bào (CTL; Tế bào T $CD8^+$), khối u thâm nhiễm tế bào T gây độc tế bào (TIL; tế bào T $CD8^+$), tế bào T $CD4^+CD8^+$ hoặc bất kỳ tập hợp con của tế bào T nào khác. Đồng thời bao gồm là "tế bào NKT", dùng để chỉ quần thể tế bào T chuyên biệt biểu hiện thụ thể tế bào T αβ bán bất biến, nhưng cũng biểu hiện nhiều chỉ thị phân tử thường được liên kết với tế bào NK, chẳng hạn như NK1.1. Tế bào NKT bao gồm $NK1.1^+$ và $NK1.1^-$, cũng như các tế bào $CD4^+$, $CD4^-$, $CD8^+$ và $CD8^-$. TCR trên tế bào NKT là độc nhất ở chỗ nó nhận ra các kháng nguyên glycolipid được trình bày bởi CD Id phân tử giống MHC I. Tế bào NKT có thể có tác dụng bảo vệ hoặc có hại do khả năng sản xuất xytokin thúc đẩy quá trình viêm hoặc dung nạp miễn dịch. Đồng thời bao gồm là "tế bào T gamma-delta (tế bào T γδ)", chỉ quần thể chuyên biệt mà tập hợp con các tế bào T nhỏ sở hữu TCR khác biệt trên bề mặt của chúng và không giống như phần lớn các tế bào T mà trong đó, TCR bao gồm hai chuỗi glycoprotein được ký hiệu là chuỗi α- và β-TCR, TCR trong tế bào T γδ được tạo thành từ chuỗi γ và chuỗi δ. Tế bào T γδ có thể có vai trò trong việc giám sát miễn dịch và điều hòa miễn dịch và được xem là nguồn IL-17 quan trọng cũng như tạo ra đáp ứng tế bào T gây độc tế bào $CD8^+$ mạnh mẽ. Cũng bao gồm "tế bào T điều hòa" hoặc "Treg" đề cập đến các tế bào T ngăn chặn phản ứng miễn dịch bất thường hoặc quá mức và đóng vai trò trong khả năng dung nạp miễn dịch. Treg là điển hình là tế bào $CD4^+$T có yếu tố phiên mã Foxp3 dương và cũng có thể bao gồm tế bào T điều hòa có yếu tố phiên mã Foxp3 âm là tế bào $CD4^+$T sản xuất IL-10.

"Lượng điều trị hữu hiệu" hoặc "lượng hiệu quả", được sử dụng thay thế cho nhau trong tài liệu này, chỉ lượng có hiệu quả, với các liều lượng và trong các khoảng thời gian cần thiết, để đạt được hiệu quả điều trị mong muốn. Lượng điều trị hữu hiệu có thể khác nhau tùy theo các yếu tố như tình trạng bệnh, giới tính, độ tuổi và cân nặng

của cá thể bệnh nhân, và khả năng của thuốc điều trị hoặc các thuốc điều trị kết hợp để mang lại đáp ứng mong muốn ở cá thể bệnh nhân. Các ví dụ về chỉ báo của thuốc điều trị hoặc các thuốc điều trị kết hợp hữu hiệu bao gồm, ví dụ, sức khoẻ của bệnh nhân được cải thiện, giảm gánh nặng khối u, kìm hãm hoặc làm chậm lại sự tăng trưởng khối u, và/hoặc không di căn tế bào ung thư tới các vị trí khác trong cơ thể.

"Tải nạp" dùng để chỉ đưa axit nucleic lạ vào tế bào bằng vectơ vi-rút.

"Điều trị" hoặc "phương pháp điều trị" bệnh hoặc chứng rối loạn như ung thư đề cập đến việc hoàn thành một hoặc nhiều điều sau: giảm mức độ nghiêm trọng và/hoặc thời gian của chứng rối loạn, ức chế tình trạng xấu đi của các triệu chứng đặc trưng của chứng rối loạn đang được điều trị đó, hạn chế hoặc ngăn ngừa sự tái phát của chứng rối loạn ở những đối tượng đã từng mắc chứng rối loạn, hoặc hạn chế/ngăn chặn triệu chứng tái phát ở những đối tượng đã từng có triệu chứng rối loạn đó.

"Tế bào khối u" hoặc "tế bào ung thư" dùng để chỉ tế bào bị ung thư, tiền ung thư hoặc tế bào bị biến đổi, cả *trong cơ thể sống* và *ngoài cơ thể sống*, hoặc trong mẻ nuôi cấy mô, có các thay đổi về kiểu hình tự phát hoặc do bị cảm ứng. Các thay đổi này không nhất thiết liên quan đến việc hấp thu vật liệu di truyền mới. Mặc dù sự biến đổi có thể phát sinh từ việc nhiễm vi rút gây biến đổi, sự hợp nhất axit nucleic bộ gen mới, sự hấp thu axit nucleic ngoại sinh hoặc sự biến đổi này có thể phát sinh một cách tự phát hoặc sau khi tiếp xúc với chất sinh ung thư, từ đó làm đột biến gen nội sinh. Sự biến đổi/ung thư được thể hiện bằng cách thay đổi hình thái, làm cho tế bào không chết, kiểm soát tăng trưởng bất thường, sự hình thành ổ bệnh, sự tăng sinh, ác tính, sự biến đổi các mức dấu ấn đặc hiệu khối u, sự xâm lấn, sự tăng trưởng khối u ở các động vật chủ phù hợp như chuột thí nghiệm bị ức chế hệ miễn dịch, *trong ống nghiệm, trong cơ thể sống*, và *ngoài cơ thể sống*.

"Biến thể", "đột biến" hoặc "được thay đổi" chỉ polypeptit hoặc polynucleotit khác với polypeptit tham chiếu hoặc polynucleotit tham chiếu bởi một hoặc nhiều biến đổi, ví dụ như một hay nhiều thay thế, chèn hoặc làm mất.

Việc đánh số đơn phân axit amin trong vùng hằng định của kháng thể trong toàn bộ bản mô tả theo chỉ mục EU như được mô tả trong Kabat và cộng sự, Sequences of Proteins of Immunological Interest (Trình tự protein có lợi ích miễn dịch), Tái bản lần 5. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991), trừ khi được quy định khác.

Các đột biến trong vùng hằng định Ig được gọi như sau: L351Y_F405A_Y407V dùng để chỉ đột biến L351Y, F405A và Y407V trong một vùng hằng định globulin miễn dịch. L351Y_F405A_Y407V/T394W dùng để chỉ đột biến L351Y, F405A và Y407V trong vùng hằng định Ig thứ nhất và đột biến T394W trong vùng hằng định Ig thứ hai, có mặt trong protein đa phân.

"VHH" dùng để chỉ kháng thể miền đơn hoặc nanobody (kháng thể đơn vùng), được cấu tạo riêng gồm miền liên kết kháng nguyên của chuỗi nặng. Kháng thể miền đơn VHH thiếu chuỗi nhẹ và miền CH1 của chuỗi nặng của vùng Fab thông thường.

THÀNH PHẦN CHỦ ĐỀ

Các miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2

Sáng chế đề xuất miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2, protein đơn đặc hiệu và đa đặc hiệu (đặc biệt là protein đặc hiệu đôi) bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2, thụ thể kháng nguyên dạng khảm (CAR) bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2, polynucleotit mã hóa các chất trên, vectơ, tế bào chủ và các phương pháp tạo và sử dụng các chất trên. Miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 được xác định trong tài liệu này đã chứng minh các đặc tính được cải thiện liên quan đến khả năng ổn định nhiệt được cải thiện. Protein đa đặc hiệu được đề xuất trong tài liệu này có thể đặc biệt hiệu quả trong hoạt động làm trung gian gây độc tế bào qua trung gian tế bào T, thúc đẩy hoạt hóa và tăng sinh tế bào T, tăng giải phóng cytokin của tế bào T và/hoặc thể hiện tăng hiệu quả kháng khối u.

Sáng chế đề xuất protein phân lập bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với peptidase liên quan đến kallikrein 2 (hK2), trong đó miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 liên kết với epitope trên hK2 được nêu trong SỐ ID TRÌNH TỰ: 111, 112, 113, 114 hoặc 115.

Trong phương án cụ thể, miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 liên kết với epitope trên hK2 được nêu trong SỐ ID TRÌNH TỰ: 111 và 112.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 liên kết với epitope trên hK2 được nêu trong SỐ ID TRÌNH TỰ: 113, 114 và 115.

Sáng chế cũng đề xuất protein phân lập bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2, trong đó kháng thể hoặc mảnh gắn kháng nguyên của nó liên kết bên trong các đơn phân KVTEF (SỐ ID TRÌNH TỰ: 111) hoặc HYRKW (SỐ ID TRÌNH TỰ: 112) hoặc SHGWAH (SỐ ID TRÌNH TỰ: 113) hoặc RHNLFEPEDTGQRVP (SỐ ID TRÌNH TỰ: 114) hoặc GWGSIEPEE (SỐ ID TRÌNH TỰ: 115) của hK2. Trong phương án cụ thể, sáng chế cũng đề xuất protein phân lập bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2, trong đó miền liên kết kháng nguyên đã nói liên kết với hK2 trong epitope có trình tự KVTEF (SỐ ID TRÌNH TỰ: 111) và HYRKW (SỐ ID TRÌNH TỰ: 112).

Xét nghiệm trao đổi H/D có thể được sử dụng để xác định các đơn phân trong hK2 có kháng thể liên kết với nó. Trong xét nghiệm trao đổi H/D, hK2 có thể hòa tan biểu hiện tái tổ hợp được ủ có hoặc không có kháng thể trong nước được đetơri hóa trong các khoảng thời gian được xác định trước, dẫn đến việc hợp nhất đetơri tại các nguyên tử hyđro có thể trao đổi mà không được kháng thể bảo vệ, sau đó là sự thủy phân proteaza đối với protein và phân tích các đoạn peptit sử dụng LC-MS. Xét nghiệm trao đổi H/D có thể được thực hiện bằng cách sử dụng các quy trình đã biết. Quy trình mẫu được mô tả trong Ví dụ 3. Trong một số phương án, hỗn hợp trao đổi H/D được dập tắt bằng cách thêm dung dịch đệm dập tắt (*ví dụ*: 8 M urê, 1M TCEP, pH 3,0) trước khi được đưa qua cột pepsin/FPXIII cố định cân bằng ở nhiệt độ phòng (*ví dụ*: 600 µL/phút). Sau đó, các mảnh tiêu hóa được đưa lên cột bẫy đảo pha (*ví dụ*: ở 600 µL/phút) và được khử muối (*ví dụ*: trong 1 phút ở 600 µL), được tách ra (*ví dụ*: trên cột C18) và phân tích bằng phương pháp khối phổ (*ví dụ*: sử dụng máy khối phổ LTQ™ Orbitrap Fusion Lumos (Thermo Fisher Scientific) với nhiệt độ mao quản ở 275 °C, độ phân giải 150.000, và phạm vi khối lượng (m/z) 300-1.800).

Sáng chế cũng đề xuất protein phân lập bao gồm miền liên kết kháng nguyên, trong đó miền liên kết kháng nguyên của kháng thể tham chiếu đã nói liên kết với epitope trên hK2 có trình tự được chọn từ nhóm bao gồm SỐ ID TRÌNH TỰ: 111, 112, 113, 114 và 115 và trong đó miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 cạnh tranh để liên kết với hK2 bằng kháng thể tham chiếu được đề xuất trong tài liệu này. Trong một số phương án, kháng thể tham chiếu bao gồm:

a. HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 137 và LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 138; hoặc

b. HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163; hoặc

c. HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 164 và LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 165; hoặc

d. HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 166 và LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 167; hoặc

e. HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 168 và LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 169; hoặc

f. HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 204 và LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 205; hoặc

g. HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 166 và LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 444.

Trong một số phương án nhất định, kháng thể tham chiếu bao gồm vùng xác định bổ sung chuỗi nặng (HCDR) 1, HCDR2 và HCDR3 của vùng biến đổi chuỗi nặng (VH) có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và vùng xác định bổ sung chuỗi nhẹ (LCDR) 1, LCDR2 và LCDR3 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163.

Cạnh tranh để liên kết kháng thể thử nghiệm liên kết với SỐ ID TRÌNH TỰ: 111, 112, 113, 114 hoặc 115 của hK2 có thể hòa tan với kháng thể tham chiếu theo sáng chế có thể được thử nghiệm *trong ống nghiệm* bằng các phương pháp đã được

biết đến rộng rãi. Ví dụ: việc liên kết kháng thể thử nghiệm dán nhãn với vùng gần màng của hK2 có kháng thể tham chiếu không dán nhãn có thể được đánh giá bằng phương pháp ELISA, hoặc sử dụng phương pháp phân tích Bioacore hoặc phương pháp đếm và đo tế bào theo dòng (flow cytometry) để thể hiện sự cạnh tranh. Kháng thể thử nghiệm cạnh tranh để liên kết với hK2 với kháng thể tham chiếu khi kháng thể thử nghiệm ức chế việc liên kết kháng thể tham chiếu với hK2 có thể hòa tan từ 85 % trở lên, ví dụ: 90 % trở lên, hoặc 95 % trở lên.

Sáng chế đề xuất protein phân lập chứa miền liên kết kháng nguyên liên kết với peptidase liên quan đến kallikrein 2 (hK2), trong đó miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm vùng xác định bổ sung chuỗi nặng (HCDR) 1, HCDR2 và HCDR3 của vùng biến đổi chuỗi nặng (VH) có SỐ ID TRÌNH TỰ: 137 và vùng xác định bổ sung chuỗi nhẹ (LCDR) 1, LCDR2 và LCDR3 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có SỐ ID TRÌNH TỰ: 138; hoặc HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 137 và LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 138; hoặc HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163; hoặc HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 164 và LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 165; hoặc HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 166 và LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 167; hoặc HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 168 và LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 169; hoặc HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 204 và LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 205. Trong phương án cụ thể, protein phân lập bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với peptidase liên quan đến kallikrein 2 (hK2), trong đó miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163.

Sáng chế đề xuất protein phân lập bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2, trong đó miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có

các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 63, 65, 66, 67, 69, 71;

các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 63, 65, 66, 68, 70, 71;

các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 72, 73, 66, 67, 69, 71;
các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 141, 142, 143, 144, 145 và 146;
các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 170, 171, 172, 173, 174 và 175;
các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 176, 177, 178, 179, 180 và 181.
các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 170, 183, 184, 185, 186 và 187;
các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 188, 189, 190, 191, 192 và 193;
các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 206, 207, 208, 182, 470, 209;
các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 147, 148, 143, 144, 145 và 146;
các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 194, 195, 172, 173, 174 và 175;
các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 196, 197, 178, 179, 180, 181;
các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 198, 199, 184, 185, 186 và 187;
các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 200, 201, 190, 191, 192 và 193; hoặc
các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 216, 217, 218, 182, 470 và 209.

Trong phương án cụ thể, sáng chế đề xuất protein phân lập bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2, trong đó miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 170, 171, 172, 173, 174 và 175.

Trong một phương án cụ thể khác, sáng chế đề xuất protein phân lập bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2, trong đó miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 194, 195, 172, 173, 174 và 175.

Sáng chế đề xuất protein phân lập bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2, trong đó miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm VH có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 137, 162, 164, 166, 168 hoặc 204, và VL có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 138, 163, 165, 167 hoặc 169.

Sáng chế đề xuất protein phân lập chứa miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2, trong đó miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 137 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 138;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 164 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 165;

VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 166 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 167;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 168 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 169; hoặc
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 204 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 205.

Trong phương án cụ thể, sáng chế đề xuất protein phân lập bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2, trong đó miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163.

Sáng chế cũng đề xuất protein phân lập bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2, trong đó miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm VH ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm VH ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm VH ít nhất 95 % giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có ít nhất 95 % giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm VH ít nhất 95 % giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL ít nhất 99 % giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm VH ít nhất 99 % giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL ít nhất 99 % giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm VH ít nhất 99 % giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có ít nhất 95 % giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163.

Sáng chế đề xuất protein phân lập bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2, trong đó miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm trình tự axit amin có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 133, 134, 308, 316, 324,325, 404, 405, 406, 407,

408 hoặc 409. Trong phương án cụ thể, sáng chế đề xuất protein phân lập bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2, trong đó miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 404.

Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất protein phân lập bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2, trong đó miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 405.

Sáng chế cũng đề xuất protein phân lập bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2, trong đó miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 404.

Sáng chế cũng đề xuất protein phân lập bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2, trong đó miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 405.

Sáng chế cũng đề xuất protein phân lập bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với peptidase liên quan đến kallikrein 2 (hK2), trong đó miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng (VH) có SỐ ID TRÌNH TỰ: 75 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có SỐ ID TRÌNH TỰ: 74. SỐ ID TRÌNH TỰ: 75 và SỐ ID TRÌNH TỰ: 74 đại diện cho trình tự axit amin VH và VL trong giống bao gồm các biến thể chứng minh khả năng ổn định nhiệt được cải thiện khi so sánh với kháng thể hu11B6 mẹ. Các vị trí được kiến tạo tạo khả năng ổn định nhiệt được cải thiện là các đơn phân P41, I49, M70 và A88 trong VH (đánh số đơn phân theo hu11B6_VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 5) và S80, L82, A88 và Y91 trong VL (đánh số đơn phân theo hu11B6_VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2).

SỐ ID TRÌNH TỰ: 75 (Trình tự liên ứng VH)

QVQLQESGPGLVKPSX_1TLSLTCX_2VSGNSITSDYAWNWIRQX_3PGKX_4LEWX_5GYISYSGSTTYNPSLKSRVTX$_6$SRDTSKNQFSLKLSSVTX$_7$X$_8$DTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS

SỐ ID TRÌNH TỰ: 74 (Trình tự liên ứng VL)

X_1IVLTQSPX_2X_3LX_4X_5SX_6GERATX_7X_8CX_9ASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPP
X_{10}LLIYAASNX_{11}ESGX$_{12}$PX_{13}RFSGSGSGTDFTLTIX_{14}S$X_{15}X_{16}$QX_{17}EDX$_{18}X_{19}$VY
X_{20}CQQTRKVPYTFGX$_{21}$GTKX$_{22}$EIK

Sáng chế đề xuất protein phân lập bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2, trong đó miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm VH có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 4, 5, 6, 139, 159 hoặc 161, và VL có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 1, 2, 3, 140 hoặc 160, với điều kiện miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 không bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 5 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2.

Sáng chế cũng đề xuất protein phân lập chứa miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2, trong đó miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 5 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 5 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 5 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 5 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 139 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 139 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 139 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 139 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 139 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2;

VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 161 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 161 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 161 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 161 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140; hoặc
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 161 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160.

Sáng chế cũng đề xuất protein phân lập bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2, trong đó miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm trình tự axit amin có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 135, 136, 318, 319, 320, 321, 322 hoặc 323;

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 là scFv.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 là $(scFv)_2$.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 là Fv.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 là Fab.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 là $F(ab')_2$.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 là Fd.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên hK2 là dAb.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên hK2 là VHH.

Theo phương án cụ thể, miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 là Fab.

scFv liên kết với hK2

Miền VH và miền VL bất kỳ được xác định trong tài liệu này liên kết với hK2 có thể được kiến tạo thành định dạng scFv theo hướng VH-cầu nối-VL hoặc VL-cầu nối-VH. Miền VH và miền VL bất kỳ được xác định trong tài liệu này cũng có thể được sử dụng để tạo cấu trúc sc(Fv)$_2$, chẳng hạn như VH-cầu nối-VL-cầu nối-VL-cầu nối-VH, VH-cầu nối-VL-cầu nối-VH-cầu nối-VL. VH-cầu nối-VH-cầu nối-VL-cầu nối-VL. VL-cầu nối-VH-cầu nối-VH-cầu nối-VL. VL-cầu nối-VH-cầu nối-VL-cầu nối-VH hoặc VL-cầu nối-VL-cầu nối-VH-cầu nối-VH.

Các miền VH và VL được xác định trong tài liệu này có thể được kết hợp thành định dạng scFv và khả năng liên kết và ổn định nhiệt của scFv thu được với hK2 có thể được đánh giá bằng các phương pháp đã biết. Liên kết có thể được đánh giá bằng các thiết bị đo ProteOn XPR36, BIAcore 3000 hay KinExA, ELISA hoặc các xét nghiệm liên kết cạnh tranh được những người có trình độ trong ngành. Liên kết có thể được đánh giá bằng cách sử dụng scFv tinh chế hoặc lớp bề mặt Ecoli hoặc tế bào bị ly giải chứa scFv được biểu hiện. Ái lực đo được của scFv thử nghiệm với hK2 có thể khác nhau nếu đo trong các điều kiện khác nhau (ví dụ: nồng độ mol, độ pH). Do đó, các số đo ái lực và các thông số liên kết khác (ví dụ: K_D, K_{on}, K_{off}) thường là được đo trong các điều kiện tiêu chuẩn và dung dịch đệm tiêu chuẩn. Khả năng ổn định nhiệt có thể được đánh giá bằng cách nung nóng scFv thử nghiệm ở nhiệt độ cao, chẳng hạn như ở 50 °C, 55 °C hoặc 60 °C trong một khoảng thời gian, chẳng hạn như 5 phút, 10 phút, 15 phút, 20 phút, 25 phút hoặc 30 phút và đo liên kết của scFv thử nghiệm với hK2. Các scFv giữ lại liên kết tương đương với hK2 khi so sánh với mẫu scFv không được đun nóng được gọi là có thể ổn định nhiệt.

Trong hệ thống biểu hiện tái tổ hợp, cầu nối là cầu nối peptit và có thể bao gồm bất kỳ axit amin nào có trong tự nhiên. Ví dụ về các axit amin mẫu có thể được đưa vào cầu nối là Gly, Ser Pro, Thr, Glu, Lys, Arg, Ile, Leu, His và The. Cầu nối phải có độ dài đủ để liên kết VH và VL theo cách mà chúng tạo thành cấu trúc chính xác liên quan đến nhau để duy trì hoạt động mong muốn, như liên kết với hK2.

Cầu nối có thể dài khoảng 5-50 axit amin. Theo một số phương án, cầu nối có thể dài khoảng 10-40 axit amin. Theo một số phương án, cầu nối có thể dài khoảng 10-35 axit amin. Theo một số phương án, cầu nối có thể dài khoảng 10-30 axit amin. Theo một số phương án, cầu nối có thể dài khoảng 10-25 axit amin. Theo một số

phương án, cầu nối có thể dài khoảng 10-20 axit amin. Theo một số phương án, cầu nối có thể dài khoảng 15-20 axit amin. Theo một số phương án, cầu nối có thể dài 6 axit amin. Theo một số phương án, cầu nối có thể dài 7 axit amin. Theo một số phương án, cầu nối có thể dài 8 axit amin. Theo một số phương án, cầu nối có thể dài 9 axit amin. Theo một số phương án, cầu nối có thể dài 10 axit amin. Theo một số phương án, cầu nối có thể dài 11 axit amin. Theo một số phương án, cầu nối có thể dài 12 axit amin. Theo một số phương án, cầu nối có thể dài 13 axit amin. Theo một số phương án, cầu nối có thể dài 14 axit amin. Theo một số phương án, cầu nối có thể dài 15 axit amin. Theo một số phương án, cầu nối có thể dài 16 axit amin. Theo một số phương án, cầu nối có thể dài 17 axit amin. Theo một số phương án, cầu nối có thể dài 18 axit amin. Theo một số phương án, cầu nối có thể dài 19 axit amin. Theo một số phương án, cầu nối có thể dài 20 axit amin. Theo một số phương án, cầu nối có thể dài 21 axit amin. Theo một số phương án, cầu nối có thể dài 22 axit amin. Theo một số phương án, cầu nối có thể dài 23 axit amin. Theo một số phương án, cầu nối có thể dài 24 axit amin. Theo một số phương án, cầu nối có thể dài 25 axit amin. Theo một số phương án, cầu nối có thể dài 26 axit amin. Theo một số phương án, cầu nối có thể dài 27 axit amin. Theo một số phương án, cầu nối có thể dài 28 axit amin. Theo một số phương án, cầu nối có thể dài 29 axit amin. Theo một số phương án, cầu nối có thể dài 30 axit amin. Theo một số phương án, cầu nối có thể dài 31 axit amin. Theo một số phương án, cầu nối có thể dài 32 axit amin. Theo một số phương án, cầu nối có thể dài 33 axit amin. Theo một số phương án, cầu nối có thể dài 34 axit amin. Theo một số phương án, cầu nối có thể dài 35 axit amin. Theo một số phương án, cầu nối có thể dài 36 axit amin. Theo một số phương án, cầu nối có thể dài 37 axit amin. Theo một số phương án, cầu nối có thể dài 38 axit amin. Theo một số phương án, cầu nối có thể dài 39 axit amin. Theo một số phương án, cầu nối có thể dài 40 axit amin. Các cầu nối mẫu có thể được sử dụng là cầu nối giàu Gly, cầu nối chứa Gly và Ser, cầu nối chứa Gly và Ala, cầu nối chứa Ala và Ser và các cầu nối linh hoạt khác.

Các trình tự cầu nối khác có thể bao gồm các phần của vùng bản lề globulin miễn dịch, CL hoặc CH1 có nguồn gốc từ bất kỳ lớp kháng thể chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch. Ngoài ra, nhiều loại polyme không phải protein, bao gồm polyethylene glycol (PEG), polypropylene glycol, polyoxyalkylene hoặc đồng polyme

polyethylene glycol và polypropylene glycol, có thể được sử dụng làm cầu nối. Ví dụ về cầu nối có thể được sử dụng được minh họa ở **Bảng 1**. Cầu nối bổ sung được mô tả, ví dụ, trong Bằng sáng chế quốc tế Số công bố WO2019/060695.

Theo một số phương án, scFv bao gồm, từ đầu cuối N đến C, VH, cầu nối thứ nhất (L1) và VL (VH-L1-VL).

Theo một số phương án, scFv bao gồm, từ đầu cuối N đến C, VL, L1 và VH (VL-L1-VH).

Theo một số phương án, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 7.

Theo một số phương án, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 76.

Theo một số phương án, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 77.

Theo một số phương án, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 78.

Theo một số phương án, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 79.

Theo một số phương án, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 80.

Theo một số phương án, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 81.

Theo một số phương án, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 82.

Theo một số phương án, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 83.

Theo một số phương án, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 84.

Theo một số phương án, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 85.

Theo một số phương án, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 86.

Theo một số phương án, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ:
87.

Theo một số phương án, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ:
88.

Theo một số phương án, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ:
89.

Theo một số phương án, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ:
90.

Theo một số phương án, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ:
91.

Theo một số phương án, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ:
92.

Theo một số phương án, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ:
93.

Theo một số phương án, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ:
94.

Theo một số phương án, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ:
95.

Theo một số phương án, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ:
96.

Theo một số phương án, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ:
97.

Theo một số phương án, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ:
98.

Theo một số phương án, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ:
99.

Theo một số phương án, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ:
100.

Theo một số phương án, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ:
101.

Theo một số phương án, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ:
102.

Theo một số phương án, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 103.

Theo một số phương án, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 104.

Theo một số phương án, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 105.

Theo một số phương án, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 106.

Theo một số phương án, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 107

Theo một số phương án, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 108.

Bảng 1.

Tên cầu nối	Trình tự axit amin	SỐ ID TRÌNH TỰ:
Cầu nối 1	GGSEGKSSGSGSESKSTGGS	7
Cầu nối 2	GGGSGGGS	76
Cầu nối 3	GGGSGGGSGGGS	77
Cầu nối 4	GGGSGGGSGGGSGGGS	78
Cầu nối 5	GGGSGGGSGGGSGGGSGGGS	79
Cầu nối 6	GGGGSGGGGSGGGGS	80
Cầu nối 7	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	81
Cầu nối 8	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	82
Cầu nối 9	GSTSGSGKPGSGEGSTKG	83
Cầu nối 10	IRPRAIGGSKPRVA	84
Cầu nối 11	GKGGSGKGGSGKGGS	85
Cầu nối 12	GGKGSGGKGSGGKGS	86
Cầu nối 13	GGGKSGGGKSGGGKS	87
Cầu nối 14	GKGKSGKGKSGKGKS	88
Cầu nối 15	GGGKSGGKGSGKGGS	89
Cầu nối 16	GKPGSGKPGSGKPGS	90
Cầu nối 17	GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS	91
Cầu nối 18	GKGKSGKGKSGKGKSGKGKS	92

Cầu nối 19	STAGDTHLGGEDFD	93
Cầu nối 20	GEGGSGEGGSGEGGS	94
Cầu nối 21	GGEGSGGEGSGGEGS	95
Cầu nối 22	GEGESGEGESGEGES	96
Cầu nối 23	GGGESGGEGSGEGGS	97
Cầu nối 24	GEGESGEGESGEGESGEGES	98
Cầu nối 25	GSTSGSGKPGSGEGSTKG	99
Cầu nối 26	PRGASKSGSASQTGSAPGS	100
Cầu nối 27	GTAAAGAGAAGGAAAGAAG	101
Cầu nối 28	GTSGSSGSGSGGSGSGGGG	102
Cầu nối 29	GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS	103
Cầu nối 30	GSGS	104
Cầu nối 31	APAPAPAPAP	105
Cầu nối 32	APAPAPAPAPAPAPAPAPAP	106
Cầu nối 33	AEAAAKEAAAKEAAAAKEAAAAKEAAAAKAAA	107
Cầu nối 34	GTEGKSSGSGSESKST	108

Trong phương án cụ thể, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 7.

Theo một số phương án, scFv bao gồm

vùng xác định bổ sung chuỗi nặng (HCDR) 1, HCDR2 và HCDR3 của vùng biến đổi chuỗi nặng (VH) có SỐ ID TRÌNH TỰ: 137 và vùng xác định bổ sung chuỗi nhẹ (LCDR) 1, LCDR2 và LCDR3 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có SỐ ID TRÌNH TỰ: 138; hoặc HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163; hoặc HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 164 và LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 165; hoặc HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 166 và LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 167; hoặc HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 168 và LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 169; hoặc HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 204 và LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 205; hoặc HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của

VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 139 và LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140.

Trong một số phương án, scFv bao gồm HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có
các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 63, 65, 66, 67, 69, 71;
các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 63, 65, 66, 68, 70, 71;
các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 72, 73, 66, 67, 69, 71;
các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 141, 142, 143, 144, 145 và 146;
các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 170, 171, 172, 173, 174 và 175;
các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 176, 177, 178, 179, 180 và 181.
các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 170, 183, 184, 185, 186 và 187;
các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 188, 189, 190, 191, 192 và 193;
các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 206, 207, 208, 182, 470, 209;
các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 147, 148, 143, 144, 145 và 146;
các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 194, 195, 172, 173, 174 và 175;
các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 196, 197, 178, 179, 180, 181;
các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 198, 199, 184, 185, 186 và 187;
các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 200, 201, 190, 191, 192 và 193; hoặc
các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 216, 217, 218, 182, 470 và 209.

Trong một số phương án, scFv bao gồm HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 141, 142, 143, 144, 145 và 146.

Trong một số phương án, scFv bao gồm HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 170, 171, 172, 173, 174 và 175.

Trong một số phương án, scFv bao gồm HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 176, 177, 178, 179, 180 và 181.

Trong một số phương án, scFv bao gồm HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 170, 183, 184, 185, 186 và 187.

Trong một số phương án, scFv bao gồm HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 188, 189, 190, 182, 470 và 209.

Trong một số phương án, scFv bao gồm HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 147, 148, 143, 144, 145 và 146.

Trong một số phương án, scFv bao gồm HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 141, 142, 143, 144, 145 và 146.

Trong một số phương án, scFv bao gồm HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 194, 195, 172, 173, 174 và 175.

Trong một số phương án, scFv bao gồm HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 196, 197, 178, 179, 180, 181.

Trong một số phương án, scFv bao gồm HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 198, 199, 184, 185, 186 và 187.

Trong một số phương án, scFv bao gồm HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 200, 201, 190, 191, 192 và 193.

Trong một số phương án, scFv bao gồm HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 216, 217, 218, 182, 470 và 209.

Trong một số phương án, scFv bao gồm HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 63, 65, 66, 67, 69 và 71.

Trong một số phương án, scFv bao gồm HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 63, 65, 66, 68, 70 và 71.

Trong một số phương án, scFv bao gồm HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 72, 73, 66, 67, 69 và 71.

Theo một số phương án, scFv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 137 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 138.

Theo một số phương án, scFv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163.

Theo một số phương án, scFv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 164 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 165.

Theo một số phương án, scFv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 166 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 167.

Theo một số phương án, scFv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 168 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 169.

Theo một số phương án, scFv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 204 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 205.

Theo một số phương án, scFv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160.

Theo một số phương án, scFv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 161 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140.

Theo một số phương án, scFv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 139 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140.

Theo một số phương án, scFv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140.

Trong một số phương án, scFv bao gồm VH ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 137 và VL ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 138.

Trong một số phương án, scFv bao gồm VH ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163.

Trong một số phương án, scFv bao gồm VH ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 164 và VL ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 165.

Trong một số phương án, scFv bao gồm VH ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 166 và VL ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 167.

Trong một số phương án, scFv bao gồm VH ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 168 và VL ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 169.

Trong một số phương án, scFv bao gồm VH ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 204 và VL ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 205.

Trong một số phương án, scFv bao gồm VH ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159

và VL ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160.

Trong một số phương án, scFv bao gồm VH ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 161 và VL ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140.

Trong một số phương án, scFv bao gồm VH ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 139 và VL ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140.

Trong một số phương án, scFv bao gồm VH ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159 và VL ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140.

Trong một số phương án, scFv bao gồm VH ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163.

Trong một số phương án, scFv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163.

Trong một số phương án, scFv bao gồm VH ít nhất 95 % giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có ít nhất 95 % giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163.

Trong một số phương án, scFv bao gồm VH ít nhất 99 % giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có ít nhất 95 % giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163.

Trong một số phương án, scFv bao gồm VH ít nhất 99 % giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL ít nhất 99 % giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163.

Trong một số phương án, scFv bao gồm VH ít nhất 95 % giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL ít nhất 99 % giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163.

Trong một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 133, 134, 308, 316, 324, 325, 404, 405, 406, 407, 408 hoặc 409.

Trong một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 133, 134, 308, 316, 324, 325, 404, 405, 406, 407, 408 hoặc 409.

Trong một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 404.

Trong một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 405.

Theo một số phương án, scFv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 75 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 74.

Theo một số phương án, scFv bao gồm VH có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 4, 5 hoặc 6 và VL có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 1, 2 hoặc 3.

Theo một số phương án, scFv bao gồm VH có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 4, 5, 6, 139, 159 hoặc 161, và VL có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 1, 2, 3, 140 hoặc 160, với điều kiện miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 không bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 5 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2.

Theo một số phương án, scFv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1.

Theo một số phương án, scFv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2.

Theo một số phương án, scFv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3.

Theo một số phương án, scFv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140.

Theo một số phương án, scFv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160.

Theo một số phương án, scFv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 5 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1.

Theo một số phương án, scFv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 5 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3.

Theo một số phương án, scFv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 5 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140.

Theo một số phương án, scFv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 5 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160.

Theo một số phương án, scFv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1.

Theo một số phương án, scFv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2.

Theo một số phương án, scFv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3.

Theo một số phương án, scFv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140.

Theo một số phương án, scFv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160.

Theo một số phương án, scFv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 139 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1.

Theo một số phương án, scFv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 139 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2.

Theo một số phương án, scFv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 139 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3.

Theo một số phương án, scFv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 139 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140.

Theo một số phương án, scFv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 139 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160.

Theo một số phương án, scFv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1.

Theo một số phương án, scFv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2.

Theo một số phương án, scFv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3.

Theo một số phương án, scFv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140.

Theo một số phương án, scFv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160.

Theo một số phương án, scFv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 161 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1.

Theo một số phương án, scFv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 161 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2.

Theo một số phương án, scFv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 161 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3.

Theo một số phương án, scFv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 161 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140.

Theo một số phương án, scFv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 161 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160.

Theo một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 8.

Theo một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 9.

Theo một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 10.

Theo một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 11.

Theo một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 12.

Theo một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 13.

Theo một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 14.

Theo một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 15.

Theo một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 16.

Theo một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 17.

Theo một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 18.

Theo một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 19.

Theo một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 20.

Theo một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 21.

Theo một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 22.

Theo một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 23.

Theo một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 135.

Theo một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 136.

Theo một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 318.

Theo một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 319.

Theo một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 320.

Theo một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 321.

Theo một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 322.

Theo một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 323.

Các miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 khác

Miền VH và VL bất kỳ được xác định trong tài liệu này liên kết với hK2 cũng có thể được kiến tạo thành định dạng Fab, $F(ab')_2$, Fd hoặc Fv và liên kết với hK2 và khả năng ổn định nhiệt có thể được đánh giá bằng xét nghiệm được mô tả trong tài liệu này.

Theo một số phương án, Fab bao gồm
vùng xác định bổ sung chuỗi nặng (HCDR) 1, HCDR2 và HCDR3 của vùng biến đổi chuỗi nặng (VH) có SỐ ID TRÌNH TỰ: 137 và vùng xác định bổ sung chuỗi nhẹ (LCDR) 1, LCDR2 và LCDR3 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có SỐ ID TRÌNH TỰ: 138; hoặc
HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163;
HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 164 và LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 165;
HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 166 và LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 167;
HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 168 và LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 169; hoặc
HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 204 và LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 205.
Trong phương án cụ thể, Fab bao gồm HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163.

Trong một số phương án, Fab bao gồm HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có

các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 63, 65, 66, 67, 69, 71;
các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 63, 65, 66, 68, 70, 71;
các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 72, 73, 66, 67, 69, 71;
các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 141, 142, 143, 144, 145 và 146;
các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 170, 171, 172, 173, 174 và 175;
các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 176, 177, 178, 179, 180 và 181;
các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 170, 183, 184, 185, 186 và 187;
các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 188, 189, 190, 191, 192 và 193;
các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 206, 207, 208, 182, 470, 209;
các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 147, 148, 143, 144, 145 và 146;
các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 194, 195, 172, 173, 174 và 175;
các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 196, 197, 178, 179, 180, 181;
các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 198, 199, 184, 185, 186 và 187;
các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 200, 201, 190, 191, 192 và 193; hoặc
các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 216, 217, 218, 182, 470 và 209.

Trong một số phương án, Fab bao gồm HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 141, 142, 143, 144, 145 và 146.

Trong một số phương án, Fab bao gồm HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 170, 171, 172, 173, 174 và 175.

Trong một số phương án, Fab bao gồm HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 176, 177, 178, 179, 180 và 181.

Trong một số phương án, Fab bao gồm HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 170, 183, 184, 185, 186 và 187.

Trong một số phương án, Fab bao gồm HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 188, 189, 190, 191, 192 và 193.

Trong một số phương án, Fab bao gồm HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 206, 207, 208, 182, 470, 209.

Trong một số phương án, Fab bao gồm HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 147, 148, 143, 144, 145 và 146.

Trong một số phương án, Fab bao gồm HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 194, 195, 172, 173, 174 và 175.

Trong một số phương án, Fab bao gồm HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 196, 197, 178, 179, 180, 181.

Trong một số phương án, Fab bao gồm HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 198, 199, 184, 185, 186 và 187.

Trong một số phương án, Fab bao gồm HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 200, 201, 190, 191, 192 và 193.

Trong một số phương án, Fab bao gồm HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 216, 217, 218, 182, 470 và 209.

Trong phương án cụ thể, Fab bao gồm HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 170, 171, 172, 173, 174 và 175, hoặc có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 194, 195, 172, 173, 174 và 175.

Theo một số phương án, Fab bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 137 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 138.

Theo một số phương án, Fab bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163.

Theo một số phương án, Fab bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 164 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 165.

Theo một số phương án, Fab bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 166 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 167.

Theo một số phương án, Fab bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 168 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 169.

Theo một số phương án, Fab bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 204 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 205.

Theo một số phương án, Fab bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 75 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 74.

Trong phương án cụ thể, Fab bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163.

Trong một số phương án, Fab bao gồm VH ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163.

Trong một số phương án, Fab bao gồm VH ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163.

Trong một số phương án, Fab bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163.

Trong một số phương án, Fab bao gồm VH ít nhất 95 % giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có ít nhất 95 % giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163.

Trong một số phương án, Fab bao gồm VH ít nhất 99 % giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có ít nhất 95 % giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163.

Trong một số phương án, Fab bao gồm VH ít nhất 99 % giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL ít nhất 99 % giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163.

Trong một số phương án, Fab bao gồm VH ít nhất 99 % giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có ít nhất 95 % giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163.

Trong một số phương án, Fab bao gồm VH ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 137 và VL ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 138.

Trong một số phương án, Fab bao gồm VH ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 164 và VL ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 165.

Trong một số phương án, Fab bao gồm VH ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 166 và VL ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 167.

Trong một số phương án, Fab bao gồm VH ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 168 và VL ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 169.

Trong một số phương án, Fab bao gồm VH ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 204 và VL ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 205.

Theo một số phương án, Fab bao gồm VH có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 4, 5, 6, 139, 159 hoặc 161, và VL có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 1, 2, 3, 140 hoặc 160, với điều kiện Fab không bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 5 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2.

Theo một số phương án, Fab bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1.

Theo một số phương án, Fab bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2.

Theo một số phương án, Fab bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3.

Theo một số phương án, Fab bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140.

Theo một số phương án, Fab bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160.

Theo một số phương án, Fab bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 5 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1.

Theo một số phương án, Fab bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 5 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3.

Theo một số phương án, Fab bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 5 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140.

Theo một số phương án, Fab bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 5 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160.

Theo một số phương án, Fab bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1.

Theo một số phương án, Fab bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2.

Theo một số phương án, Fab bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3.

Theo một số phương án, Fab bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140.

Theo một số phương án, Fab bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160.

Theo một số phương án, Fab bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 139 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1.

Theo một số phương án, Fab bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 139 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2.

Theo một số phương án, Fab bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 139 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3.

Theo một số phương án, Fab bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 139 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140.

Theo một số phương án, Fab bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 139 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160.

Theo một số phương án, Fab bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1.

Theo một số phương án, Fab bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2.

Theo một số phương án, Fab bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3.

Theo một số phương án, Fab bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140.

Theo một số phương án, Fab bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160.

Theo một số phương án, Fab bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 161 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1.

Theo một số phương án, Fab bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 161 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2.

Theo một số phương án, Fab bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 161 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3.

Theo một số phương án, Fab bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 161 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140.

Theo một số phương án, Fab bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 161 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160.

VH và VL của Fab bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 có thể được kiến tạo thành các định dạng Fab-Fc HC (VH-CH1-bản lề-CH2-CH3) và Fab-Fc LC (VL-CL) tương ứng. Trong một số phương án nhất định, Fab-Fc HC bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 354. Trong phương án cụ thể, Fab-Fc HC bao gồm trình tự axit amin giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 354

Trong một số phương án, Fab-Fc HC bao gồm đơn phân lysin đầu C (ví dụ: K477). Trong một số phương án, Fab-Fc HC bao gồm trình tự axit amin có đơn phân lysin đầu C và trình tự ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 361. Trong phương án cụ thể, Fab-Fc HC bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ:361.

Trong một số phương án, Fab-Fc LC bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 221. Trong phương án cụ thể, Fab-Fc LC bao gồm trình tự axit amin giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 221

Theo trình bày trong các ví dụ, miền liên kết kháng nguyên đặc biệt phù hợp liên kết với hK2 để kết hợp vào cấu trúc đa đặc hiệu, bao gồm Fab-Fc HC có trình tự axit amin với SỐ ID TRÌNH TỰ: 354, và Fab-Fc LC có trình tự axit amin với SỐ ID TRÌNH TỰ: 221.

Theo một số phương án, $F(ab')_2$ bao gồm
vùng xác định bổ sung chuỗi nặng (HCDR) 1, HCDR2 và HCDR3 của vùng biến đổi chuỗi nặng (VH) có SỐ ID TRÌNH TỰ: 137 và vùng xác định bổ sung chuỗi nhẹ (LCDR) 1, LCDR2 và LCDR3 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có SỐ ID TRÌNH TỰ: 138; hoặc
HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163;
HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 164 và LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 165;
HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 166 và LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 167;
HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 168 và LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 169; hoặc
HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 204 và LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 205.

Trong một số phương án, $F(ab')_2$ bao gồm HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có
các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 141, 142, 143, 144, 145 và 146;
các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 170, 171, 172, 173, 174 và 175;
các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 176, 177, 178, 179, 180 và 181;
các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 170, 183, 184, 185, 186 và 187;
các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 188, 189, 190, 191, 192 và 193;
các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 206, 207, 208, 182, 470, 209;
các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 147, 148, 143, 144, 145 và 146;
các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 194, 195, 172, 173, 174 và 175;
các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 196, 197, 178, 179, 180, 181;
các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 198, 199, 184, 185, 186 và 187;

các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 200, 201, 190, 191, 192 và 193; hoặc
các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 216, 217, 218, 182, 470 và 209.

Trong một số phương án, $F(ab')_2$ bao gồm HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 141, 142, 143, 144, 145 và 146.

Trong một số phương án, $F(ab')_2$ bao gồm HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 170, 171, 172, 173, 174 và 175.

Trong một số phương án, $F(ab')_2$ bao gồm HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 176, 177, 178, 179, 180 và 181.

Trong một số phương án, $F(ab')_2$ bao gồm HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 170, 183, 184, 185, 186 và 187.

Trong một số phương án, $F(ab')_2$ bao gồm HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 188, 189, 190, 191, 192 và 193.

Trong một số phương án, $F(ab')_2$ bao gồm HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 206, 207, 208, 182, 470, 209.

Trong một số phương án, $F(ab')_2$ bao gồm HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 147, 148, 143, 144, 145 và 146.

Trong một số phương án, $F(ab')_2$ bao gồm HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 194, 195, 172, 173, 174 và 175.

Trong một số phương án, F(ab')$_2$ bao gồm HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 196, 197, 178, 179, 180, 181.

Trong một số phương án, F(ab')$_2$ bao gồm HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 198, 199, 184, 185, 186 và 187.

Trong một số phương án, F(ab')$_2$ bao gồm HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 200, 201, 190, 191, 192 và 193.

Trong một số phương án, F(ab')$_2$ bao gồm HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 216, 217, 218, 182, 470 và 209.

Theo một số phương án, F(ab')$_2$ bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 137 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 138.

Theo một số phương án, F(ab')$_2$ bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163.

Theo một số phương án, F(ab')$_2$ bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 164 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 165.

Theo một số phương án, F(ab')$_2$ bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 166 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 167.

Theo một số phương án, F(ab')$_2$ bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 168 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 169.

Theo một số phương án, F(ab')$_2$ bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 204 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 205.

Theo một số phương án, F(ab')$_2$ bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 75 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 74.

Trong một số phương án, $F(ab')_2$ bao gồm VH có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 4, 5, 6, 139, 159 hoặc 161, và VL có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 1, 2, 3, 140 hoặc 160, với điều kiện Fab không bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 5 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2.

Theo một số phương án, $F(ab')_2$ bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1.

Theo một số phương án, $F(ab')_2$ bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2.

Theo một số phương án, $F(ab')_2$ bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3.

Theo một số phương án, $F(ab')_2$ bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140.

Theo một số phương án, $F(ab')_2$ bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160.

Theo một số phương án, $F(ab')_2$ bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 5 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1.

Theo một số phương án, $F(ab')_2$ bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 5 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3.

Theo một số phương án, $F(ab')_2$ bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 5 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140.

Theo một số phương án, $F(ab')_2$ bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 5 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160.

Theo một số phương án, $F(ab')_2$ bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1.

Theo một số phương án, $F(ab')_2$ bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2.

Theo một số phương án, $F(ab')_2$ bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3.

Theo một số phương án, $F(ab')_2$ bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140.

Theo một số phương án, $F(ab')_2$ bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160.

Theo một số phương án, $F(ab')_2$ bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 139 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1.

Theo một số phương án, $F(ab')_2$ bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 139 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2.

Theo một số phương án, $F(ab')_2$ bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 139 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3.

Theo một số phương án, $F(ab')_2$ bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 139 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140.

Theo một số phương án, $F(ab')_2$ bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 139 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160.

Theo một số phương án, $F(ab')_2$ bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1.

Theo một số phương án, $F(ab')_2$ bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2.

Theo một số phương án, $F(ab')_2$ bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3.

Theo một số phương án, $F(ab')_2$ bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140.

Theo một số phương án, $F(ab')_2$ bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160.

Theo một số phương án, $F(ab')_2$ bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 161 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1.

Theo một số phương án, $F(ab')_2$ bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 161 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2.

Theo một số phương án, $F(ab')_2$ bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 161 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3.

Theo một số phương án, $F(ab')_2$ bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 161 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140.

Theo một số phương án, $F(ab')_2$ bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 161 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160.

Theo một số phương án, Fv bao gồm
vùng xác định bổ sung chuỗi nặng (HCDR) 1, HCDR2 và HCDR3 của vùng biến đổi chuỗi nặng (VH) có SỐ ID TRÌNH TỰ: 137 và vùng xác định bổ sung chuỗi nhẹ (LCDR) 1, LCDR2 và LCDR3 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có SỐ ID TRÌNH TỰ: 138; hoặc
HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163;
HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 164 và LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 165;
HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 166 và LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 167;
HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 168 và LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 169; hoặc
HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 204 và LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 205.

Trong một số phương án, Fv bao gồm HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có

các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 141, 142, 143, 144, 145 và 146;

các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 170, 171, 172, 173, 174 và 175;

các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 176, 177, 178, 179, 180 và 181;

các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 170, 183, 184, 185, 186 và 187;

các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 188, 189, 190, 191, 192 và 193;

các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 206, 207, 208, 182, 470, 209;

các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 147, 148, 143, 144, 145 và 146;

các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 194, 195, 172, 173, 174 và 175;

các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 196, 197, 178, 179, 180, 181;

các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 198, 199, 184, 185, 186 và 187;

các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 200, 201, 190, 191, 192 và 193; hoặc

các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 216, 217, 218, 182, 470 và 209.

Trong một số phương án, Fv bao gồm HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 141, 142, 143, 144, 145 và 146.

Trong một số phương án, Fv bao gồm HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 170, 171, 172, 173, 174 và 175.

Trong một số phương án, Fv bao gồm HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 176, 177, 178, 179, 180 và 181.

Trong một số phương án, Fv bao gồm HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 170, 183, 184, 185, 186 và 187.

Trong một số phương án, Fv bao gồm HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 188, 189, 190, 191, 192 và 193.

Trong một số phương án, Fv bao gồm HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 206, 207, 208, 182, 470, 209.

Trong một số phương án, Fv bao gồm HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 147, 148, 143, 144, 145 và 146.

Trong một số phương án, Fv bao gồm HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 194, 195, 172, 173, 174 và 175.

Trong một số phương án, Fv bao gồm HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 196, 197, 178, 179, 180, 181.

Trong một số phương án, Fv bao gồm HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 198, 199, 184, 185, 186 và 187.

Trong một số phương án, Fv bao gồm HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 200, 201, 190, 191, 192 và 193.

Trong một số phương án, Fv bao gồm HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 216, 217, 218, 182, 470 và 209.

Theo một số phương án, Fv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 137 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 138.

Theo một số phương án, Fv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163.

Theo một số phương án, Fv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 164 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 165.

Theo một số phương án, Fv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 166 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 167.

Theo một số phương án, Fv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 168 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 169.

Theo một số phương án, Fv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 204 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 205.

Theo một số phương án, Fv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 75 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 74.

Trong một số phương án, Fv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4, 5 hoặc 6 và VL có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 1, 2 hoặc 3.

Trong một số phương án, Fv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4, 5, 6, 139, 159 hoặc 161, và VL có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 1, 2, 3, 140 hoặc 160, với điều kiện Fab không bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 5 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2.

Theo một số phương án, Fv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1.

Theo một số phương án, Fv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2.

Theo một số phương án, Fv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3.

Theo một số phương án, Fv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140.

Theo một số phương án, Fv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160.

Theo một số phương án, Fv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 5 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1.

Theo một số phương án, Fv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 5 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3.

Theo một số phương án, Fv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 5 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140.

Theo một số phương án, Fv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 5 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160.

Theo một số phương án, Fv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1.

Theo một số phương án, Fv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2.

Theo một số phương án, Fv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3.

Theo một số phương án, Fv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140.

Theo một số phương án, Fv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160.

Theo một số phương án, Fv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 139 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1.

Theo một số phương án, Fv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 139 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2.

Theo một số phương án, Fv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 139 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3.

Theo một số phương án, Fv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 139 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140.

Theo một số phương án, Fv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 139 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160.

Theo một số phương án, Fv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1.

Theo một số phương án, Fv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2.

Theo một số phương án, Fv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3.

Theo một số phương án, Fv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140.

Theo một số phương án, Fv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160.

Theo một số phương án, Fv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 161 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1.

Theo một số phương án, Fv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 161 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2.

Theo một số phương án, Fv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 161 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3.

Theo một số phương án, Fv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 161 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140.

Theo một số phương án, Fv bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 161 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160.

Theo một số phương án, Fd bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 75.

Theo một số phương án, Fd bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4.

Theo một số phương án, Fd bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 5.

Theo một số phương án, Fd bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6.

Theo một số phương án, kháng thể kháng hK2 phân lập hoặc mảnh gắn kháng nguyên của nó bao gồm HC có SỐ ID TRÌNH TỰ: 210 và LC có SỐ ID TRÌNH TỰ: 221.

Theo một số phương án, kháng thể kháng hK2 phân lập hoặc mảnh gắn kháng nguyên của nó bao gồm HC có SỐ ID TRÌNH TỰ: 211 và LC có SỐ ID TRÌNH TỰ: 222.

Theo một số phương án, kháng thể kháng hK2 phân lập hoặc mảnh gắn kháng nguyên của nó bao gồm HC có SỐ ID TRÌNH TỰ: 212 và LC có SỐ ID TRÌNH TỰ: 223.

Theo một số phương án, kháng thể kháng hK2 phân lập hoặc mảnh gắn kháng nguyên của nó bao gồm HC có SỐ ID TRÌNH TỰ: 213 và LC có SỐ ID TRÌNH TỰ: 224.

Theo một số phương án, kháng thể kháng hK2 phân lập hoặc mảnh gắn kháng nguyên của nó bao gồm HC có SỐ ID TRÌNH TỰ: 219 và LC có SỐ ID TRÌNH TỰ: 220.

Trong một số phương án, kháng thể kháng hK2 phân lập hoặc mảnh gắn kháng nguyên của nó bao gồm HC ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 354 và LC bao gồm ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 221.

Trong một số phương án, kháng thể kháng hK2 phân lập hoặc mảnh gắn kháng nguyên của nó bao gồm HC ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 354 và LC có SỐ ID TRÌNH TỰ: 221.

Theo một số phương án, kháng thể kháng hK2 phân lập hoặc mảnh gắn kháng nguyên của nó bao gồm HC có SỐ ID TRÌNH TỰ: 354 và LC bao gồm ít nhất 80 %

(*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 221.

Theo một số phương án, kháng thể kháng hK2 phân lập hoặc mảnh gắn kháng nguyên của nó bao gồm HC ít nhất 95 % giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 354 và LC ít nhất 95 % giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 221.

Theo một số phương án, kháng thể kháng hK2 phân lập hoặc mảnh gắn kháng nguyên của nó bao gồm HC ít nhất 99 % giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 354 và LC ít nhất 95 % giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 221.

Theo một số phương án, kháng thể kháng hK2 phân lập hoặc mảnh gắn kháng nguyên của nó bao gồm HC ít nhất 99 % giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 354 và LC ít nhất 99 % giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 221.

Theo một số phương án, kháng thể kháng hK2 phân lập hoặc mảnh gắn kháng nguyên của nó bao gồm HC ít nhất 95 % giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 354 và LC ít nhất 99 % giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 221.

Trong phương án cụ thể, kháng thể kháng hK2 phân lập hoặc mảnh gắn kháng nguyên của nó bao gồm HC có SỐ ID TRÌNH TỰ: 354 và LC có SỐ ID TRÌNH TỰ: 221

Miền liên kết kháng nguyên tương đồng và miền liên kết kháng nguyên có thay thế bảo toàn

Các biến thể của miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 nằm trong phạm vi sáng chế. Ví dụ: các biến thể có thể bao gồm 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 hoặc 29 thay thế axit amin trong miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 miễn là chúng giữ lại hoặc cải thiện các đặc tính chức năng khi so sánh với miền liên kết kháng nguyên mẹ. Theo một số phương án, sự đồng nhất trình tự có thể là khoảng 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % hoặc 99 % với miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 theo sáng chế. Trong

một số phương án, sự biến đổi nằm trong vùng khung. Trong một số phương án, biến thể được tạo ra bằng thay thế bảo thủ.

Ví dụ: miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 có thể bao gồm thay thế ở các vị trí đơn phân D16, A23, P41, G45, I49, M70, A88 và V89 trong VH (đánh số đơn phân theo hu11B6_VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 5) và D1, D9, S10, A12, V13, L15, I21, N22, K24, K49, R58, V62, D64, S80, L82, Q83, A84, V87, A88, Y91, Q104 và L108 trong VL (đánh số đơn phân theo hu11B6_VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2). Thay thế bảo toàn có thể được thực hiện ở bất kỳ vị trí chỉ định nào và miền liên kết kháng nguyên biến thể liên kết với hK2 thu được sẽ được thử nghiệm đặc tính mong muốn trong xét nghiệm được mô tả trong tài liệu này.

Trong một số phương án, protein phân lập bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm VH và VL ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VH và VL tương ứng của miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 được tiết lộ trong tài liệu này.

Đồng thời cũng cung cấp các miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm VH và VL ít nhất 80 % giống với
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 137 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 138;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 139 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 5 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 5 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 161 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163;

VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 164 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 165;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 166 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 167;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 168 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 169; hoặc
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 204 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 205.

Theo một số phương án, độ đồng nhất là 85 %. Theo một số phương án, độ đồng nhất là 90 %. Theo một số phương án, độ đồng nhất là 91 %. Theo một số phương án, độ đồng nhất là 91 %. Theo một số phương án, độ đồng nhất là 92 %. Theo một số phương án, độ đồng nhất là 93 %. Theo một số phương án, độ đồng nhất là 94 %. Theo một số phương án, độ đồng nhất là 94 %. Theo một số phương án, độ đồng nhất là 95 %. Theo một số phương án, độ đồng nhất là 96 %. Theo một số phương án, độ đồng nhất là 97 %. Theo một số phương án, độ đồng nhất là 98 %. Theo một số phương án, độ đồng nhất là 99 %.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm VH ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 137 và VL ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 138.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm VH ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm VH ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 164 và VL ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 165.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm VH ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 166 và VL ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 167.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm VH ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 166 và VL ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 444.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm VH ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 168 và VL ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 169.

Trong một số phương án, các miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm VH ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 204 và VL ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 205.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm VH ít nhất 85 % giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm VH ít nhất 90 % giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm VH ít nhất 91 % giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm VH ít nhất 92 % giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm VH ít nhất 93 % giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm VH ít nhất 94 % giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm VH ít nhất 95 % giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm VH ít nhất 96 % giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm VH ít nhất 97 % giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm VH ít nhất 98 % giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm VH ít nhất 99 % giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL ít nhất 85 % giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL ít nhất 90 % giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL ít nhất 91 % giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL ít nhất 92 % giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL ít nhất 93 % giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL ít nhất 94 % giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có ít nhất 95 % giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL ít nhất 96 % giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL ít nhất 97 % giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL ít nhất 98 % giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL ít nhất 99 % giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163

Phần trăm đồng nhất giữa hai trình tự là hàm của số lượng vị trí đồng nhất của các trình tự (tức là % đồng nhất = số lượng vị trí đồng nhất/tổng số các vị trí x 100), có tính đến số khoảng trống và chiều dài của mỗi khoảng trống, các khoảng trống cần được đưa vào để có sự bắt cặp tối ưu giữa hai trình tự.

Phần trăm đồng nhất giữa hai trình tự axit amin có thể được xác định bằng cách sử dụng thuật toán của E. Meyers và W. Miller (*Comput Appl Biosci (Ứng dụng điện toán vào khoa học sinh học)* 4:11-17 (1988)) được hợp nhất vào chương trình ALIGN (phiên bản 2.0), sử dụng bảng trọng số đơn phân PAM120, điểm phạt chiều dài khoảng trống bằng 12 và điểm phạt khoảng trống bằng 4. Ngoài ra, phần trăm đồng nhất giữa hai trình tự axit amin hoặc axit nucleic có thể được xác định bằng cách sử dụng thuật toán Needleman và Wunsch (*J Mol Biol (Tạp chí Sinh học phân tử)* 48:444-453 (1970)) đã được hợp nhất vào chương trình GAP trong gói phần mềm GCG (có tại http_//_www_gcg_com), sử dụng ma trận Blossum 62 hoặc ma trận PAM250, và trọng số khoảng trống 16, 14, 12, 10, 8, 6, hoặc 4 và trọng số chiều dài 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên biến thể liên kết với hK2 bao gồm một hoặc hai thay thế bảo toàn trong vùng CDR bất kỳ, trong khi vẫn giữ các đặc tính chức năng mong muốn của các mảnh gắn kháng nguyên mẹ liên kết với hK2.

"Biến đổi bảo toàn" chỉ các biến đổi axit amin không ảnh hưởng hoặc làm thay đổi đáng kể các đặc trưng liên kết của kháng thể chứa biến đổi axit amin. Điều hòa bảo thủ bao gồm các thay thế, bổ sung hoặc làm mất axit amin. Thay thế axit amin bảo thủ là những thay thế trong đó axit amin được thay thế bằng đơn phân axit amin có mạch bên tương tự. Các họ đơn phân axit amin có mạch bên tương tự được xác định rõ và bao gồm các axit amin có mạch bên mang tính axit (ví dụ, axit aspartic, axit glutamic), mạch bên có tính bazơ (ví dụ, lysin, arginin, histiđin), mạch bên không phân cực (ví dụ, alanin, valin, leuxin, isoleuxin, prolin, phenylalanin, methionin), mạch bên phân cực không tích điện (ví dụ, glyxin, asparagin, glutamin, xystein, serin, threonin, tyrosin, tryptophan), mạch bên thơm (ví dụ, phenylalanin, tryptophan, histiđin, tyrosin), mạch bên béo (ví dụ, glyxin, alanin, valin, leuxin, isoleuxin, serin, threonin), amit (ví dụ, asparagin, glutamin), mạch bên nhánh beta (ví dụ, threonin, valin, isoleuxin) và mạch bên chứa lưu huỳnh (xystein, methionin). Ngoài ra, gốc tự nhiên bất kỳ trong polypeptit có thể được thay thế bằng alanin, như được mô tả ở phần trước, để gây đột biến quét alanin (MacLennan *và cộng sự*, (1988) *Acta Physiol Scand Suppl* 643:55-67; Sasaki *và cộng sự*, (1988) *Adv Biophys* (Sinh tâm lý học) 35:1-24). Có thể thực hiện thay thế axit amin cho các kháng thể của sáng chế bằng các phương pháp đã biết, ví dụ, bằng phương pháp gây đột biến PCR (Bằng sáng chế Hoa Kỳ Số 4.683.195). Hoặc, có thể tạo các thư viện biến thể ví dụ sử dụng các côđon ngẫu nhiên (NNK) hoặc côđon không ngẫu nhiên, ví dụ côđon DVK, côđon này mã hóa 11 axit amin (Ala, Cys, Asp, Glu, Gly, Lys, Asn, Arg, Ser, Tyr, Trp). Các biến thể tạo thành có thể được thử nghiệm các đặc điểm của chúng bằng các xét nghiệm được mô tả trong tài liệu này.

Phương pháp tạo mảnh gắn kháng nguyên liên kết với hK2

Miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 được đề xuất trong sáng chế có thể được tạo ra bằng các công nghệ khác nhau. Ví dụ: có thể sử dụng phương pháp tế bào lai của Kohler và Milstein để xác định các cặp VH/VL liên kết với hK2. Trong phương pháp tế bào lai, chuột nhắt hoặc động vật chủ khác, như chuột hamster, chuột hoặc gà, được tạo miễn dịch bằng hK2 của người và/hoặc khỉ đuôi dài, sau đó là dung hợp các tế bào lá lách từ các động vật được tạo miễn dịch bằng các tế bào u tủy, sử dụng các phương pháp tiêu chuẩn để hình thành các tế bào lai. Các dòng tế bào vô tính

phát sinh từ các tế bào lai bất tử đơn có thể được sàng lọc để tạo ra các kháng thể chứa miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 có các đặc tính mong muốn, như tính đặc hiệu của liên kết, có hoặc không có phản ứng chéo, ái lực đối với kháng nguyên, và chức năng mong muốn bất kỳ.

Miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 được tạo ra bằng cách tạo miễn dịch cho động vật không phải là người có thể được nhân tính hóa. Các kỹ thuật nhân hóa ví dụ bao gồm việc chọn khung chất nhận của người bao gồm kỹ thuật ghép CDR (Bằng sáng chế Hoa Kỳ Số 5.225.539), ghép SDR (Bằng sáng chế Hoa Kỳ Số 6.818.749), Tái tạo bề mặt (Padlan, *Mol Immunol (Miễn dịch học phân tử)* 28:489-499, 1991), Tái tạo bề mặt bằng các đơn phân quyết định đặc hiệu (Bằng sáng chế Hoa Kỳ Số công bố 2010/0261620), thích ứng với khung của người (Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 8.748.356) hoặc siêu nhân hóa (Bằng sáng chế Hoa Kỳ Số 7.709.226). Trong các phương pháp này, các CDR hoặc tập con các đồng phân CDR của các kháng thể mẹ được chuyển đến các khung của người mà có thể được chọn dựa trên tính tương đồng tổng thể của chúng đối với các khung mẹ, dựa trên đồng dạng trong chiều dài hoặc cấu trúc hợp chuẩn của CDR khung, hoặc kết hợp của chúng.

Miền liên kết kháng nguyên nhân tính hóa có thể được tối ưu hóa hơn nữa để cải thiện tính chọn lọc hoặc ái lực đối với kháng nguyên mong muốn bằng cách hợp nhất các đơn phân đỡ khung thay đổi để bảo toàn ái lực liên kết (đột biến ngược) bằng các kỹ thuật như các kỹ thuật đã mô tả trong Bằng sáng chế quốc tế Số công bố WO1090/007861 và WO1992/22653, hoặc bằng cách đưa biến đổi vào CDR bất kỳ để ví dụ, cải thiện miền liên kết kháng nguyên.

Có thể sử dụng động vật biến đổi gen, như chuột nhắt, chuột cống hoặc gà mang lôcut globulin miễn dịch (Ig) người trong bộ gen của chúng để tạo mảnh gắn kháng nguyên liên kết với hK2, và đã được mô tả trong các bằng sáng chế, chẳng hạn như Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 6.150.584, Bằng sáng chế quốc tế Số công bố WO1999/45962, Bằng sáng chế quốc tế Số công bố WO2002/066630, WO2002/43478, WO2002/043478 và WO1990/04036. Lôcut globulin miễn dịch nội sinh trong động vật này có thể bị phá vỡ hoặc bị làm mất, và ít nhất một phần hoặc toàn bộ lôcut globulin miễn dịch người có thể được đưa vào bộ gen động vật này sử

dụng kỹ thuật tái tổ hợp tương đồng hoặc không tương đồng, sử dụng nhiễm sắc thể chuyển đoạn, hoặc sử dụng gen nhỏ. Các công ty như Regeneron (http://_www_regeneron_com), Harbour Antibodies (http://_www_harbourantibodies_com), Open Monoclonal Technology, Inc. (OMT) (http://_www_omtinc_net), KyMab (http://_www_kymab_com), Trianni (http://_www.trianni_com) và Ablexis (http://_www_ablexis_com) có thể cam kết cung cấp kháng thể người được định hướng kháng lại kháng nguyên chọn lọc sử dụng công nghệ như mô tả ở phần trên. Trong một số phương án, chuột nhắt Ablexis và chuột cống OmniRats đã được tạo miễn dịch bằng protein KLK2 đầy đủ chiều dài và có thể hòa tan (protein Kallikrein-2 6-His của người) (SỐ ID TRÌNH TỰ: 454).

Có thể chọn miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 từ thư viện biểu hiện trên thực khuẩn, trong đó thực khuẩn được kiến tạo để biểu hiện globulin miễn dịch người hoặc các phần của chúng như Fab, kháng thể đơn chuỗi (scFv), hoặc các vùng biến đổi kháng thể tạo thành cặp hoặc không tạo cặp. Miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 có thể được phân lập, ví dụ, từ thư viện biểu hiện trên thực khuẩn biểu hiện vùng biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của kháng thể là protein dung hợp với protein áo pIX của thực khuẩn như được mô tả trong Shi *và cộng sự*, (2010) *J Mol Biol* (*Tạp chí sinh học phân tử*) 397:385-96, và Bằng sáng chế quốc tế số công bố WO09/085462). Các thư viện có thể được sàng lọc về sự liên kết thực khuẩn với hK2 người và/hoặc khỉ đuôi dài và các dòng tế bào dương tính thu được có thể được tạo đặc trưng thêm, các Fab phân lập từ dung dịch thủy phân dòng tế bào, và được chuyển đổi thành scFv hoặc các cấu hình khác của mảnh gắn kháng nguyên.

Có thể thực hiện điều chế kháng nguyên gây miễn dịch và biểu hiện và sản xuất miền liên kết kháng nguyên theo sáng chế này bằng kỹ thuật phù hợp bất kỳ, như sản xuất protein tái tổ hợp. Có thể cho động vật sử dụng kháng nguyên gây miễn dịch dưới dạng protein tinh chế, hoặc hỗn hợp protein bao gồm toàn bộ tế bào hoặc phần chiết mô hoặc tế bào, hoặc kháng nguyên có thể được tạo *de novo* (*mới*) trong cơ thể động vật từ các axit nucleic mã hóa kháng nguyên nói trên hoặc một phần của nó.

Liên hợp với các phần kéo dài thời gian bán thải

Miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 theo sáng chế có thể được liên hợp với các phần kéo dài thời gian bán thải. Ví dụ về các phần kéo dài thời gian bán thải là albumin, biến thể của albumin, protein và/hoặc miền liên kết albumin, transferrin và các đoạn và các chất tương tự của chúng, globulin miễn dịch (Ig) hoặc các đoạn của chúng, chẳng hạn như vùng Fc. Trình tự axit amin của các phần kéo dài thời gian bán thải nói trên đã được biết đến. Ig hoặc các đoạn của chúng bao gồm tất cả các lớp kháng thể, *tức là* IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA và IgE.

Các phần kéo dài thời gian bán thải bổ sung có thể được liên hợp với các miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 theo sáng chế bao gồm các phân tử polyetylen glycol (PEG), như PEG5000 hoặc PEG20,000, axit béo và các este của axit béo có các chiều dài mạch khác nhau, ví dụ: flaurat, myristat, stearat, arachidat, behenat, oleat, arachiđonat, axit octanеđioic, axit tetradecanеđioic, axit octađecanеđioic, axit đocosanеđioic, v.v., polylysin, octan, carbohyđrat (đextran, xenluloza, oligo- hoặc polysacarit) để mang lại các tính chất mong muốn. Các phần này có thể là dung hợp trực tiếp với các miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 theo sáng chế và có thể được tạo ra bằng kỹ thuật nhân bản và biểu hiện tiêu chuẩn. Ngoài ra, cũng có thể sử dụng các phương pháp ghép hóa học thông thường để gắn các phần này vào miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 được sản sinh tái tổ hợp theo sáng chế.

Một phần pegyl có thể, ví dụ: được liên hợp với miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 theo sáng chế bằng cách kết hợp đơn phân cystein vào đầu cuối C của miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 theo sáng chế, hoặc kiến tạo cystein vào các vị trí đơn phân đối diện với điểm liên kết hK2 và gắn một nhóm pegyl vào cysteine bằng các phương pháp được biết đến rộng rãi.

Trong một số phương án, mảnh gắn kháng nguyên liên kết với hK2 được liên hợp thành phần kéo dài thời gian bán thải.

Trong một số phương án, phần kéo dài thời gian bán thải là globulin miễn dịch (Ig), đoạn Ig, vùng hằng định Ig, đoạn của vùng hằng định Ig, vùng Fc, transferrin,

albumin, miền liên kết albumin hoặc polyethylene glycol. Trong một số phương án, phần kéo dài thời gian bán thải là vùng hằng định Ig.

Trong một số phương án, phần kéo dài thời gian bán thải là Ig.

Trong một số phương án, phần kéo dài thời gian bán thải là đoạn Ig.

Trong một số phương án, phần kéo dài thời gian bán thải là vùng hằng định Ig.

Trong một số phương án, phần kéo dài thời gian bán thải là đoạn của vùng hằng định Ig.

Trong một số phương án, phần kéo dài thời gian bán thải là vùng Fc.

Trong một số phương án, phần kéo dài thời gian bán thải là albumin.

Trong một số phương án, phần kéo dài thời gian bán thải là miền liên kết albumin.

Trong một số phương án, phần kéo dài thời gian bán thải là transferrin.

Trong một số phương án, phần kéo dài thời gian bán thải là polyethylene glycol.

Miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 liên hợp với phần kéo dài thời gian bán thải có thể được đánh giá về đặc tính dược động học bằng cách sử dụng mô hình *trong cơ thể sống* đã biết.

Liên hợp với vùng hằng định globulin miễn dịch (Ig) hoặc đoạn của vùng hằng định Ig

Miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 theo sáng chế có thể được liên hợp với vùng hằng định Ig hoặc đoạn của vùng hằng định Ig để truyền đặc tính giống kháng thể, bao gồm chức năng tế bào thực thi Fc như liên kết C1q, gây độc tế bào phụ thuộc bổ thể (CDC), liên kết với thụ thể Fc, gây độc tế bào qua trung gian tế bào phụ thuộc kháng thể (ADCC), thực bào hoặc giảm biểu hiện của thụ thể bề mặt tế bào (ví dụ: thụ thể tế bào B; BCR). Vùng hằng định Ig hoặc đoạn của vùng hằng định Ig cũng có chức năng như phần kéo dài thời gian bán thải theo thảo luận trong tài liệu này.

Miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 theo sáng chế có thể được kiến tạo thành kháng thể thông thường đầy đủ chiều dài bằng các phương pháp tiêu chuẩn. Kháng thể đầy đủ chiều dài bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 có thể được kiến tạo thêm theo mô tả trong tài liệu này.

Vùng hằng định chuỗi nặng globulin miễn dịch bao gồm các miền phụ CH1, bản lề, CH2 và CH3. Miền CH1 nối qua các đơn phân A118-V215, miền CH2 kéo dài qua các đơn phân A231-K340 và miền CH3 kéo dài qua các đơn phân G341-K447 trên chuỗi nặng, đánh số đơn phân theo Chỉ số EU. Trong một số trường hợp, G341 được gọi là đơn phân miền CH2. Bản lề thường được định nghĩa là bao gồm E216 và kết thúc ở P230 trong IgG1 của người. Vùng Fc Ig bao gồm ít nhất miền CH2 và CH3 của vùng hằng định Ig, do đó bao gồm ít nhất vùng từ khoảng A231 đến K447 của vùng hằng định chuỗi nặng Ig.

Sáng chế cũng đề xuất miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 được liên hợp với vùng hằng định globulin miễn dịch (Ig) hoặc đoạn của vùng hằng định Ig.

Theo một số phương án, vùng hằng định Ig là vùng hằng định chuỗi nặng

Theo một số phương án, vùng hằng định Ig là vùng hằng định chuỗi nhẹ.

Theo một số phương án, đoạn của vùng hằng định Ig bao gồm vùng Fc.

Theo một số phương án, đoạn của vùng hằng định Ig bao gồm miền CH2.

Theo một số phương án, đoạn của vùng hằng định Ig bao gồm miền CH3.

Theo một số phương án, đoạn của vùng hằng định Ig bao gồm miền CH2 và miền CH3.

Theo một số phương án, đoạn của vùng hằng định Ig bao gồm ít nhất phần bản lề, miền CH2 và miền CH3. Phần bản lề dùng để chỉ một hoặc nhiều đơn phân axit amin của bản lề Ig.

Theo một số phương án, đoạn của vùng hằng định Ig bao gồm bản lề, miền CH2 và miền CH3.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 được liên hợp với đầu cuối N của vùng hằng định Ig hoặc đoạn của vùng hằng định Ig.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 được liên hợp với đầu cuối C của vùng hằng định Ig hoặc đoạn của vùng hằng định Ig.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 được liên hợp với vùng hằng định Ig hoặc đoạn của vùng hằng định Ig thông qua cầu nối thứ hai (L2).

Theo một số phương án, L2 bao gồm trình tự axit amin có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 7, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107 hoặc 108.

Theo một số phương án, L2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 7.

Theo một số phương án, L2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 76.

Theo một số phương án, L2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 77.

Theo một số phương án, L2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 78.

Theo một số phương án, L2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 79.

Theo một số phương án, L2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 80.

Theo một số phương án, L2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 81.

Theo một số phương án, L2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 82.

Theo một số phương án, L2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 83.

Theo một số phương án, L2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 84.

Theo một số phương án, L2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ:

85.

Theo một số phương án, L2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ:

86.

Theo một số phương án, L2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ:

87.

Theo một số phương án, L2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ:

88.

Theo một số phương án, L2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ:

89.

Theo một số phương án, L2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ:

90.

Theo một số phương án, L2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ:

91.

Theo một số phương án, L2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ:

92.

Theo một số phương án, L2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ:

93.

Theo một số phương án, L2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ:

94.

Theo một số phương án, L2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ:

95.

Theo một số phương án, L2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ:

96.

Theo một số phương án, L2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ:

97.

Theo một số phương án, L2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ:

98.

Theo một số phương án, L2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ:

99.

Theo một số phương án, L2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ:

100.

Theo một số phương án, L2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 101.

Theo một số phương án, L2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 102.

Theo một số phương án, L2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 103.

Theo một số phương án, L2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 104.

Theo một số phương án, L2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 105.

Theo một số phương án, L2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 106.

Theo một số phương án, L2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 107.

Theo một số phương án, L2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 108.

Miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 theo sáng chế được liên hợp với vùng hằng định Ig hoặc đoạn của vùng hằng định Ig có thể được đánh giá về chức năng bằng một số xét nghiệm đã biết. Liên kết với hK2 có thể được đánh giá bằng các phương pháp được mô tả trong tài liệu này. Các đặc tính bị thay đổi được truyền bằng vùng hằng định Ig hoặc đoạn của vùng hằng định Ig như vùng Fc có thể được xét nghiệm trong xét nghiệm liên kết thụ thể Fc bằng các dạng hòa tan của thụ thể, chẳng hạn như thụ thể FcγRI, FcγRII, FcγRIII hoặc FcRn, hoặc bằng xét nghiệm dựa trên tế bào đo lường, ví dụ: ADCC, CDC hoặc ADCP.

ADCC có thể được đánh giá bằng xét nghiệm *trong ống nghiệm* sử dụng tế bào biểu hiện hK2 làm tế bào đích và tế bào NK làm tế bào thực thi. Sự ly giải tế bào có thể được phát hiện qua việc giải phóng nhãn (ví dụ, cơ chất phóng xạ, thuốc nhuộm huỳnh quang hoặc protein trong tế bào tự nhiên) từ các tế bào bị ly giải. Trong xét nghiệm ví dụ, các tế bào đích được sử dụng với tỷ lệ 1 tế bào đích trên 4 tế bào thực thi. Tế bào đích được gắn nhãn trước với BATDA và được kết hợp với tế bào thực thi và kháng thể thử nghiệm. Các mẫu được ủ trong 2 giờ và ly giải tế bào được đo bằng

cách đo BATDA được giải phóng vào lớp bề mặt. Dữ liệu được chuẩn hóa theo độc tính tế bào tối đa với Triton X-100 0,67 % (Sigma Aldrich) và điều khiển tối thiểu được xác định bằng cách giải phóng tự phát BATDA từ các tế bào đích khi không có mặt kháng thể.

Có thể đánh giá ADCP bằng cách sử dụng đại thực bào dẫn xuất từ bạch cầu đơn nhân làm tế bào thực thi và tế bào biểu hiện hK2 bất kỳ nào làm tế bào đích được kiến tạo để biểu hiện GFP hoặc phân tử được gắn nhãn khác. Trong xét nghiệm ví dụ, tỷ lệ tế bào thực thi:tế bào đích có thể là, ví dụ, 4:1. Tế bào thực thi có thể được ủ với tế bào đích trong 4 giờ có hoặc không có kháng thể của sáng chế. Sau khi ủ, các tế bào có thể được tách ra bằng cách sử dụng accutase. Các đại thực bào có thể được nhận dạng với việc các kháng thể kháng CD11b và kháng CD14 cùng được gắn với nhãn huỳnh quang, và có thể xác định phần trăm thực bào dựa trên % huỳnh quang GFP trong các đại thực bào $CD11^{+}CD14^{+}$ bằng các phương pháp tiêu chuẩn.

Có thể đo được cơ chế CDC của tế bào, ví dụ bằng cách cho tế bào Daudi với lượng 1×10^{5} tế bào/lỗ (50 µL/lỗ) vào RPMI-B (RPMI được bổ sung BSA 1 %), thêm 50 µL protein thử nghiệm vào các lỗ với nồng độ cuối vào khoảng 0-100 µg/mL, ủ phản ứng trong 15 phút ở nhiệt độ phòng, thêm 11 µL huyết thanh người tổng hợp vào các lỗ, và ủ phản ứng trong 45 phút ở nhiệt độ 37 °C. Có thể phát hiện phần trăm (%) các tế bào bị ly giải theo % các tế bào nhuộm propidium iođua trong xét nghiệm FACS sử dụng các phương pháp tiêu chuẩn.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 được liên hợp với vùng hằng định chuỗi nặng IgG1 hoặc đoạn của vùng hằng định chuỗi nặng IgG1. Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 được liên hợp với vùng hằng định chuỗi nặng IgG1 hoặc đoạn của vùng hằng định chuỗi nặng IgG1 (*ví dụ*: bao gồm bản lề-CH2-CH3) bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 110. Trong một số phương án, vùng hằng định chuỗi nặng IgG1 bao gồm đột biến làm câm Fc (L234A_L235A_D265S) và đột biến T350V_T366L_K392L_T394W được thiết kế để thúc đẩy quá trình dị đime hóa chọn lọc. Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 được liên

hợp với vùng hằng định chuỗi nặng IgG1 hoặc đoạn của vùng hằng định chuỗi nặng IgG1 có trình tự axit amin với SỐ ID TRÌNH TỰ: 110.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 được liên hợp với vùng hằng định chuỗi nặng IgG1 (*ví dụ*: bao gồm CH1-bản lề-CH2-CH3) bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 378. Trong phương án cụ thể, miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 được liên hợp với vùng hằng định chuỗi nặng IgG1 hoặc đoạn của vùng hằng định chuỗi nặng IgG1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 378.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 được liên hợp với vùng hằng định chuỗi nhẹ IgG1 bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 309. Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 được liên hợp với vùng hằng định chuỗi nhẹ IgG1 bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 447. Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 được liên hợp với vùng hằng định chuỗi nhẹ IgG1 bao gồm trình tự axit amin giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 309 hoặc 447. Trong phương án cụ thể, miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 được liên hợp với vùng hằng định chuỗi nhẹ IgG1 bao gồm trình tự axit amin giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 309.

Trong phương án cụ thể, protein phân lập được đề xuất trong tài liệu này bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 được liên hợp với vùng hằng định chuỗi nặng IgG1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 378 và miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 được liên hợp với vùng hằng định chuỗi nhẹ IgG1 bao gồm trình tự axit amin giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 309.

Trong phương án cụ thể, protein phân lập được đề xuất trong tài liệu này bao gồm miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 và vùng hằng định chuỗi nặng Ig thứ nhất hoặc đoạn của vùng hằng định chuỗi nặng Ig thứ nhất bao gồm trình tự axit amin giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 378.

Trong phương án cụ thể, protein phân lập được đề xuất trong tài liệu này bao gồm miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 và vùng hằng định chuỗi nhẹ Ig thứ nhất hoặc đoạn của vùng hằng định chuỗi nhẹ Ig thứ nhất bao gồm trình tự axit amin giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 309.

Trong phương án cụ thể, protein phân lập được đề xuất trong tài liệu này bao gồm miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 và (i) vùng hằng định chuỗi nặng Ig thứ nhất hoặc đoạn của vùng hằng định chuỗi nặng Ig thứ nhất bao gồm trình tự axit amin giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 378; và (ii) vùng hằng định chuỗi nhẹ Ig thứ nhất hoặc đoạn của vùng hằng định chuỗi nhẹ Ig thứ nhất bao gồm trình tự axit amin giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 309.

Trong phương án cụ thể, protein phân lập được đề xuất trong tài liệu này bao gồm miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho (*ví dụ*: CD3) và vùng hằng định Ig thứ hai hoặc đoạn của vùng hằng định Ig thứ hai bao gồm trình tự axit amin giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 109.

Trong phương án cụ thể, protein phân lập được đề xuất trong tài liệu này bao gồm miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 và (i) vùng hằng định chuỗi nặng Ig thứ nhất hoặc đoạn của vùng hằng định chuỗi nặng Ig thứ nhất bao gồm trình tự axit amin giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 378; và (ii) vùng hằng định chuỗi nhẹ Ig thứ nhất hoặc đoạn của vùng hằng định chuỗi nhẹ Ig thứ nhất bao gồm trình tự axit amin giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 309, và trong đó protein phân lập bao gồm miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho (*ví dụ*: CD3) và vùng hằng định Ig thứ hai hoặc đoạn của vùng hằng định Ig thứ hai bao gồm trình tự axit amin giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 109.

Trong phương án cụ thể, protein phân lập được đề xuất trong tài liệu này bao gồm miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2, trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 170, 171, 172, 173, 174 và 175 và vùng hằng định chuỗi nặng Ig thứ nhất hoặc đoạn của vùng hằng định chuỗi nặng Ig thứ nhất bao gồm trình tự axit amin giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 378.

Trong phương án cụ thể, protein phân lập được đề xuất trong tài liệu này bao gồm miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2, trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 170, 171, 172, 173, 174 và 175 và vùng hằng định chuỗi nhẹ Ig thứ nhất hoặc đoạn của vùng hằng định chuỗi nhẹ Ig thứ nhất bao gồm trình tự axit amin giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 309.

Trong phương án cụ thể, protein phân lập được đề xuất trong tài liệu này bao gồm miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2, trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 170, 171, 172, 173, 174 và 175 và (i) vùng hằng định chuỗi nặng Ig thứ nhất hoặc đoạn của vùng hằng định chuỗi nặng Ig thứ nhất bao gồm trình tự axit amin giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 378; và (ii) vùng hằng định chuỗi nhẹ Ig thứ nhất hoặc đoạn của vùng hằng định chuỗi nhẹ Ig thứ nhất bao gồm trình tự axit amin giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 309.

Trong phương án cụ thể, protein phân lập được đề xuất trong tài liệu này bao gồm miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho (*ví dụ*: CD3), trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 255, HCDR2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 256, HCDR3 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 257, LCDR1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 258, LCDR2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 259, và LCDR3 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 261, và vùng hằng định Ig thứ hai hoặc đoạn của vùng hằng định Ig thứ hai bao gồm trình tự axit amin giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 109.

Trong phương án cụ thể, protein phân lập được đề xuất trong tài liệu này bao gồm miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2, trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 170, 171, 172, 173, 174 và 175 và (i) vùng hằng định chuỗi nặng Ig thứ nhất hoặc đoạn của vùng hằng định chuỗi nặng Ig thứ nhất bao gồm trình tự axit amin giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 378; và (ii) vùng hằng định chuỗi nhẹ Ig thứ nhất hoặc đoạn của vùng hằng định chuỗi nhẹ Ig thứ nhất bao gồm trình tự axit amin giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 309, và trong đó protein

phân lập còn bao gồm miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho (*ví dụ*: CD3), trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 255, HCDR2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 256, HCDR3 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 257, LCDR1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 258, LCDR2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 259, và LCDR3 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 261, và vùng hằng định Ig thứ hai hoặc đoạn của vùng hằng định Ig thứ hai bao gồm trình tự axit amin giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 109.

Trong phương án cụ thể, protein phân lập được đề xuất trong tài liệu này bao gồm miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2, trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163, và vùng hằng định chuỗi nặng Ig thứ nhất hoặc đoạn của vùng hằng định chuỗi nặng Ig thứ nhất bao gồm trình tự axit amin giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 378.

Trong phương án cụ thể, protein phân lập được đề xuất trong tài liệu này bao gồm miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2, trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163, và vùng hằng định chuỗi nhẹ Ig thứ nhất hoặc đoạn của vùng hằng định chuỗi nhẹ Ig thứ nhất bao gồm trình tự axit amin giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 309.

Trong phương án cụ thể, protein phân lập được đề xuất trong tài liệu này bao gồm miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2, trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163, và (i) vùng hằng định chuỗi nặng Ig thứ nhất hoặc đoạn của vùng hằng định chuỗi nặng Ig thứ nhất bao gồm trình tự axit amin giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 378; và (ii) vùng hằng định chuỗi nhẹ Ig thứ nhất hoặc đoạn của vùng hằng định chuỗi nhẹ Ig thứ nhất bao gồm trình tự axit amin giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 309.

Trong phương án cụ thể, protein phân lập được đề xuất trong tài liệu này bao gồm miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho (*ví dụ*: CD3), trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế

bào lympho bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 331, và vùng hằng định Ig thứ hai hoặc đoạn của vùng hằng định Ig thứ hai bao gồm trình tự axit amin giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 109.

Trong phương án cụ thể, protein phân lập được đề xuất trong tài liệu này bao gồm miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2, trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163, và (i) vùng hằng định chuỗi nặng Ig thứ nhất hoặc đoạn của vùng hằng định chuỗi nặng Ig thứ nhất bao gồm trình tự axit amin giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 378; và (ii) vùng hằng định chuỗi nhẹ Ig thứ nhất hoặc đoạn của vùng hằng định chuỗi nhẹ Ig thứ nhất bao gồm trình tự axit amin giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 309, và trong đó protein phân lập còn bao gồm miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho (*ví dụ*: CD3), trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 331, và vùng hằng định Ig thứ hai hoặc đoạn của vùng hằng định Ig thứ hai bao gồm trình tự axit amin giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 109.

Protein bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 theo sáng chế

Miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 theo sáng chế có thể được kiến tạo thành protein đơn đặc hiệu hoặc đa đặc hiệu có nhiều thiết kế khác nhau bằng các phương pháp tiêu chuẩn.

Sáng chế cũng đề xuất protein đơn đặc hiệu bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 theo sáng chế.

Theo một số phương án, protein đơn đặc hiệu là kháng thể.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 theo sáng chế.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu là đặc hiệu đôi.

Theo một số phương án, protein đơn đặc hiệu là đặc hiệu tam.

Theo một số phương án, protein đơn đặc hiệu là đặc hiệu tứ

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu là đơn hóa trị để liên kết với hK2.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu là lưỡng trị để liên kết với hK2.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 và miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho (chẳng hạn như CD3).

Theo một số phương án, kháng nguyên tế bào lympho là kháng nguyên tế bào T.

Theo một số phương án, kháng nguyên tế bào lympho là kháng nguyên tế bào T $CD8^+$.

Theo một số phương án, kháng nguyên tế bào lympho là kháng nguyên tế bào NK.

Theo một số phương án, kháng nguyên tế bào lympho là CD3, epsilon CD3 (CD3ε), CD8, KI2L4, NKG2E, NKG2D, NKG2F, BTNL3, CD186, BTNL8, PD-1, CD195 hoặc NKG2C.

Theo một số phương án, kháng nguyên tế bào lympho là CD3ε.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Theo một số phương án, protein kháng hK2/kháng CD3 là đặc hiệu đôi.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 và/hoặc miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm scFv, $(scFv)_2$, Fv, Fab, $F(ab')_2$, Fd, dAb hoặc VHH.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 và/hoặc miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm Fab.

Theo phương án cụ thể, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm Fab.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm Fab.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 và/hoặc miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm $F(ab')_2$.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm $F(ab')_2$.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm $F(ab')_2$.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 và/hoặc miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm VHH.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VHH.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm VHH.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 và/hoặc miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm Fv.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm Fv.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm Fv.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 và/hoặc miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm Fd.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm Fd.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm Fd.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 và/hoặc miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm scFv.

Trong phương án cụ thể, protein đa đặc hiệu là đặc hiệu đôi, trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm Fab và miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho (*ví dụ*: CD3) bao gồm scFv.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với bao gồm scFv.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm scFv.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm scFv và miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm Fab.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm Fab và miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm scFv.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm scFv và miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm Fab'.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm Fab' và miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm scFv.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm scFv và miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm Fv.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm dAb và miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm scFv.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm scFv và miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm dAb.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm Fd và miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm scFv.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm scFv và miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm VHH.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VHH và miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm scFv.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm Fv và miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm scFv.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm scFv và miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm Fd.

Theo một số phương án, scFv bao gồm, từ đầu cuối N đến C, VH, cầu nối thứ nhất (L1) và VL (VH-L1-VL) hoặc VL, L1 và VH (VL-L1-VH).

Theo một số phương án, L1 bao gồm khoảng 5-50 axit amin.

Theo một số phương án, L1 bao gồm khoảng 5-40 axit amin.

Theo một số phương án, L1 bao gồm khoảng 10-30 axit amin.

Theo một số phương án, L1 bao gồm khoảng 10-20 axit amin.

Theo một số phương án, L1 bao gồm trình tự axit amin có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 7, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107 hoặc 108.

Theo một số phương án, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 7.

Theo một số phương án, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 76.

Theo một số phương án, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 77.

Theo một số phương án, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 78.

Theo một số phương án, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 79.

Theo một số phương án, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 80.

Theo một số phương án, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 81.

Theo một số phương án, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 82.

Theo một số phương án, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 83.

Theo một số phương án, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 84.

Theo một số phương án, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ:

85.

Theo một số phương án, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ:

86.

Theo một số phương án, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ:

87.

Theo một số phương án, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ:

88.

Theo một số phương án, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ:

89.

Theo một số phương án, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ:

90.

Theo một số phương án, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ:

91.

Theo một số phương án, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ:

92.

Theo một số phương án, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ:

93.

Theo một số phương án, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ:

94.

Theo một số phương án, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ:

95.

Theo một số phương án, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ:

96.

Theo một số phương án, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ:

97.

Theo một số phương án, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ:

98.

Theo một số phương án, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ:

99.

Theo một số phương án, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ:

100.

Theo một số phương án, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 101.

Theo một số phương án, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 102.

Theo một số phương án, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 103.

Theo một số phương án, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 104.

Theo một số phương án, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 105.

Theo một số phương án, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 106.

Theo một số phương án, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 107.

Theo một số phương án, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 108.

Trong phương án cụ thể, L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 7.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 63, 72, 141, 147, 170, 176, 188, 194, 196, 198, 200, 206 hoặc 216, HCDR2 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 64, 65, 73, 142, 148, 171, 177, 188, 189, 195, 197, 199, 201, 207 hoặc 217, HCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 66, 143, 172, 178, 184, 190, 208 hoặc 218, LCDR1 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 67, 68, 144, 173, 179, 182, 185 hoặc 191, LCDR2 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 69, 70, 145, 174, 180, 186, 192 hoặc 470 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 71, 146, 175, 181, 187, 193 hoặc 209.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có
các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 63, 65, 66, 68, 70 và 71;
các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 63, 64, 66, 67, 69 và 71;
các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 63, 65, 66, 67, 69 và 71;

các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 141, 142, 143, 144, 145 và 146;
các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 170, 171, 172, 173, 174 và 175;
SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 176, 177, 178, 179, 180 và 181;
SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 170, 183, 184, 185, 186 và 187;
SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 188, 189, 190, 191, 192 và 193;
SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 206, 207, 208, 182, 470 và 209;
các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 147, 148, 143, 144, 145 và 146;
các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 72, 73, 66, 68, 70 và 71;
các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 72, 73, 66, 67, 69 và 71;
SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 194, 195, 172, 173, 174 và 175;
SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 196, 197, 178, 179, 190 và 181.
SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 198, 199, 184, 185, 186 và 187;
SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 200, 201, 190, 191, 192 và 193. hoặc
SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 216, 217, 218, 182, 470 và 209.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 170, 171, 172, 173, 174 và 175, hoặc có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 194, 195, 172, 173, 174 và 175.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 170, 171, 172, 173, 174 và 175 và miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho, tùy chọn là CD3, epsilon CD3 (CD3ε), CD8, KI2L4, NKG2E, NKG2D, NKG2F, BTNL3, CD186, BTNL8, PD-1, CD195 hoặc NKG2C, chẳng hạn như CD3.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 194, 195, 172, 173, 174 và 175 và miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho, tùy chọn là CD3, epsilon CD3 (CD3ε), CD8, KI2L4, NKG2E, NKG2D, NKG2F, BTNL3, CD186, BTNL8, PD-1, CD195 hoặc NKG2C, chẳng hạn như CD3.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 137 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 138.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 164 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 165.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 166 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 167.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 168 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 169.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 204 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 205.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 75 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 74.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 75 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 74.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163, và miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho, tùy chọn là CD3, epsilon CD3 (CD3ε), CD8, KI2L4, NKG2E, NKG2D, NKG2F, BTNL3, CD186, BTNL8, PD-1, CD195 hoặc NKG2C, chẳng hạn như CD3.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163, và miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho, tùy chọn là CD3, epsilon CD3 (CD3ε), CD8, KI2L4, NKG2E, NKG2D, NKG2F, BTNL3, CD186, BTNL8, PD-1, CD195 hoặc NKG2C, chẳng hạn như CD3.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163, và miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho, tùy chọn là CD3, epsilon CD3 (CD3ε), CD8, KI2L4, NKG2E, NKG2D, NKG2F, BTNL3, CD186, BTNL8, PD-1, CD195 hoặc NKG2C, chẳng hạn như CD3.

Trong phương án cụ thể, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163.

Trong phương án cụ thể, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163, và miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho, tùy chọn là CD3, epsilon CD3 (CD3ε), CD8, KI2L4, NKG2E, NKG2D, NKG2F, BTNL3, CD186, BTNL8, PD-1, CD195 hoặc NKG2C, chẳng hạn như CD3.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 4, 5, 6, 139, 159 hoặc 161, và VL có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 1, 2, 3, 140 hoặc 160, với điều kiện Fab không bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 5 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 4, 5 hoặc 6 và VL có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 1, 2, hoặc 3, với điều kiện miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 không bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 5 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm:

VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 5 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 5 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 5 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 5 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 139 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 139 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 139 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 139 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 139 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2;

VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 161 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 161 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 161 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 161 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140; hoặc
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 161 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm trình tự axit amin có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 133, 134, 135, 136, 308, 316, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 404, 405, 406, 407, 408 hoặc 409.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 8.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 9.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 10.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 11.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 12.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 13.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 14.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 15.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 16.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 17.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 18.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 19.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 20.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 21.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 22.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 23.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 133.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 134.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 135.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 136.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 308.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 316.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 318.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 319.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 320.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 321.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 322.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 323.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 324.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 325.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 404.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 405.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 406.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 407.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 408.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 409.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 404,

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 405.

Trong phương án cụ thể, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 404 hoặc 405. Sáng chế cũng đề xuất miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho, trong đó miền liên kết kháng nguyên liên kết với tế bào lympho bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng (VH) có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có SỐ ID TRÌNH TỰ: 157. SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và SỐ ID TRÌNH TỰ: 157 đại diện cho trình tự axit amin VH và VL trong giống của kháng thể CD3B815 của kháng thể mẹ.

Liên ứng VL (SỐ ID TRÌNH TỰ: 157)

$DIQX_1TQSPX_2X_3LSX_4SX_5GX_6RVX_7X_8X_9CRARQSIGTAIHWYQQKX_{10}X_{11}X_{12}X_{13}P$
$X_{14}LLIX_{15}YASESISGX_{16}PSRFSGSGSGTDFTLTIX_{17}SX_{18}QX_{19}EDX_{20}AX_{21}YYCQQ$
$SX_{22}SWPYTFGX_{23}GTKLEIK$

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm:
HCDR1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 255, HCDR2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 256, HCDR3 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 257, LCDR1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 258, LCDR2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 259, và LCDR3 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 260; hoặc
HCDR1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 255, HCDR2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 256, HCDR3 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 257, LCDR1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 258, LCDR2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 259, và LCDR3 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 261.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm:
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 249; hoặc
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 250; hoặc
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 251; hoặc
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 252; hoặc
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 253; hoặc
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 254.

Trong một số phương án, miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm VH ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 251.

Trong một số phương án, miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm VH ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 251.

Trong một số phương án, miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 251.

Trong phương án cụ thể, miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 251.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm

HCDR1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 116, HCDR2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 117, HCDR3 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 118, LCDR1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 119, LCDR2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 120, và LCDR3 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 121; hoặc

VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 122 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 123.

Trong phương án cụ thể, miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 255, HCDR2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 256, HCDR3 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 257, LCDR1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 258, LCDR2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 259, và LCDR3 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 261.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 170, 171, 172, 173, 174 và 175, và miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 255, HCDR2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 256, HCDR3 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 257, LCDR1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 258, LCDR2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 259, và LCDR3 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 261

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 194, 195, 172, 173, 174 và 175, và miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 255, HCDR2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 256, HCDR3 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 257, LCDR1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 258, LCDR2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 259, và LCDR3 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 261.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 170, 171, 172, 173, 174 và 175, và miền liên kết kháng nguyên

thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 251.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 194, 195, 172, 173, 174 và 175, và miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 251.

Trong phương án cụ thể, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163 và miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 255, HCDR2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 256, HCDR3 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 257, LCDR1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 258, LCDR2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 259, và LCDR3 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 261.

Trong phương án cụ thể, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163 và miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 251.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 63, 65, 66, 67, 69 và 71, và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 255, 256, 275, 258, 259 và 261;

trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 63, 65, 66, 67, 69 và 71, và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 116, 117, 118, 119, 120 và 121;

trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 141, 142, 143, 144, 145 và 146, và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm

HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 255, 256, 257, 258, 259 và 261;

trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 141, 142, 143, 144, 145 và 146, và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 116, 117, 118, 119, 120 và 121;

trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 188, 189, 190, 191, 192 và 193, và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 255, 256, 257, 258, 259 và 261;

trong đó miền thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 170, 171, 172, 173, 174 và 175, và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 255, 256, 257, 258, 259 và 261;

trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 170, 183, 184, 185, 186 và 187, và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 255, 256, 257, 258, 259 và 261;

trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 176, 177, 178, 179, 180 và 181, và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 255, 256, 257, 258, 259 và 261;

trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 188, 189, 190, 191, 192 và 193, và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 116, 117, 118, 119, 120 và 121;

trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 206, 207, 208, 182, 470 và 209, và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 116, 117, 118, 119, 120 và 121;
trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 206, 207, 208, 182, 470 và 209, và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 255, 256, 257, 258, 259 và 261; hoặc
trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 170, 171, 172, 173, 174 và 175 và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 255, 256, 257, 258, 259 và 261.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập, bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 63, 65, 66, 67, 69 và 71, và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 255, 256, 275, 258, 259 và 261.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập, bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 63, 65, 66, 67, 69 và 71, và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 116, 117, 118, 119, 120 và 121.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập, bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 141, 142, 143, 144, 145 và 146, và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 255, 256, 257, 258, 259 và 261.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập, bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 141, 142, 143, 144, 145 và 146, và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 116, 117, 118, 119, 120 và 121.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập, bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 188, 189, 190, 191, 192 và 193, và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 255, 256, 257, 258, 259 và 261.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập, bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho, trong đó miền thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 170, 171, 172, 173, 174 và 175, và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 255, 256, 257, 258, 259 và 261.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập, bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 170, 183, 184, 185, 186 và 187, và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 255, 256, 257, 258, 259 và 261.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập, bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 176, 177, 178, 179, 180 và 181, và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 255, 256, 257, 258, 259 và 261.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập, bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 188, 189, 190, 191, 192 và 193, và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 116, 117, 118, 119, 120 và 121.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập, bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 206, 207, 208, 182, 470 và 209, và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 116, 117, 118, 119, 120 và 121.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập, bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho, trong đó

miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 206, 207, 208, 182, 470 và 209, và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 255, 256, 257, 258, 259 và 261.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập, bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 170, 171, 172, 173, 174 và 175 và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 255, 256, 257, 258, 259 và 261.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho, trong đó

miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ:139 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ:140, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ:251;

miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ:139 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ:140, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 122 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ:123;

trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ:137 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ:138, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ:251;

miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ:137 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ:138, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 122 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ:123;

miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ:168 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ:169, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ:251;

miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ:162 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ:163, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ:251;

miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ:166 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ:444, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ:251;

miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ:164 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ:165, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ:251;

miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ:168 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ:169, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 122 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ:123;

miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ:204 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ:205, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 122 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ:123;

miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ:204 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ:205, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ:251; hoặc

miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ:162 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ:163, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ:251.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ:139 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ:140, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ:251.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ:139 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ:140, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 122 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ:123.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ:137 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ:138, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ:251.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ:137 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ:138, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 122 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ:123.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ:168 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ:169, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ:251.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ:162 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ:163, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ:251.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ:166 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ:444, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ:251.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ:164 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ:165, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ:251.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ:168 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ:169, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 122 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ:123.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ:204 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ:205, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 122 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ:123.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ:204 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ:205, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ:251.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ:162 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ:163, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ:251.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3. Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 được liên hợp với vùng hằng định globulin miễn dịch (Ig) thứ nhất hoặc đoạn của vùng hằng định Ig thứ nhất và/hoặc miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho được liên hợp với vùng hằng định globulin miễn dịch (Ig) thứ hai hoặc đoạn của vùng hằng định Ig thứ hai.

Theo một số phương án, đoạn của vùng hằng định Ig thứ nhất và/hoặc đoạn của vùng hằng định Ig thứ hai bao gồm vùng Fc.

Theo một số phương án, đoạn của vùng hằng định Ig thứ nhất và/hoặc đoạn của vùng hằng định Ig thứ hai bao gồm miền CH2.

Theo một số phương án, đoạn của vùng hằng định Ig thứ nhất và/hoặc đoạn của vùng hằng định Ig thứ hai bao gồm miền CH3.

Theo một số phương án, đoạn của vùng hằng định Ig thứ nhất và/hoặc đoạn của vùng hằng định Ig thứ hai bao gồm miền CH2 và miền CH3.

Theo một số phương án, đoạn của vùng hằng định Ig thứ nhất và/hoặc đoạn của vùng hằng định Ig thứ hai bao gồm ít nhất phần bản lề, miền CH2 và miền CH3.

Theo một số phương án, đoạn của vùng hằng định Ig bao gồm bản lề, miền CH2 và miền CH3.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu còn bao gồm cầu nối thứ hai (L2) giữa miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 và vùng hằng định Ig thứ nhất hoặc đoạn của vùng hằng định Ig thứ nhất và miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho và vùng hằng định Ig thứ hai hoặc đoạn của vùng hằng định Ig thứ hai.

Theo một số phương án, L2 bao gồm trình tự axit amin có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 7, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107 hoặc 108.

Theo một số phương án, vùng hằng định Ig thứ nhất hoặc đoạn của vùng hằng định Ig thứ nhất và vùng hằng định Ig thứ hai hoặc đoạn của vùng hằng định Ig thứ hai là lớp kháng thể IgG1, IgG2 và IgG3 hoặc IgG4.

Theo một số phương án, vùng hằng định Ig thứ nhất hoặc đoạn của vùng hằng định Ig thứ nhất và vùng hằng định Ig thứ hai hoặc đoạn của vùng hằng định Ig thứ hai là lớp kháng thể IgG1.

Theo một số phương án, vùng hằng định Ig thứ nhất hoặc đoạn của vùng hằng định Ig thứ nhất và vùng hằng định Ig thứ hai hoặc đoạn của vùng hằng định Ig thứ hai là lớp kháng thể IgG2.

Theo một số phương án, vùng hằng định Ig thứ nhất hoặc đoạn của vùng hằng định Ig thứ nhất và vùng hằng định Ig thứ hai hoặc đoạn của vùng hằng định Ig thứ hai là lớp kháng thể IgG3.

Theo một số phương án, vùng hằng định Ig thứ nhất hoặc đoạn của vùng hằng định Ig thứ nhất và vùng hằng định Ig thứ hai hoặc đoạn của vùng hằng định Ig thứ hai là lớp kháng thể IgG4.

Trong phương án cụ thể, vùng hằng định Ig thứ nhất hoặc đoạn của vùng hằng định Ig thứ nhất và vùng hằng định Ig thứ hai hoặc đoạn của vùng hằng định Ig thứ hai là lớp kháng thể IgG1.

Vùng hằng định Ig thứ nhất hoặc đoạn của vùng hằng định Ig thứ nhất và vùng hằng định Ig thứ hai hoặc đoạn của vùng hằng định Ig thứ hai có thể được kiến tạo thêm theo mô tả trong tài liệu này.

Theo một số phương án, vùng hằng định Ig thứ nhất hoặc đoạn của vùng hằng định Ig thứ nhất và vùng hằng định Ig thứ hai hoặc đoạn của vùng hằng định Ig thứ hai bao gồm ít nhất một đột biến dẫn đến giảm liên kết của protein đa đặc hiệu với FcγR.

Theo một số phương án, ít nhất một đột biến dẫn đến giảm liên kết của protein đa đặc hiệu với FcγR được chọn từ nhóm bao gồm F234A/L235A, L234A/L235A, L234A/L235A/D265S, V234A/G237A/ P238S/H268A/V309L/A330S/P331S, F234A/L235A, S228P/F234A/ L235A, N297A, V234A/G237A, K214T/E233P/

L234V/L235A/G236-bị mất đoạn/A327G/P331A/D365E/L358M, H268Q/V309L/A330S/P331S, S267E/L328F, L234F/L235E/D265A, L234A/L235A/G237A/P238S/H268A/A330S/P331S, S228P/F234A/L235A/G237A/P238S và S228P/F234A/L235A/G236-bị mất đoạn/G237A/P238S, trong đó đánh số đơn phân theo chỉ số EU. Trong phương án cụ thể, vùng hằng định Ig thứ nhất hoặc đoạn của vùng hằng định Ig thứ nhất và/hoặc vùng hằng định Ig thứ hai hoặc đoạn của vùng hằng định Ig thứ hai bao gồm các đột biến sau: L234A_L235A_D265S.

Theo một số phương án, vùng hằng định Ig thứ nhất hoặc đoạn của vùng hằng định Ig thứ nhất và vùng hằng định Ig thứ hai hoặc đoạn của vùng hằng định Ig thứ hai bao gồm ít nhất một đột biến dẫn đến tăng liên kết của protein đa đặc hiệu với thụ thể Fcγ (FcγR).

Theo một số phương án, ít nhất một đột biến dẫn đến tăng liên kết của protein đa đặc hiệu với FcγR được chọn từ nhóm bao gồm S239D/I332E, S298A/E333A/K334A, F243L/R292P/Y300L, F243L/R292P/Y300L/P396L, F243L/R292P/Y300L/V305I/P396L và G236A/S239D/I332E, trong đó đánh số đơn phân theo chỉ số EU.

Theo một số phương án, FcγR là FcγRI, FcγRIIA, FcγRIIB hoặc FcγRIII hoặc kết hợp bất kỳ của chúng.

Theo một số phương án, vùng hằng định Ig thứ nhất hoặc đoạn của vùng hằng định Ig thứ nhất và vùng hằng định Ig thứ hai hoặc đoạn của vùng hằng định Ig thứ hai bao gồm ít nhất một đột biến điều hòa thời gian bán thải của protein đa đặc hiệu.

Theo một số phương án, ít nhất một đột biến điều hòa thời gian bán thải của protein đa đặc hiệu được chọn từ nhóm bao gồm H435A, P257I/N434H, D376V/N434H, M252Y/S254T/T256E/H433K/N434F, T308P/N434A và H435R, trong đó đánh số đơn phân theo chỉ số EU.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu bao gồm ít nhất một đột biến trong miền CH3 của vùng hằng định Ig thứ nhất hoặc trong miền CH3 của đoạn của

vùng hằng định Ig thứ nhất và/hoặc ít nhất một đột biến trong miền CH3 của vùng hằng định Ig thứ hai hoặc trong miền CH3 của đoạn của vùng hằng định Ig thứ hai.

Theo một số phương án, ít nhất một đột biến trong miền CH3 của vùng hằng định Ig thứ nhất hoặc trong miền CH3 của đoạn của vùng hằng định Ig thứ nhất và/hoặc ít nhất một đột biến trong miền CH3 của vùng hằng định Ig thứ hai hoặc trong miền CH3 của đoạn của vùng hằng định Ig thứ hai được chọn từ nhóm bao gồm T350V, L351Y, F405A, Y407V, T366Y, T366W, F405W, T394W, T394S, Y407T, Y407A, T366S/L368A/Y407V, L351Y/F405A/Y407V, T366I/K392M/T394W, F405A/Y407V, T366L/K392M/T394W, L351Y/Y407A, T366A/K409F, L351Y/Y407A, T366V/K409F, T366A/K409F, T350V/L351Y/F405A/Y407V và T350V/T366L/K392L/T394W, trong đó đánh số đơn phân theo chỉ số EU. Trong phương án cụ thể, vùng hằng định Ig thứ nhất hoặc đoạn của vùng hằng định Ig thứ nhất bao gồm các đột biến sau đây T350V_T366L_K392L_T394W và/hoặc vùng hằng định Ig thứ hai hoặc đoạn của vùng hằng định Ig thứ hai bao gồm các đột biến sau đây T350V_L351Y_F405A_Y407V.

Theo một số phương án, vùng hằng định Ig thứ nhất hoặc đoạn của vùng hằng định Ig thứ nhất và vùng hằng định Ig thứ hai hoặc đoạn của vùng hằng định Ig thứ hai bao gồm các đột biến sau

L234A_L235A_D265S_T350V_L351Y_F405A_Y407V trong vùng hằng định Ig thứ nhất và L235A_L235A_D265S_T350V_T366L_K392L_T394W trong vùng hằng định Ig thứ hai; hoặc

L235A_L235A_D265S_T350V_T366L_K392L_T394W trong vùng hằng định Ig thứ nhất và L235A_L235A_D265S_T350V_L351Y_F405A_Y407V trong vùng hằng định Ig thứ hai;

Theo một số phương án, vùng hằng định Ig thứ nhất hoặc đoạn của vùng hằng định Ig thứ nhất và vùng hằng định Ig thứ hai hoặc đoạn của vùng hằng định Ig thứ hai bao gồm các đột biến sau

L234A_L235A_D265S_T350V_L351Y_F405A_Y407V trong vùng hằng định Ig thứ nhất và L234A_L235A_D265S_T350V_T366L_K392L_T394W trong vùng hằng định Ig thứ hai; hoặc

L234A_L235A_D265S_T350V_T366L_K392L_T394W trong vùng hằng định Ig thứ nhất và L234A_L235A_D265S_T350V_L351Y_F405A_Y407V trong vùng hằng định Ig thứ hai;

Trong một số phương án, vùng hằng định chuỗi nặng Ig thứ nhất hoặc đoạn của vùng hằng định chuỗi nặng Ig thứ nhất bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 378.

Trong phương án cụ thể, vùng hằng định chuỗi nặng Ig thứ nhất hoặc đoạn của vùng hằng định chuỗi nặng Ig thứ nhất bao gồm trình tự axit amin giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 378.

Trong một số phương án, vùng hằng định chuỗi nhẹ Ig thứ nhất hoặc đoạn của vùng hằng định chuỗi nhẹ Ig thứ nhất bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 309.

Trong phương án cụ thể, vùng hằng định chuỗi nhẹ Ig thứ nhất hoặc đoạn của vùng hằng định chuỗi nhẹ Ig thứ nhất bao gồm trình tự axit amin giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 309.

Trong một số phương án, vùng hằng định Ig thứ hai hoặc đoạn của vùng hằng định Ig thứ hai bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 109.

Trong phương án cụ thể, vùng hằng định Ig thứ hai hoặc đoạn của vùng hằng định Ig thứ hai bao gồm trình tự axit amin giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 109.

Trong phương án cụ thể, vùng hằng định chuỗi nặng Ig thứ nhất bao gồm trình tự axit amin giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 378, và vùng hằng định chuỗi nhẹ Ig thứ nhất bao gồm trình tự axit amin giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 309 và vùng hằng định Ig thứ hai bao gồm trình tự axit amin giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 109.

Trong phương án cụ thể, protein phân lập được đề xuất trong tài liệu này bao gồm miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 và vùng hằng định chuỗi

nặng Ig thứ nhất hoặc đoạn của vùng hằng định chuỗi nặng Ig thứ nhất bao gồm trình tự axit amin giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 378.

Trong phương án cụ thể, protein phân lập được đề xuất trong tài liệu này bao gồm miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 và vùng hằng định chuỗi nhẹ Ig thứ nhất hoặc đoạn của vùng hằng định chuỗi nhẹ Ig thứ nhất bao gồm trình tự axit amin giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 309.

Trong phương án cụ thể, protein phân lập được đề xuất trong tài liệu này bao gồm miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 và (i) vùng hằng định chuỗi nặng Ig thứ nhất hoặc đoạn của vùng hằng định chuỗi nặng Ig thứ nhất bao gồm trình tự axit amin giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 378; và (ii) vùng hằng định chuỗi nhẹ Ig thứ nhất hoặc đoạn của vùng hằng định chuỗi nhẹ Ig thứ nhất bao gồm trình tự axit amin giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 309.

Trong phương án cụ thể, protein phân lập được đề xuất trong tài liệu này bao gồm miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho (*ví dụ*: CD3) và vùng hằng định Ig thứ hai hoặc đoạn của vùng hằng định Ig thứ hai bao gồm trình tự axit amin giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 109.

Trong phương án cụ thể, protein phân lập được đề xuất trong tài liệu này bao gồm miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 và (i) vùng hằng định chuỗi nặng Ig thứ nhất hoặc đoạn của vùng hằng định chuỗi nặng Ig thứ nhất bao gồm trình tự axit amin giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 378; và (ii) vùng hằng định chuỗi nhẹ Ig thứ nhất hoặc đoạn của vùng hằng định chuỗi nhẹ Ig thứ nhất bao gồm trình tự axit amin giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 309, và trong đó protein phân lập bao gồm miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho (*ví dụ*: CD3) và vùng hằng định Ig thứ hai hoặc đoạn của vùng hằng định Ig thứ hai bao gồm trình tự axit amin giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 109.

Trong phương án cụ thể, protein phân lập được đề xuất trong tài liệu này bao gồm miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2, trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 170, 171, 172, 173, 174 và

175 và vùng hằng định chuỗi nặng Ig thứ nhất hoặc đoạn của vùng hằng định chuỗi nặng Ig thứ nhất bao gồm trình tự axit amin giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 378.

Trong phương án cụ thể, protein phân lập được đề xuất trong tài liệu này bao gồm miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2, trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 170, 171, 172, 173, 174 và 175 và vùng hằng định chuỗi nhẹ Ig thứ nhất hoặc đoạn của vùng hằng định chuỗi nhẹ Ig thứ nhất bao gồm trình tự axit amin giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 309.

Trong phương án cụ thể, protein phân lập được đề xuất trong tài liệu này bao gồm miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2, trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 170, 171, 172, 173, 174 và 175 và (i) vùng hằng định chuỗi nặng Ig thứ nhất hoặc đoạn của vùng hằng định chuỗi nặng Ig thứ nhất bao gồm trình tự axit amin giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 378; và (ii) vùng hằng định chuỗi nhẹ Ig thứ nhất hoặc đoạn của vùng hằng định chuỗi nhẹ Ig thứ nhất bao gồm trình tự axit amin giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 309.

Trong phương án cụ thể, protein phân lập được đề xuất trong tài liệu này bao gồm miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho (*ví dụ*: CD3), trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 255, HCDR2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 256, HCDR3 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 257, LCDR1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 258, LCDR2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 259, và LCDR3 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 261, và vùng hằng định Ig thứ hai hoặc đoạn của vùng hằng định Ig thứ hai bao gồm trình tự axit amin giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 109.

Trong phương án cụ thể, protein phân lập được đề xuất trong tài liệu này bao gồm miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2, trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 170, 171, 172, 173, 174 và 175 và (i) vùng hằng định chuỗi nặng Ig thứ nhất hoặc đoạn của vùng hằng định chuỗi nặng Ig thứ nhất bao gồm trình tự axit amin giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 378; và (ii)

vùng hằng định chuỗi nhẹ Ig thứ nhất hoặc đoạn của vùng hằng định chuỗi nhẹ Ig thứ nhất bao gồm trình tự axit amin giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 309, và trong đó protein phân lập còn bao gồm miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho (*ví dụ*: CD3), trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 255, HCDR2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 256, HCDR3 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 257, LCDR1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 258, LCDR2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 259, và LCDR3 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 261, và vùng hằng định Ig thứ hai hoặc đoạn của vùng hằng định Ig thứ hai bao gồm trình tự axit amin giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 109.

Trong phương án cụ thể, protein phân lập được đề xuất trong tài liệu này bao gồm miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2, trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163, và vùng hằng định chuỗi nặng Ig thứ nhất hoặc đoạn của vùng hằng định chuỗi nặng Ig thứ nhất bao gồm trình tự axit amin giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 378.

Trong phương án cụ thể, protein phân lập được đề xuất trong tài liệu này bao gồm miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2, trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163, và vùng hằng định chuỗi nhẹ Ig thứ nhất hoặc đoạn của vùng hằng định chuỗi nhẹ Ig thứ nhất bao gồm trình tự axit amin giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 309.

Trong phương án cụ thể, protein phân lập được đề xuất trong tài liệu này bao gồm miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2, trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163, và (i) vùng hằng định chuỗi nặng Ig thứ nhất hoặc đoạn của vùng hằng định chuỗi nặng Ig thứ nhất bao gồm trình tự axit amin giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 378; và (ii) vùng hằng định chuỗi nhẹ Ig thứ nhất hoặc đoạn của vùng hằng định chuỗi nhẹ Ig thứ nhất bao gồm trình tự axit amin giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 309.

Trong phương án cụ thể, protein phân lập được đề xuất trong tài liệu này bao gồm miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho (*ví dụ*: CD3), trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 331, và vùng hằng định Ig thứ hai hoặc đoạn của vùng hằng định Ig thứ hai bao gồm trình tự axit amin giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 109.

Trong phương án cụ thể, protein phân lập được đề xuất trong tài liệu này bao gồm miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2, trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163, và (i) vùng hằng định chuỗi nặng Ig thứ nhất hoặc đoạn của vùng hằng định chuỗi nặng Ig thứ nhất bao gồm trình tự axit amin giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 378; và (ii) vùng hằng định chuỗi nhẹ Ig thứ nhất hoặc đoạn của vùng hằng định chuỗi nhẹ Ig thứ nhất bao gồm trình tự axit amin giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 309, và trong đó protein phân lập còn bao gồm miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho (*ví dụ*: CD3), trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 331, và vùng hằng định Ig thứ hai hoặc đoạn của vùng hằng định Ig thứ hai bao gồm trình tự axit amin giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 109.

Tạo protein đa đặc hiệu bao gồm mảnh gắn kháng nguyên liên kết với hK2

Mảnh gắn kháng nguyên liên kết với hK2 theo sáng chế có thể được kiến tạo thành kháng thể đa đặc hiệu, cũng thuộc phạm vi của sáng chế.

Mảnh gắn kháng nguyên liên kết với hK2 có thể được kiến tạo thành kháng thể đa hiệu có chiều dài đầy đủ được tạo ra bằng cách trao đổi nhánh Fab, trong đó các thay thế được đưa vào hai kháng thể lưỡng trị đơn đặc hiệu trong miền CH3 của vùng hằng định Ig thúc đẩy trao đổi nhánh Fab *trong ống nghiệm*. Trong các phương pháp, hai kháng thể lưỡng trị đơn đặc hiệu được kiến tạo để có một số thay thế nhất định tại miền CH3 làm tăng cường tính bền dị đime; các kháng thể được ủ cùng nhau trong các điều kiện khử đủ để cho phép các xystein trong vùng bản lề trải qua quá trình isome hóa liên kết đisulfua; từ đó tạo ra kháng thể đặc hiệu đôi bằng cách trao đổi nhánh Fab.

Các điều kiện ủ nuôi cấy có thể được khôi phục lại tình trạng không khử. Ví dụ về các chất khử có thể được sử dụng là 2- mercaptoetylamin (2-MEA), đithiothreitol (DTT), đithioerythritol (DTE), glutathion, tris(2-carboxyetyl)phosphin (TCEP), L-xystein và beta-mercaptoetanol, tốt nhất là chất khử được chọn từ nhóm bao gồm: 2-mercaptoetylamin, đithiothreitol và tris(2-carboxyetyl)phosphin. Ví dụ, có thể ủ trong ít nhất 90 phút trong nhiệt độ ít nhất bằng 20 °C với sự có mặt của ít nhất 25 mM 2-MEA hoặc với sự có mặt của ít nhất 0,5 mM đithiothreitol với độ pH bằng từ 5-8, ví dụ với độ pH bằng 7,0 hoặc độ pH bằng 7,4.

Đột biến CH3 có thể được sử dụng bao gồm các công nghệ như đột biến Knob-in-Hole (Genentech), đột biến phân tử có thể ghép tĩnh điện (Chugai, Amgen, NovoNordisk, Oncomed), kháng thể Strand Exchange Engineered Domain (Miền kiến tạo trao đổi sợi - SEEDbody) (EMD Serono), đột biến Duobody® (Genmab) và các đột biến bất đối xứng khác (ví dụ: Zymeworks).

Đột biến Knob-in-hole được bộc lộ, ví dụ như trong WO1996/027011 và bao gồm các đột biến trên giao diện của vùng CH3, trong đó axit amin có mạch bên nhỏ (lỗ) được đưa vào vùng CH3 thứ nhất và axit amin có mạch bên lớn chuỗi bên (đầu núm) được đưa vào vùng CH3 thứ hai, dẫn đến tương tác ưu tiên giữa vùng CH3 thứ nhất và vùng CH3 thứ hai. Đột biến vùng CH3 điển hình tạo thành đầu núm và lỗ là T366Y/F405A, T366W/F405W, F405W/Y407A, T394W/Y407T, T394S/Y407A, T366W/T394S, F405W/T394S và T366W/T366S_L368A_Y407V.

Sự hình thành dị đime chuỗi nặng có thể được thúc đẩy bằng các tương tác tĩnh điện bằng cách thay thế đơn phân tích điện dương trên vùng CH3 thứ nhất và đơn phân tích điện âm trên vùng CH3 thứ hai như được mô tả trong US2010/0015133, US2009/0182127, US2010/028637 hoặc US2011/0123532.

Các đột biến bất đối xứng khác có thể được sử dụng để thúc đẩy quá trình dị đime hóa chuỗi nặng là L351Y_F405A_Y407V/T394W, T366I_K392M_T394W/F405A_Y407V, T366L_K392M_T394W/F405A_Y407V, L351Y_Y407A/T366A_K409F, L351Y_Y407A/T366V_K409F, Y407A/T366A_K409F, or

T350V_L351Y_F405A_Y407V/T350V_T366L_K392L_T394W như được mô tả trong US2012/0149876 hoặc US2013/0195849 (Zymeworks).

Đột biến SEEDbody liên quan đến việc thay thế đơn phân IgG chọn lọc bằng đơn phân IgA để thúc đẩy quá trình dị đime hóa chuỗi nặng như được mô tả trong US20070287170.

Các đột biến điển hình khác có thể được dùng là R409D_K370E/D399K_E357K, S354C_T366W/Y349C_ T366S_L368A_Y407V, Y349C_T366W/S354C_T366S_L368A_Y407V, T366K/L351D, L351K/Y349E, L351K/Y349D, L351K/L368E, L351Y_Y407A/T366A_K409F, L351Y_Y407A/T366V_K409F, K392D/D399K, K392D/ E356K, K253E_D282K_K322D/D239K_E240K_K292D, K392D_K409D/D356K_D399K như được sử dụng trong WO2007/147901, WO 2011/143545, WO2013157954, WO2013096291 và US2018/0118849.

Đột biến Duobody® (Genmab) được bộc lộ, ví dụ như trong US9150663 và US2014/0303356 và bao gồm các đột biến F405L/K409R, kiểu dại/F405L_R409K, T350I_K370T_F405L/K409R, K370W/K409R, D399AFGHILMNRSTVWY/K409R, T366ADEFGHILMQVY/K409R, L368ADEGHNRSTVQ/K409AGRH, D399FHKRQ/K409AGRH, F405IKLSTVW/K409AGRH và Y407LWQ/K409AGRH.

Cấu trúc đặc hiệu đôi hoặc đa đặc hiệu bổ sung vào miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 có thể được hợp nhất bao gồm Globulin miễn dịch của miền biến đổi kép (DVD) (Bằng sáng chế quốc tế Số công bố WO2009/134776; DVD là các kháng thể đầy đủ chiều dài bao gồm chuỗi nặng có cấu trúc VH1-cầu nối-VH2-CH và chuỗi nhẹ có cấu trúc VL1-cầu nối-VL2-CL; cầu nối là tùy chọn, các cấu trúc bao gồm các miền nhị trùng hoá khác nhau để kết nối hai nhánh kháng thể với tính đặc hiệu khác nhau, chẳng hạn như cấu trúc leuxin zipper hoặc miền nhị trùng hóa colagen (Bằng sáng chế quốc tế Số công bố WO2012/022811, Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 5.932.448; Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 6.833.441), hai hoặc nhiều kháng thể miền (dAb) được tiếp hợp với nhau, diabody (kháng thể đặc hiệu đôi tái tổ hợp), kháng thể chỉ có chuỗi nặng như kháng thể họ lạc đà và kháng thể họ lạc đà đã kiến tạo, Nhắm đích kép (Dual Targeting) (DT)-Ig (GSK/Domantis), Kháng thể hai trong một (Two-in-one Antibody) (Genentech), Kháng thể đơn dòng liên kết ngang (Cross-linked Mabs)

(Trung tâm ung thư Karmanos), mAb2 (F-Star) và CovX-body (CovX/Pfizer), Đặc hiệu đôi giống IgG (IgG-like Bispecific) (InnClone/Eli Lilly), Ts2Ab (MedImmune/AZ) và BsAb (Zymogenetics), HERCULES (Biogen Idec) và TvAb (Roche), Dung hợp ScFv/Fc (Viện hàn lâm - Academic Institution), SCORPION (Emergent BioSolutions/Trubion, Zymogenetics/BMS), Công nghệ tái nhắm đích ái lực kép (Dual Affinity Retargeting Technology) (Fc-DART) (MacroGenics) và Dual$(ScFv)_2$-Fab (Trung tâm nghiên cứu quốc gia về y học kháng thể--Trung Quốc), Dual-Action hoặc Bis-Fab (Genentech), Dock-and-Lock (DNL) (ImmunoMedics), Đặc hiệu đôi thể lưỡng trị (Bivalent Bispecific) (Biotecnol) và Fab-Fv (UCB-Celltech). Các kháng thể gốc ScFv, diabody và kháng thể miền bao gồm nhưng không giới hạn ở Bispecific T Cell Engager (Thành phần gắn kết tế bào T đặc hiệu đôi) (BiTE) (Micromet), Tandem Diabody (Diabody kép) (Tandab) (Affimed), Dual Affinity Retargeting Technology (Công nghệ tái nhắm đích ái lực kép) (DART) (MacroGenics), Single-chain Diabody (Diabody đơn chuỗi) (Academic), TCR-like Antibodies (Kháng thể giống TCR) (AIT, ReceptorLogics), Human Serum Albumin ScFv Fusion (Dung hợp ScFv albumin huyết thanh người) (Merrimack) và COMBODY (Epigen Biotech), nanobody nhắm đích kép (Ablynx), kháng thể miền chỉ có chuỗi nặng nhắm đích kép.

Miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 theo sáng chế có thể được kiến tạo thành protein đa đặc hiệu bao gồm ba chuỗi polypeptit. Trong các thiết kế đó, có ít nhất một miền liên kết kháng nguyên ở dạng scFv. Ví dụ về thiết kế bao gồm (trong đó "1" biểu thị miền liên kết kháng nguyên thứ nhất, "2" biểu thị miền liên kết kháng nguyên thứ hai và "3" biểu thị miền liên kết kháng nguyên thứ ba:

Thiết kế 1: Chuỗi A) scFv1- CH2-CH3; Chuỗi B) VL2-CL; Chuỗi C) VH2-CH1-bản lề-CH2-CH3

Thiết kế 2: Chuỗi A) scFv1- bản lề- CH2-CH3; Chuỗi B) VL2-CL; Chuỗi C) VH2-CH1-bản lề-CH2-CH3

Thiết kế 3: Chuỗi A) scFv1- CH1-bản lề- CH2-CH3; Chuỗi B) VL2-CL; Chuỗi C) VH2-CH1-bản lề-CH2-CH3

Thiết kế 4: Chuỗi A) CH2-CH3-scFv1; Chuỗi B) VL2-CL; Chuỗi C) VH2-CH1-bản lề-CH2-CH3

Kiến tạo CH3 có thể được kết hợp với Thiết kế 1-4, chẳng hạn như các đột biến L351Y_F405A_Y407V/T394W, T366I_K392M_T394W/F405A_Y407V, T366L_K392M_T394W/F405A_Y407V, L351Y_Y407A/T366A_K409F, L351Y_Y407A/T366V_K409F, Y407A/T366A_K409F hoặc T350V_L351Y_F405A_Y407V/T350V_T366L_K392L_T394W như được mô tả trong US2012/0149876 hoặc US2013/0195849 (Zymeworks).

Trong phương án cụ thể, thiết kế là: Chuỗi A) scFv-bản lề-CH2-CH3; Chuỗi B) VL2-CL; Chuỗi C) VH2-CH1-bản lề-CH2-CH3.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho (chẳng hạn như CD3), trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 63, 72, 141, 147, 170, 176, 188, 194, 196, 198, 200, 206 hoặc 216, HCDR2 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 64, 65, 73, 142, 148, 171, 177, 188, 189, 195, 197, 199, 201, 207 hoặc 217, HCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 66, 143, 172, 178, 184, 190, 208 hoặc 218, LCDR1 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 67, 68, 144, 173, 179, 182, 185 hoặc 191, LCDR2 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 69, 70, 145, 174, 180, 186, 192 hoặc 470 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 71, 146, 175, 181, 187, 193 hoặc 209.

Theo một số phương án, kháng nguyên tế bào lympho là CD3. Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho (chẳng hạn như CD3), trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có

các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 141, 142, 143, 144, 145 và 146;

các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 170, 171, 172, 173, 174 và 175;

SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 176, 177, 178, 179, 180 và 181;

SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 170, 183, 184, 185, 186 và 187;

SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 188, 189, 190, 191, 192 và 193;

SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 206, 207, 208, 182, 470 và 209;

các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 147, 148, 143, 144, 145 và 146;

SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 194, 195, 172, 173, 174 và 175;

SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 196, 197, 178, 179, 190 và 181.

SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 198, 199, 184, 185, 186 và 187;
SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 200, 201, 190, 191, 192 và 193. hoặc
SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 216, 217, 218, 182, 470 và 209.

Theo một số phương án, kháng nguyên tế bào lympho là CD3. Trong phương án cụ thể, protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho (*ví dụ*: CD3), trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 170, 171, 172, 173, 174 và 175, hoặc có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 194, 195, 172, 173, 174 và 175.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho (chẳng hạn như CD3), trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 137 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 138;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 164 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 165;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 166 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 167;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 168 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 169; hoặc
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 204 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 205.

Theo một số phương án kháng nguyên tế bào lympho là CD3.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho (chẳng hạn như CD3), trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 75 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 74.

Theo một số phương án, kháng nguyên tế bào lympho là CD3. Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho (*ví dụ*: CD3), trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163.

Trong phương án cụ thể, protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho (*ví dụ*: CD3), trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163.

Trong phương án cụ thể, protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho (*ví dụ*: CD3), trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163.

Trong phương án cụ thể, protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho (*ví dụ*: CD3), trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163.

Trong phương án cụ thể, protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho (*ví dụ*: CD3), trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho (chẳng hạn như CD3), trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 4, 5, 6, 137, 139, 159 hoặc 161 và VL có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 1, 2, 3, 140 hoặc 160, với điều kiện miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 không bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 5 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2.

Theo một số phương án kháng nguyên tế bào lympho là CD3.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào

lympho (chẳng hạn như CD3), trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm:

VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 5 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 5 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 5 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 5 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 139 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 139 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 139 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 139 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 139 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 161 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 161 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 161 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 161 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140; hoặc
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 161 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160.

Theo một số phương án kháng nguyên tế bào lympho là CD3.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho (chẳng hạn như CD3), trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm trình tự axit amin có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 133, 134, 135, 136, 308, 316, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 404, 405, 406, 407, 408 hoặc 409.

Theo một số phương án kháng nguyên tế bào lympho là CD3.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho (*ví dụ*: CD3), trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 404 hoặc 405.

Trong phương án cụ thể, protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho (*ví dụ*: CD3), trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 404 hoặc 405.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho, trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 255 hoặc 116, HCDR2 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 256 hoặc 117, HCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 257 hoặc 118, LCDR1 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 258 hoặc 119, LCDR2 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 259 hoặc 120, và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 260, 261 hoặc 121.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho, trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 157.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào

lympho, trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm:
HCDR1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 255, HCDR2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 256, HCDR3 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 257, LCDR1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 258, LCDR2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 259, và LCDR3 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 260; hoặc
HCDR1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 255, HCDR2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 256, HCDR3 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 257, LCDR1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 258, LCDR2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 259, và LCDR3 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 261.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho, trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm:
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 249;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 250;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 251;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 252;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 253; hoặc
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 254.

Trong một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho, trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm VH ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 251.

Trong phương án cụ thể, protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho, trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 251.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào

lympho, trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm
HCDR1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 116, HCDR2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 117, HCDR3 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 118, LCDR1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 119, LCDR2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 120, và LCDR3 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 121; hoặc
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 122 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 123.

Trong phương án cụ thể, protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho, trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 255, HCDR2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 256, HCDR3 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 257, LCDR1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 258, LCDR2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 259, và LCDR3 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 261.

Theo một số phương án, miền liên kết thứ hai của protein đa đặc hiệu phân lập liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm trình tự axit amin có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336 hoặc 337.

Trong phương án cụ thể, miền liên kết thứ hai của protein đa đặc hiệu phân lập liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 331.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó
miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 63, 65, 66, 67, 69 và 71, và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 255, 256, 275, 258, 259 và 260;
miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 136, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 251; và/hoặc

protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm HC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 351, HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 358, và LC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 267.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó
miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 63, 65, 66, 67, 69 và 71, và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 116, 117, 118, 119, 120 và 121;
miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 136, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 122 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 123; và/hoặc
protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm HC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 351, HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 359, và LC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 272.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó
miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 141, 142, 143, 144, 145 và 146, và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 255, 256, 257, 258, 259 và 260;
miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 134, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 251; và/hoặc
protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm HC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 352, HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 358, và LC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 267.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó
miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 141, 142, 143, 144, 145 và 146, và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 116, 117, 118, 119, 120 và 121;
miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 134, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 122 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 123; và/hoặc
protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm HC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 352, HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 259, và LC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 272.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó
miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 188, 189, 190, 191, 192 và 193, và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 255, 256, 257, 258, 259 và 260;
miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 325, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 251; và/hoặc
protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm HC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 353, HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 358, và LC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 267.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó
miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 170, 171, 172, 173, 174 và 175 và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 255, 256, 257, 258, 259 và 260;
miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 331; và/hoặc
protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm HC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 354, LC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 221, và HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 360.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó
miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 170, 183, 184, 185, 186 và 187, và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 255, 256, 257, 258, 259 và 260;
miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 166 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 444, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 331; và/hoặc
protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm HC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 355, LC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 445, và HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 360.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó

miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 176, 177, 178, 179, 180 và 181, và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 255, 256, 257, 258, 259 và 260;
miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 164 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 165, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 331; và/hoặc
protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm HC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 356, LC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 222, và HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 360.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó
miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 188, 189, 190, 191, 192 và 193, và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 116, 117, 118, 119, 120 và 121;
miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 325, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 122 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 123; và/hoặc
protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm HC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 353, HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 359, và LC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 272.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó
miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 206, 207, 208, 182, 470 và 209, và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1,

HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 116, 117, 118, 119, 120 và 121;
miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 316, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 122 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 123; và/hoặc
protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm HC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 357, HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 359, và LC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 272.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó
miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 206, 207, 208, 182, 470 và 209, và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 255, 256, 257, 258, 259 và 260;
miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 316, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 151; và/hoặc
protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm HC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 357, HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 358, và LC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 267.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó
miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 170, 171, 172, 173, 174 và 175 và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 255, 256, 257, 258, 259 và 260;

miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 331; và/hoặc
protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm HC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 361, LC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 221, và HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 362.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó

miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 63, 65, 66, 67, 69 và 71, và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 255, 256, 275, 258, 259 và 261;
trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 63, 65, 66, 67, 69 và 71, và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 116, 117, 118, 119, 120 và 121;
trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 141, 142, 143, 144, 145 và 146, và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 255, 256, 257, 258, 259 và 261;
trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 141, 142, 143, 144, 145 và 146, và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 116, 117, 118, 119, 120 và 121;
trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 188, 189, 190, 191,

192 và 193, và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 255, 256, 257, 258, 259 và 261;

trong đó miền thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 170, 171, 172, 173, 174 và 175, và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 255, 256, 257, 258, 259 và 261;

trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 170, 183, 184, 185, 186 và 187, và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 255, 256, 257, 258, 259 và 261;

trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 176, 177, 178, 179, 180 và 181, và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 255, 256, 257, 258, 259 và 261;

trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 188, 189, 190, 191, 192 và 193, và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 116, 117, 118, 119, 120 và 121;

trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 206, 207, 208, 182, 470 và 209, và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 116, 117, 118, 119, 120 và 121;

trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 206, 207, 208, 182, 470 và 209, và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm

HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 255, 256, 257, 258, 259 và 261; hoặc
trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 170, 171, 172, 173, 174 và 175 và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 255, 256, 257, 258, 259 và 261.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập, bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 63, 65, 66, 67, 69 và 71, và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 255, 256, 275, 258, 259 và 261.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập, bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 63, 65, 66, 67, 69 và 71, và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 116, 117, 118, 119, 120 và 121.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập, bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 141, 142, 143, 144, 145 và 146, và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 255, 256, 257, 258, 259 và 261.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập, bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 141, 142, 143, 144, 145 và 146, và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 116, 117, 118, 119, 120 và 121.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập, bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 188, 189, 190, 191, 192 và 193, và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 255, 256, 257, 258, 259 và 261.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập, bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó miền thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 170, 171, 172, 173, 174 và 175, và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 255, 256, 257, 258, 259 và 261.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập, bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 170, 183, 184, 185, 186 và 187, và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 255, 256, 257, 258, 259 và 261.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập, bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 176, 177, 178, 179, 180 và 181, và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 255, 256, 257, 258, 259 và 261.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập, bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 188, 189, 190, 191, 192 và 193, và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 116, 117, 118, 119, 120 và 121.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập, bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 206, 207, 208, 182, 470 và 209, và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 116, 117, 118, 119, 120 và 121.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập, bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 206, 207, 208, 182, 470 và 209, và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1,

LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 255, 256, 257, 258, 259 và 261.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập, bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 170, 171, 172, 173, 174 và 175 và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 255, 256, 257, 258, 259 và 261.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó
miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 136, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 251;
miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 136, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 122 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 123;
miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 134, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 251;
miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 134, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 122 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 123;

miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 325, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 251;
miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 331;
miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 166 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 444, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 331;
miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 164 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 165, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 331;
miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 325, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 122 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 123;
miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 316, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 122 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 123;
miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 316, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 151; hoặc
miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 331.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập, bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 136, và miền liên kết thứ hai liên kết

với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 251.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập, bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 136, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 122 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 123.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập, bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 134, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 251.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập, bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 134, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 122 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 123.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập, bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 325, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 251.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập, bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 331.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập, bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 166 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 444, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 331.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập, bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 164 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 165, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 331.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập, bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 325, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 122 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 123.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập, bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 316, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 122 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 123.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập, bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 316, và miền liên kết thứ hai liên kết

với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 151.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập, bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 331.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó protein phân lập bao gồm:
HC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 351, HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 358, và LC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 267;
HC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 351, HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 359, và LC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 272;
HC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 352, HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 358, và LC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 267;
HC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 352, HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 359, và LC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 272;
HC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 353, HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 358, và LC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 267;
HC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 354, LC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 221, và HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 360;
HC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 355, LC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 223, và HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 360;

HC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 356, LC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 222, và HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 360;
HC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 353, HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 359, và LC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 272;
HC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 357, HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 359, và LC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 272;
HC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 357, HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 358, và LC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 267; hoặc
HC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 361, LC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 221, và HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 362.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó protein phân lập bao gồm HC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 351, HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 358, và LC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 267.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm HC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 351, HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 359, và LC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 272.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm HC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 352, HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 358, và LC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 267.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm HC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 352, HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 359, và LC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 272.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm HC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 353, HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 358, và LC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 267.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm HC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 354, LC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 221, và HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 360.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm HC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 355, LC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 223, và HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 360.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm HC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 356, LC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 222, và HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 360.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm HC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 353, HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 359, và LC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 272.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm HC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 357, HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 359, và LC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 272.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm HC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 357, HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 358, và LC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 267.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm HC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 361, LC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 221, và HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 362.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập là protein kháng hK2/kháng CD3.

Trong phương án cụ thể, sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó
miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 170, 171, 172, 173, 174 và 175, và miền thứ hai liên kết với CD3 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 255, 256, 257, 258, 259 và 261;
miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163, và miền liên kết thứ hai liên kết với CD3 bao gồm scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 331; và/hoặc

protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm HC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 354, LC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 221, và HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 360.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm lysin (ví dụ: K477) ở đầu cuối C của cả hai miền Fc (*tức là* miền HC1 và HC2). Một lysine bổ sung có thể tăng cường biểu hiện của cấu trúc. Theo đó, trong phương án cụ thể, protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm HC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 361, LC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 221, và HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 362.

Theo một số phương án, sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó
miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 170, 171, 172, 173, 174 và 175, và miền thứ hai liên kết với CD3 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 255, 256, 257, 258, 259 và 261;
miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163, và miền liên kết thứ hai liên kết với CD3 bao gồm scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 331; và/hoặc
protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm HC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 361, LC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 221, và HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 362.

Theo một số phương án, sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập, bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH ít nhất 80 % giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL ít nhất 80 % giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163, và miền liên kết thứ hai liên kết với CD3 bao gồm scFv ít nhất 80 % giống với scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 331.

Theo một số phương án, sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập, bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH ít nhất 85 % giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL ít nhất 85 % giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163, và miền liên kết thứ hai liên kết với CD3 bao gồm scFv ít nhất 85 % giống với scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 331.

Theo một số phương án, sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập, bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH ít nhất 90 % giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL ít nhất 90 % giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163, và miền liên kết thứ hai liên kết với CD3 bao gồm scFv ít nhất 90 % giống với scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 331.

Theo một số phương án, sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập, bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH ít nhất 95 % giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có ít nhất 95 % giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163, và miền liên kết thứ hai liên kết với CD3 bao gồm scFv ít nhất 95 % giống với scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 331.

Theo một số phương án, sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập, bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH ít nhất 99 % giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL ít nhất 99 % giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163, và miền liên kết thứ hai liên kết với CD3 bao gồm scFv ít nhất 99 % giống với scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 331.

Theo một số phương án, sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập, bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có ít nhất 95 % giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163, và miền liên kết thứ hai liên kết với CD3 bao gồm scFv ít nhất 95 % giống với scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 331.

Theo một số phương án, sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập, bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL ít nhất 99 % giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163, và miền liên kết thứ hai liên kết với CD3 bao gồm scFv ít nhất 99 % giống với scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 331.

Theo một số phương án, sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập, bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH ít nhất 95 % giống với VH có SỐ

ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163, và miền liên kết thứ hai liên kết với CD3 bao gồm scFv ít nhất 95 % giống với scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 331.

Theo một số phương án, sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập, bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH ít nhất 99 % giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163, và miền liên kết thứ hai liên kết với CD3 bao gồm scFv ít nhất 99 % giống với scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 331.

Theo một số phương án, sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập, bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH ít nhất 95 % giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có ít nhất 95 % giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163, và miền liên kết thứ hai liên kết với CD3 bao gồm scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 331.

Theo một số phương án, sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập, bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH ít nhất 99 % giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL ít nhất 99 % giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163, và miền liên kết thứ hai liên kết với CD3 bao gồm scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 331.

Trong phương án cụ thể, sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập, bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163, và miền liên kết thứ hai liên kết với CD3 bao gồm scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 331.

Theo một số phương án, sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập, bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm HC1 ít nhất 80 % giống với HC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 354, và LC1 ít nhất 80 % giống với LC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 221 và HC2 ít nhất 80 % giống với HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 360.

Theo một số phương án, sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập, bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm HC1 ít nhất 85 % giống với HC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 354, và LC1 ít nhất 85 % giống với LC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 221 và HC2 ít nhất 85 % giống với HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 360.

Theo một số phương án, sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập, bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm HC1 ít nhất 90 % giống với HC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 354, và LC1 ít nhất 90 % giống với LC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 221 và HC2 ít nhất 90 % giống với HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 360.

Theo một số phương án, sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập, bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm HC1 ít nhất 95 % giống với HC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 354, và LC1 ít nhất 95 % giống với LC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 221 và HC2 ít nhất 95 % giống với HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 360.

Theo một số phương án, sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập, bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm HC1 ít nhất 99 % giống với HC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 354, và LC1 ít nhất 99 % giống với LC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 221 và HC2 ít nhất 99 % giống với HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 360.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm lysin (ví dụ: K477) ở đầu cuối C của cả hai miền Fc (*tức là* miền HC1 và HC2). Theo đó, trong một số phương án, protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm HC1 bao gồm lysin đầu C và ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với HC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 361 và HC2 bao gồm lysin đầu C và ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 %) giống với HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 362.

Theo một số phương án, sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập, bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 ở hai đơn phân trở lên bên trong epitope có trình tự với SỐ ID TRÌNH TỰ: 111 và SỐ ID TRÌNH TỰ: 112. Theo một số phương án, sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập, bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó miền liên kết kháng nguyên liên kết với CD3 ở hai đơn phân trở lên bên trong epitope có trình tự với SỐ ID TRÌNH TỰ: 341, SỐ ID TRÌNH TỰ: 448 và SỐ ID TRÌNH TỰ: 449.

Trong phương án cụ thể, sáng chế cũng đề xuất protein đa đặc hiệu phân lập, bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bên trong epitope có trình tự với SỐ ID TRÌNH TỰ: 111 và SỐ ID TRÌNH TỰ: 112 và trong đó miền liên kết kháng nguyên liên kết với CD3 bên trong epitope có trình tự với SỐ ID TRÌNH TỰ: 341, SỐ ID TRÌNH TỰ: 448 và SỐ ID TRÌNH TỰ: 449.

Lớp kháng thể, allotype và kiến tạo Fc

Vùng hằng định Ig hoặc đoạn của vùng hằng định Ig, chẳng hạn như vùng Fc có trong protein theo sáng chế có thể thuộc bất kỳ allotype hoặc lớp kháng thể nào.

Theo một số phương án, vùng hằng định Ig hoặc đoạn của vùng hằng định Ig là lớp kháng thể IgG1.

Theo một số phương án, vùng hằng định Ig hoặc đoạn của vùng hằng định Ig là lớp kháng thể IgG2.

Theo một số phương án, vùng hằng định Ig hoặc đoạn của vùng hằng định Ig là lớp kháng thể IgG3.

Theo một số phương án, vùng hằng định Ig hoặc đoạn của vùng hằng định Ig là lớp kháng thể IgG4.

Vùng hằng định Ig hoặc đoạn của vùng hằng định Ig có thể thuộc alloptype bất kỳ. Người ta mong đợi allotype không có ảnh hưởng đến các đặc tính của vùng hằng định Ig, chẳng hạn như chức năng liên kết hoặc chức năng của tế bào thực thi qua trung gian Fc. Tính sinh miễn dịch của các protein điều trị bao gồm vùng hằng định Ig hoặc đoạn của vùng hằng định Ig liên quan đến nguy cơ tăng cao các phản ứng liên quan đến tiêm truyền và giảm thời gian đáp ứng điều trị (Baert *và cộng sự,* (2003) *N Engl J Med (Tạp chí y khoa New England)* 348:602-08). Mức độ mà các protein điều trị bao gồm vùng hằng định Ig hoặc đoạn của vùng hằng định Ig cảm ứng đáp ứng miễn dịch ở vật chủ có thể được xác định một phần bởi allotyp của vùng hằng định Ig (Stickler *và cộng sự,* (2011) *Genes and Immunity (Gen và miễn dịch)* 12:213-21).

Allotype của vùng hằng định Ig liên quan đến các biến đổi trình tự axit amin ở các vị trí cụ thể tại các trình tự vùng hằng định của kháng thể. Bảng 2 trình bày các allotype IgG1, IgG2 và IgG4 chọn lọc.

Bảng 2.

Allotyp	Các đơn phân axit amin ở các vị trí khác nhau (đánh số đơn phân: Chỉ mục EU)							
	IgG2		IgG4		IgG1			
	189	282	309	422	214	356	358	431
G2m(n)	T	M						
G2m(n-)	P	V						
G2m(n)/(n-)	T	V						
nG4m(a)			L	R				
G1m(17)					K	E	M	A
G1m(17,1)					K	D	L	A
G1m(3)					R	E	M	A

Trong phương án cụ thể, allotype của vùng hằng định Ig là huIgG1_G1 m (17).

Lysin đầu C (CTL) có thể bị loại bỏ từ vùng hằng định Ig bởi các peptiđaza carboxy lưu hành nội sinh trong dòng máu (Cai *và cộng sự*, (2011) *Biotechnol Bioeng (Công nghệ sinh học và Kỹ thuật sinh học)* 108:404-412). Trong quá trình chế tạo, có thể kiểm soát việc loại bỏ CTL đến mức thấp hơn mức tối đa bằng cách kiểm soát nồng độ của Zn^{2+} ngoại bào, EDTA hoặc EDTA – Fe^{3+} như được mô tả trong Bằng sáng chế Hoa Kỳ Số công bố US20140273092. Hàm lượng CTL của protein có thể được đo bằng các phương pháp đã biết.

Theo một số phương án, mảnh gắn kháng nguyên liên kết hK2 được liên hợp với vùng hằng định Ig có hàm lượng lysin đầu C từ khoảng 10 % đến khoảng 90 %. Trong một số phương án, hàm lượng lysin đầu C từ khoảng 20 % đến khoảng 80 %. Trong một số phương án, hàm lượng lysin đầu C từ khoảng 40 % đến khoảng 70 %. Trong một số phương án, hàm lượng lysin đầu C từ khoảng 55 % đến khoảng 70 %. Trong một số phương án, hàm lượng lysin đầu C bằng khoảng 60 %.

Đột biến vùng Fc có thể được tạo ra đối với miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 liên hợp với vùng hằng định Ig hoặc với đoạn của vùng hằng định Ig để điều hòa chức năng của tế bào thực thi như ADCC, ADCP và/hoặc ADCP và/hoặc các đặc tính dược động học. Điều này có thể đạt được bằng cách đưa đột biến vào Fc, điều hòa liên kết của Fc được gây đột biến cho FcγRs hoạt hóa (FcγRI, FcγRIIa, FcγRIII), FcγRIIb ức chế và/hoặc thành FcRn.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 được liên hợp với vùng hằng định Ig hoặc đoạn của vùng hằng định Ig bao gồm ít nhất một đột biến trong vùng hằng định Ig hoặc trong đoạn của vùng hằng định Ig.

Theo một số phương án, ít nhất một đột biến nằm trong vùng Fc.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 được liên hợp với vùng hằng định Ig hoặc với đoạn của vùng hằng định Ig bao gồm ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn hoặc mười lăm đột biến trong vùng Fc.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 được liên hợp với vùng hằng định Ig hoặc đoạn của vùng hằng định Ig bao gồm ít nhất một đột biến trong vùng Fc điều hòa liên kết của kháng thể với FcRn.

Vị trí Fc có thể được gây đột biến để điều hòa thời gian bán thải (ví dụ: liên kết với FcRn) bao gồm vị trí 250, 252, 253, 254, 256, 257, 307, 376, 380, 428, 434 và 435. Các ví dụ về đột biến có thể được tạo riêng lẻ hoặc theo tổ hợp là các đột biến T250Q, M252Y, I253A, S254T, T256E, P257I, T307A, D376V, E380A, M428L, H433K, N434S, N434A, N434H, N434F, H435A và H435R. Các ví dụ về các đột biến đơn hoặc kết hợp có thể được tạo để tăng thời gian bán thải là các đột biến M428L/N434S, M252Y/S254T/T256E, T250Q/M428L, N434A và T307A/E380A/N434A. Các ví dụ về đột biến đơn hoặc kết hợp có thể được tạo để giảm thời gian bán thải là các đột biến H435A, P257I/N434H, D376V/N434H, M252Y/S254T/T256E/H433K/N434F, T308P/N434A và H435R.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 được liên hợp với vùng hằng định Ig hoặc đoạn của vùng hằng định Ig bao gồm bao gồm đột biến M252Y/S254T/T256E.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 được liên hợp với vùng hằng định Ig hoặc đoạn của vùng hằng định Ig bao gồm ít nhất một đột biến trong vùng Fc làm giảm liên kết của protein với thụ thể Fcγ (FcγR) hoạt hóa và/hoặc làm giảm chức năng thực thi của Fc như liên kết C1q, cơ chế gây độc tế bào phụ thuộc bổ thể (CDC), cơ chế gây độc tế bào qua trung gian tế bào phụ thuộc kháng thể (ADCC) hoặc sự thực bào (ADCP).

Các vị trí Fc có thể được gây đột biến để giảm liên kết của kháng thể với thụ thể FcγR hoạt hóa và sau đó giảm chức năng thực thi bao gồm các vị trí 214, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 265, 267, 268, 270, 295, 297, 309, 327, 328, 329, 330, 331 và 365. Các ví dụ về đột biến có thể được tạo riêng lẻ hoặc theo tổ hợp là các đột biến K214T, E233P, L234V, L234A, làm mất G236, V234A, F234A, L235A, G237A, P238A, P238S, D265A, S267E, H268A, H268Q, Q268A, N297A, A327Q, P329A, D270A, Q295A, V309L, A327S, L328F, A330S và P331S ở IgG1, IgG2, IgG3 hoặc IgG4. Các ví dụ về các đột biến kết hợp tạo nên protein có ADCC bị làm giảm là các đột biến L234A/L235A ở IgG1, L234A/L235A/D265S ở IgG1, V234A/G237A/ P238S/H268A/V309L/A330S/P331S ở IgG2, F234A/L235A ở IgG4, S228P/F234A/ L235A ở IgG4, N297A ở tất cả các lớp kháng thể Ig, V234A/G237A ở IgG2, K214T/E233P/ L234V/L235A/G236-bị mất đoạn/A327G/P331A/D365E/L358M ở IgG1, H268Q/V309L/A330S/P331S ở IgG2, S267E/L328F ở IgG1, L234F/L235E/D265A ở IgG1, L234A/L235A/G237A/P238S/H268A/A330S/P331S ở IgG1, S228P/F234A/L235A/G237A/P238S ở IgG4 và S228P/F234A/L235A/G236-bị mất đoạn/G237A/P238S ở IgG4. Cũng có thể sử dụng các miền Fc của IgG2/4 lai, như Fc có các đơn phân 117-260 từ IgG2 và các đơn phân 261-447 từ IgG4.

Ví dụ về đột biến tạo ra protein với CDC giảm là đột biến K322A.

Đột biến đã biết S228P có thể được tạo ở IgG4 để tăng cường tính bền của IgG4.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 được liên hợp với vùng hằng định Ig hoặc đoạn của vùng hằng định Ig bao gồm ít nhất một đột biến được chọn từ nhóm bao gồm K214T, E233P, L234V, L234A, làm mất đoạn G236, V234A, F234A, L235A, G237A, P238A, P238S, D265A, S267E, H268A, H268Q, Q268A, N297A, A327Q, P329A, D270A, Q295A, V309L, A327S, L328F, K322, A330S và P331S.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 được liên hợp với vùng hằng định Ig hoặc đoạn của vùng hằng định Ig bao gồm bao gồm đột biến L234A/L235A/D265S. Trong phương án cụ thể, miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 được liên hợp với vùng hằng định IgG1 hoặc đoạn của vùng hằng định IgG1 bao gồm bao gồm đột biến L234A_L235A_D265S.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 được liên hợp với vùng hằng định Ig hoặc đoạn của vùng hằng định Ig bao gồm bao gồm đột biến L234A/L235A.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 được liên hợp với vùng hằng định Ig hoặc đoạn của vùng hằng định Ig bao gồm ít nhất một đột biến trong vùng Fc tăng cường liên kết của protein với thụ thể Fcγ (FcγR) và/hoặc tăng cường chức năng thực thi của Fc như liên kết C1q, cơ chế gây độc tế bào phụ thuộc bổ thể (CDC), cơ chế gây độc tế bào qua trung gian tế bào phụ thuộc kháng thể (ADCC) và/hoặc sự thực bào (ADCP).

Các vị trí Fc có thể được gây đột biến để tăng liên kết của kháng thể với thụ thể FcγR hoạt hóa và/hoặc tăng cường chức năng thực thi Fc bao gồm các vị trí 236, 239, 243, 256,290,292, 298, 300, 305, 312, 326, 330, 332, 333, 334, 345, 360, 339, 378, 396 hoặc 430 (đánh số đơn phân theo chỉ số EU). Các ví dụ về đột biến có thể được tạo riêng lẻ hoặc theo tổ hợp là G236A, S239D, F243L, T256A, K290A, R292P, S298A, Y300L, V305L, K326A, A330K, I332E, E333A, K334A, A339T và P396L. Các ví dụ về đột biến kết hợp giúp tạo ra protein có cơ chế ADCC hoặc ADCP được tăng cường là S239D/I332E, S298A/E333A/K334A, F243L/R292P/Y300L, F243L/R292P/Y300L/P396L, F243L/R292P/Y300L/V305I/P396L và G236A/S239D/I332E.

Vị trí Fc có thể được gây đột biến để tăng cường CDC bao gồm các vị trí 267, 268, 324, 326, 333, 345 và 430. Các ví dụ về đột biến có thể được tạo riêng lẻ hoặc theo tổ hợp là S267E, F1268F, S324T, K326A, K326W, E333A, E345K, E345Q, E345R, E345Y, E430S, E430F và E430T. Các ví dụ về đột biến kết hợp giúp tạo ra protein có cơ chế CDC được tăng cường là K326A/E333A, K326W/E333A, H268F/S324T, S267E/H268F, S267E/S324T và S267E/H268F/S324T.

Các đột biến cụ thể được mô tả trong tài liệu này là các đột biến khi so sánh với trình tự axit amin kiểu dại IgG1, IgG2 và IgG4 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 130, 131 và 132.

SỐ ID TRÌNH TỰ: 130, IgG1 kiểu dại

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT
HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA
LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH
NHYTQKSLSLSPGK

SỐ ID TRÌNH TỰ: 131; IgG2 kiểu dại

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP
AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIE
KTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDISVEWESNGQP

ENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ
KSLSLSPGK

SỐ ID TRÌNH TỰ: 132; IgG4 kiểu dại

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP
AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP
SCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI
EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSLGK

Liên kết của kháng thể đối với FcγR có thể được đánh giá trên các tế bào được kiến tạo để biểu hiện từng thụ thể bằng cách sử dụng kỹ thuật đo và đếm tế bào theo dòng. Trong xét nghiệm liên kết ví dụ, $2x10^5$ tế bào mỗi lỗ được gieo mầm trong đĩa 96 lỗ và được bao phủ trong dung dịch đệm BSA Stain Buffer (BD Biosciences, San Jose, Hoa Kỳ) trong 30 phút ở 4 °C. Các tế bào được ủ với kháng thể thử nghiệm trên đá băng trong 1,5 giờ ở 4 °C. Sau khi được rửa hai lần bằng dung dịch đệm nhuộm BSA, các tế bào được ủ với kháng thể thứ cấp kháng IgG người được gắn nhãn R-PE (Jackson Immunoresearch Laboratories) trong 45 phút ở 4 °C. Các tế bào được rửa hai lần trong dung dịch đệm nhuộm và sau đó được tái huyền phù trong 150 µL dung dịch đệm nhuộm chứa chất phân biệt tế bào sống/chết DRAQ7 được pha loãng theo tỷ lệ 1:200 (Cell Signaling Technology, Danvers, Hoa Kỳ). Các tín hiệu PE và DRAQ7 của các tế bào được nhuộm được phát hiện bằng máy đo và đếm tế bào theo dòng Miltenyi MACSQuant (Miltenyi Biotec, Auburn, Hoa Kỳ) lần lượt sử dụng kênh B2 và B4. Các tế bào sống bị chặn để loại trừ DRAQ7 vào và các tín hiệu huỳnh quang trung bình hình học được xác định là ít nhất 10.000 trường hợp sống được thu thập. Phần mềm

FlowJo (Tree Star) được sử dụng để phân tích. Dữ liệu được vẽ đồ thị dưới dạng lôgarit của nồng độ kháng thể so với tín hiệu huỳnh quang trung bình. Phân tích hồi quy phi tuyến tính được thực hiện.

Glycoengineering (Kiến tạo glycol)

Khả năng của miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 được liên hợp với vùng hằng định Ig hoặc đoạn của vùng hằng định Ig để làm trung gian ADCC có thể được tăng cường bằng cách kiến tạo thành phần oligosacarit của vùng hằng định Ig hoặc đoạn của vùng hằng định Ig. IgG1 hoặc IgG3 người có dạng glycosyl hóa tại vị trí N tại Asn297 với phần lớn polysacarit có dạng hai râu phổ biến G0, G0F, G1, G1F, G2 hoặc G2F. Vùng hằng định Ig chứa protein có thể được tạo ra bằng các tế bào CHO không được kiến tạo thường có hàm lượng đường fucoza trong polysacarit ít nhất bằng khoảng 85 %. Việc loại bỏ fucoza lõi khỏi oligosacarit dạng phức hai râu gắn với miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 liên hợp với vùng hằng định Ig hoặc với đoạn của vùng hằng định Ig giúp tăng cường ADCC của protein thông qua liên kết FcγRIIIa được cải thiện mà không làm thay đổi liên kết kháng nguyên hoặc hoạt tính CDC. Có thể thu được các protein này bằng các phương pháp khác nhau được báo cáo là dẫn tới biểu hiện thành công globulin miễn dịch được khử fucoza hóa tương đối cao mang oligosacarit Fc dạng phức hai râu như đối chứng có nồng độ molan đồng thẩm áp của môi trường nuôi cấy (Konno *và cộng sự* Cytotechnology (Công nghệ tế bào) 64(:249-65, 2012), ng dụng dòng CHO biến thể Lec13 làm dòng tế bào chủ (Shields *và cộng sự J Biol Chem (Tạp chí Sinh hóa học)* 277:26733-26740, 2002), ứng dụng dòng CHO biến thể EB66 làm dòng tế bào chủ (Olivier *và cộng sự MAbs*;2(4): 405-415, 2010; PMID:20562582), ứng dụng dòng tế bào của tế bào lai của chuột YB2/0 làm dòng tế bào chủ (Shinkawa *và cộng sự J Biol Chem* 278:3466-3473, 2003), introduction of small interfering RNA specifically against the a 1,6-fucosyltrasferase (*FUT8*) gene (Mori *và cộng sự, Biotechnol Bioeng* 88:901-908, 2004), or coexpression of β-1,4-*N*-acetylglucosaminyltransferase III and Golgi α-mannosidase II or a potent alpha-mannosidase I inhibitor, kifunensine (Ferrara *và cộng sự, J Biol Chem* 281:5032-5036, 2006, Ferrara *và cộng sự, Biotechnol Bioeng* 93:851-861, 2006; Xhou *và cộng sự, Biotechnol Bioeng* (Công nghệ sinh học và Kỹ thuật sinh học) 99:652-65, 2008).

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 được liên hợp với vùng hằng định Ig hoặc với đoạn của vùng hằng định Ig theo sáng chế có cấu trúc glycan hai râu với hàm lượng fucoza khoảng từ 1 % đến 15 %, ví dụ: khoảng 15 %, 14 %, 13 %, 12 %, 11 % 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 % hoặc 1 %. Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 được liên hợp với vùng hằng định Ig hoặc đoạn của vùng hằng định Ig có cấu trúc glycan với hàm lượng fucoza khoảng 50 %, 40 %, 45 %, 40 %, 35 %, 30 %, 25 % hoặc 20 %.

"Hàm lượng fucoza" có nghĩa là lượng monosacarit fucoza trong mạch đường tại Asn297. Lượng tương đối của fucoza là phần trăm của cấu trúc chứa fucoza so với toàn bộ cấu trúc glyco. Chúng có thể được đặc trưng hóa và định lượng bằng nhiều phương pháp, ví dụ: 1) sử dụng MALDI-TOF của mẫu được xử lý bằng N-glycosidase F (ví dụ các cấu trúc phức, lai và các cấu trúc mannoza thấp và cao) như được mô tả trong Bằng sáng chế quốc tế Số công bố WO2008/077546 2); 2) bằng cách giải phóng enzym của các polysacarit Asn297 với việc sau đó dẫn xuất và phát hiện/định lượng bằng HPLC (UPLC) bằng huỳnh quang và/hoặc HPLC-MS (UPLC-MS); 3) phân tích protein còn nguyên vẹn của mAb tự nhiên hoặc bị khử, có xử lý hoặc không xử lý polysacarit Asn297 bằng Endo S hoặc enzym khác cắt giữa monosacarit GlcNAc thứ nhất và thứ hai, để fucoza gắn vào GlcNAc thứ nhất; 4) thủy phân mAb (kháng thể đơn dòng) thành các peptit cấu tử bằng cách thủy phân bằng enzym (ví dụ, trypsin hoặc endopeptiđaza Lys-C), và sau đó phân tách, phát hiện và định lượng bằng HPLC-MS (UPLC-MS); 5) Tách oligosacarit của mAb từ protein của mAb bằng cách khử đường ra khỏi glycogen bằng enzym đặc hiệu với PNGase F tại Asn 297. Do đó, oligosacarit được giải phóng có thể được gắn nhãn với nhóm huỳnh quang, được tách và nhận dạng bằng các kỹ thuật bổ sung khác nhau cho phép biểu thị đặc điểm tinh của các cấu trúc polysacarit bằng khối phổ sử dụng kỹ thuật giải hấp laser hỗ trợ bởi chất nền (MALDI) bằng cách so sánh các khối thực nghiệm với các khối lý thuyết, xác định mức sialyl hóa bằng HPLC trao đổi ion (GlycoSep C), tách và định lượng các dạng oligosacarit theo các tiêu chí ưa nước bằng HPLC pha thường (GlycoSep N), và tách và định lượng các dạng oligosacarit bằng điện di mao quản - huỳnh quang cảm ứng laser (HPCE-LIF) hiệu năng cao.

"Fucoza thấp" hoặc "hàm lượng fucoza thấp" theo cách sử dụng trong tài liệu này dùng để chỉ miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 được liên hợp với vùng hằng định Ig hoặc với đoạn của vùng hằng định Ig có hàm lượng fucoza khoảng từ 1 % -15 %.

"Fucoza bình thường" hoặc "hàm lượng fucoza bình thường" theo cách sử dụng trong tài liệu này dùng để chỉ miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 được liên hợp với vùng hằng định Ig hoặc với đoạn của vùng hằng định Ig có hàm lượng fucoza khoảng trên 50 %, thông thường là khoảng trên 80 % hoặc trên 85 %.

Các kháng thể kháng iđiotyp

Kháng thể kháng iđiotyp là kháng thể liên kết đặc hiệu với miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 theo sáng chế này.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể kháng idiotyp liên kết đặc hiệu với miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể kháng idiotyp liên kết đặc hiệu với miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 137 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 138;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 164 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 165;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 166 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 167;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 168 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 169;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 204 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 205.
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 5 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 5 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3;

VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 5 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 5 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 139 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 139 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 139 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 139 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 139 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 161 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 161 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 161 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 161 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140; hoặc
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 161 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160.

Kháng thể kháng iđiotyp (Id) là kháng thể nhận biết các yếu tố quyết định kháng nguyên (*ví dụ* paratope hoặc các CDR) của kháng thể. Kháng thể Id có thể ức chế kháng nguyên hoặc không ức chế. Id ức chế kháng nguyên có thể được sử dụng để phát hiện miền liên kết kháng nguyên tự do trong mẫu (*ví dụ*: miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 theo sáng chế). Id không ức chế có thể được sử dụng để phát hiện toàn bộ kháng thể (tự do, liên kết một phần với kháng nguyên, hoặc liên kết hoàn toàn với kháng nguyên) trong mẫu. Kháng thể Id có thể được điều chế bằng cách tạo miễn dịch cho động vật bằng kháng thể mà kháng thể kháng Id được điều chế cho nó.

Kháng thể kháng Id cũng có thể được sử dụng như chất sinh miễn dịch để cảm ứng đáp ứng miễn dịch ở động vật khác, tạo ra kháng thể được gọi là kháng thể chống kháng Id. Kháng thể kháng Id có thể đồng nhất về epitope với miền liên kết kháng nguyên gốc, gây ra kháng thể kháng Id. Vì vậy, bằng cách sử dụng các kháng thể cho các yếu tố quyết định iđiotyp của miền liên kết kháng nguyên, có thể nhận dạng các dòng khác biểu hiện miền liên kết kháng nguyên có tính đặc hiệu đồng nhất. Các kháng thể kháng Id có thể được biến đổi (do đó tạo ra biến thể của kháng thể kháng Id) và/hoặc được dẫn xuất bằng kỹ thuật phù hợp bất kỳ, như các kỹ thuật được mô tả trong tài liệu này.

Liên hợp miễn dịch

Miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 theo sáng chế, protein bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 hoặc protein đa đặc hiệu bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 (sau đây được gọi chung là protein liên kết hK2) có thể được liên hợp với một phân tử khác loại. Protein liên kết hK2 cũng bao gồm thụ thể kháng nguyên dạng khảm (CAR) bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 theo sáng chế.

Trong một số phương án, phân tử không tương đồng là nhãn có thể được phát hiện hoặc chất gây độc tế bào.

Sáng chế còn cung cấp miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 được liên hợp với nhãn có thể được phát hiện.

Sáng chế còn cung cấp protein bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 được liên hợp với nhãn có thể được phát hiện.

Sáng chế cũng cung cấp protein đa đặc hiệu bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 được liên hợp với nhãn có thể được phát hiện.

Sáng chế còn cung cấp CAR bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 được liên hợp với nhãn có thể được phát hiện.

Sáng chế còn cung cấp miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 được liên hợp với chất gây độc tế bào.

Sáng chế còn cung cấp protein bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 được liên hợp với chất gây độc tế bào.

Sáng chế cũng cung cấp protein đa đặc hiệu bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 được liên hợp với chất gây độc tế bào.

Sáng chế còn cung cấp CAR bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 được liên hợp với chất gây độc tế bào.

protein liên kết hK2 theo sáng chế có thể được sử dụng để hướng phương pháp điều trị đến tế bào biểu hiện hK2, chẳng hạn như tế bào ung thư tuyến tiền liệt hay ung thư vú. Hoặc tế bào biểu hiện hK2 có thể là mục tiêu với protein liên kết hK2 theo sáng chế được ghép với thuốc điều trị được sử dụng để sửa đổi chức năng tế bào ngay khi đã được nội nhập.

Trong một số phương án, nhãn có thể được phát hiện cũng là chất gây độc tế bào.

Protein liên kết hK2 theo sáng chế được liên hợp với nhãn có thể phát hiện, có thể được sử dụng để đánh giá biểu hiện của hK2 trên nhiều mẫu.

Nhãn có thể được phát hiện bao gồm chế phẩm mà khi được liên hợp với protein liên kết hK2 theo sáng chế khiến cho nhãn sau có thể phát hiện được, thông qua phương tiện kính quang phổ, quang hóa, sinh hóa, miễn dịch hóa học hoặc hóa học.

Các ví dụ về nhãn có thể được phát hiện bao gồm các đồng vị phóng xạ, hạt từ tính, hạt kim loại, hạt keo, thuốc nhuộm huỳnh quang, thuốc thử giàu electron, enzym (ví dụ, như thường được sử dụng trong ELISA), biotin, digoxigenin, bán kháng nguyên, phân tử huỳnh quang, phân tử phát quang hóa học, chất nhuộm huỳnh quang, nhóm huỳnh quang, chất dập tắt huỳnh quang, phân tử được nhuộm màu, đồng vị phóng xạ, chất tán sắc, aviđin, streptaviđin, protein A, protein G, kháng thể hoặc mảnh của nó, polyhistiđin, Ni^{2+}, nhãn Flag, nhãn myc, kim loại nặng, enzym, phosphataza

kiềm, peroxyđaza, luciferase, chất cho/chất nhận electron, este acridinium, và chất nền đo màu.

Nhãn có thể được phát hiện có thể tự phát ra tín hiệu, như khi nhãn có thể được phát hiện là đồng vị phóng xạ. Trong các trường hợp khác, nhãn có thể được phát hiện phát ra tín hiệu do được trường bên ngoài kích thích.

Các ví dụ về đồng vị phóng xạ có thể là đồng vị phóng xạ phát ra γ, Auger, β, alpha hoặc positron. Các ví dụ về đồng vị phóng xạ bao gồm ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{15}N, ^{18}F, ^{19}F, ^{55}Co, ^{57}Co, ^{60}Co, ^{61}Cu, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{67}Cu, ^{68}Ga, ^{72}As, ^{75}Br, ^{86}Y, ^{89}Zr, ^{90}Sr, ^{94m}Tc, ^{99m}Tc, ^{115}In, $^{123}1$, $^{124}1$, ^{125}I, $^{131}1$, ^{211}At, ^{212}Bi, ^{213}Bi, ^{223}Ra, ^{226}Ra, ^{225}Ac và ^{227}Ac.

Các ví dụ về nguyên tử kim loại là các kim loại có nguyên tử số lớn hơn 20, như nguyên tử canxi, nguyên tử scanđi, nguyên tử titan, nguyên tử vanađi, nguyên tử crom, nguyên tử mangan, nguyên tử sắt, nguyên tử coban, nguyên tử niken, nguyên tử đồng, nguyên tử kẽm, nguyên tử gallium, nguyên tử germani, nguyên tử arsen, nguyên tử selen, nguyên tử brom, nguyên tử kripton, nguyên tử rubiđi, nguyên tử stronti, nguyên tử ytri, nguyên tử ziricon, nguyên tử niobi, nguyên tử molypđen, nguyên tử tecneti, nguyên tử ruteni, nguyên tử rođi, nguyên tử palladi, nguyên tử bạc, nguyên tử cađimi, nguyên tử inđi, nguyên tử thiếc, nguyên tử antimon, nguyên tử telua, nguyên tử iot, nguyên tử xenon, nguyên tử xesi, nguyên tử bari, nguyên tử lantan, nguyên tử hafini, nguyên tử tantan, nguyên tử vonfram, nguyên tử rheni, nguyên tử osmium, nguyên tử bạch kim, nguyên tử bạch kim, nguyên tử vàng, nguyên tử vàng, nguyên tử radium, nguyên tử actinium, nguyên tử cerium, nguyên tử praseodymium, nguyên tử neodymium, nguyên tử prododium, nguyên tử samomet, nguyên tử samopium, nguyên tử samopium, atomium, atmium nguyên tử, nguyên tử protactinium, nguyên tử urani, nguyên tử neptunium, nguyên tử plutonium, nguyên tử Mỹ, nguyên tử curium, nguyên tử berkelium, nguyên tử california, nguyên tử einsteinium, nguyên tử fermium, mendelevium.

Trong một số phương án, nguyên tử kim loại có thể là kim loại kiềm thổ có nguyên tử số lớn hơn hai mươi.

Trong một số phương án, nguyên tử kim loại có thể là lantanoit.

Trong một số phương án, nguyên tử kim loại có thể là actini.

Trong một số phương án, nguyên tử kim loại có thể là kim loại chuyển tiếp.

Trong một số phương án, nguyên tử kim loại có thể là kim loại kém.

Trong một số phương án, nguyên tử kim loại có thể là nguyên tử vàng, nguyên tử bismuth, nguyên tử tantan, nguyên tử gađolini.

Trong một số phương án, nguyên tử kim loại có thể là kim loại có nguyên tử số từ 53 (tức iot) đến 83 (tức bismuth).

Trong một số phương án, nguyên tử kim loại có thể là kim loại phù hợp để tạo ảnh cộng hưởng từ.

Nguyên tử kim loại có thể là ion kim loại ở dạng trạng thái oxy hóa +1, +2, hoặc +3, như Ba^{2+}, Bi^{3+}, Cs^{+}, Ca^{2+}, Cr^{2+}, Cr^{3+}, Cr^{6+}, Co^{2+}, Co^{3+}, Cu^{+}, Cu^{2+}, Cu^{3+}, Ga^{3+}, Gd^{3+}, Au^{+}, Au^{3+}, Fe^{2+}, Fe^{3+}, F^{3+}, Pb^{2+}, Mn^{2+}, Mn^{3+}, Mn^{4+}, Mn^{7+}, Hg^{2+}, Ni^{2+}, Ni^{3+}, Ag^{+}, Sr^{2+}, Sn^{2+}, Sn^{4+}, và Zn^{2+}. Nguyên tử kim loại có thể bao gồm oxit kim loại, như oxit sắt, oxit mangan, oxit gađolini.

Thuốc nhuộm phù hợp bao gồm bất kỳ thuốc nhuộm nào đã có bán trên thị trường như, ví dụ thuốc nhuộm 5(6)-carboxyfluorescein, IRDye 680RD maleimide hoặc IRDye 800CW, reni polypyridyl, và tương tự.

Nhóm huỳnh quang phù hợp là isothioxyanat chất nhuộm huỳnh quang (FITC), thiosemicarbazit chất nhuộm huỳnh quang, rođamin, Texas Red, CyDye (ví dụ, Cy3, Cy5, Cy5.5), Alexa Fluor (ví dụ, Alexa488, Alexa555, Alexa594; Alexa647), thuốc nhuộm huỳnh quang hồng ngoại gần (NIR) (700-900 nm), và thuốc nhuộm carboxyanin và aminostyryl.

Miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 được liên hợp với nhãn có thể được phát hiện, có thể được sử dụng làm chất tạo ảnh.

Protein bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 được liên hợp với nhãn có thể được phát hiện, có thể được sử dụng làm chất tạo ảnh.

Protein đa đặc hiệu bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 được liên hợp với nhãn có thể được phát hiện, có thể được sử dụng làm chất tạo ảnh.

CAR bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 được liên hợp với nhãn có thể được phát hiện, có thể được sử dụng làm chất tạo ảnh.

Trong một số phương án, chất gây độc tế bào là thuốc hóa trị liệu, thuốc, chất ức chế tăng trưởng, độc tố (ví dụ, độc tố hoạt tính enzym có nguồn gốc vi khuẩn, nấm, thực vật, hoặc động vật, hoặc các mảnh của nó), hoặc đồng vị phóng xạ (ví dụ, liên hợp phóng xạ).

Trong một số phương án, chất gây độc tế bào là daunomyxin, đoxorubixin, methotrexat, vindesin, độc tố vi khuẩn như độc tố bạch hầu, rixin, geldanamycin, maytansinoid hoặc calicheamicin. Chất gây độc tế bào có thể gây ra tác dụng gây độc tế bào và kìm tế bào bằng các cơ chế bao gồm liên kết tubulin, liên kết ADN, hoặc ức chế topoisomeraza.

Trong một số phương án, chất gây độc tế bào được liên hợp với độc tố hoạt tính enzym, như chuỗi A bệnh bạch hầu, các mảnh hoạt tính không liên kết của độc tố bạch hầu, chuỗi A ngoại độc tố (từ *Pseudomonas aeruginosa*), chuỗi A rixin, chuỗi A abrin, chuỗi A modeccin, alpha-sarcin, protein *Aleurites fordii*, protein dianthin, protein *Phytolaca americana* (Thương lục Mỹ) (PAPI, PAPII, và PAP-S), chất ức chế từ *mướp đắng*, curcin, crotin, chất ức chế từ *cỏ bồ hòn*, gelonin, mitogellin, restrictoxin, phenomyxin, enomyxin, và tricothecene.

Trong một số phương án, chất gây độc tế bào là nuclit phóng xạ như ^{212}Bi, ^{131}I, ^{131}In, ^{90}Y, và ^{186}Re.

Trong một số phương án, chất gây độc tế bào là dolastatin hoặc chất dẫn xuất và chất tương tự peptit dolostatin, auristatin hoặc monometyl auristatin phenylalanin. Các đơn phân ví dụ được công bố trong Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 5.635.483 và 5.780.588. Dolastatin và auristatin đã được chứng minh là can thiệp vào động lực học vi ống, thủy phân GTP, và phân chia tế bào và hạt nhân (Woyke và cộng sự (2001) Antimicrob Agents and Chemother (Thuốc ức chế chống vi ống và hóa học trị liệu). 45(12):3580-3584) và có hoạt động kháng ung thư và kháng nấm. Gốc thuốc dolastatin hoặc auristatin có thể được gắn vào kháng thể của sáng chế qua đầu N (amino) hoặc

đầu C (carboxyl) của gốc thuốc peptit (WO02/088172), hoặc qua bất kỳ xystein nào được kiến tạo vào kháng thể.

Protein liên kết hK2 theo sáng chế có thể được liên hợp với nhãn có thể được phát hiện bằng phương pháp đã biết.

Trong một số phương án, nhãn có thể được phát hiện được tạo phức hợp với chất tạo chelat.

Trong một số phương án, nhãn có thể được phát hiện được liên hợp với protein liên kết hK2 theo sáng chế qua cầu nối.

Nhãn có thể được phát hiện hoặc gốc gây độc tế bào có thể được liên kết trực tiếp hoặc gián tiếp với protein liên kết hK2 theo sáng chế bằng phương pháp đã biết. Cầu nối phù hợp đã biết trong ngành và bao gồm, ví dụ, nhóm giả, cầu nối không phenol (chất dẫn xuất của N-succimiđyl-benzoat; đođecaborat), gốc tạo chelat của chất tạo chelat vòng lớn và không vòng, như chất dẫn xuất của 1,4,7,10-tetraazaxyclođođexan-1,4,7,10,axit tetraaxetic (DOTA), chất dẫn xuất của axit đietylentriaminpentaaxetic (DTPA), chất dẫn xuất của axit S-2-(4-Isothioxyanatobenzyl)-1,4,7-triazaxyclononan-1,4,7-triacetic (NOTA) và chất dẫn xuất của axit 1,4,8,11-tetraazaxyclođoxeđan-1,4,8,11-tetraaxetic (TETA), N-succinimiđyl-3-(2-pyriđylđithiol) propionat (SPDP), iminothiolan (IT), chất dẫn xuất hai chức năng của imiđoeste (như đimetyl ađipimiđat HCl), este hoạt tính (như đisucxinimiđyl suberat), alđehyt (như glutaralđehyt), hợp chất bis-azido (như bis(p-aziđobenzoyl)hexaneđiamin), chất dẫn xuất bis-điazoni (như bis-(p-điazonibenzoyl)-etylenđiamin), điisocyanates (như toluen 2,6-điisoxyanat), và hợp chất bis-flo hoạt tính (như 1,5-điflo-2,4-đinitrobenzen) và gốc tạo chelat khác. Cầu nối peptit phù hợp đã được biết đến rộng rãi.

Theo một số phương án, protein liên kết hK2 theo sáng chế được loại bỏ khỏi máu qua quá trình thanh thải ở thận.

Bộ kit

Sáng chế còn đề xuất bộ kit bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2.

Sáng chế còn đề xuất bộ kit bao gồm protein bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2.

Sáng chế còn đề xuất bộ kit bao gồm protein đa đặc hiệu bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2.

Sáng chế còn đề xuất bộ kit bao gồm CAR bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2.

Có thể sử dụng bộ kit để chẩn đoán và làm kit chẩn đoán.

Có thể sử dụng bộ kit để phát hiện sự có mặt của hK2 trong mẫu.

Theo một số phương án, bộ kit bao gồm protein liên kết hK2 theo sáng chế và thuốc thử để phát hiện protein liên kết hK2. Bộ kit có thể bao gồm một hoặc nhiều thành phần bao gồm:

hướng dẫn sử dụng; các thuốc thử khác, ví dụ, nhãn, thuốc điều trị, hoặc tác nhân có ích để tạo chelat, hoặc gắn kết kháng thể với nhãn hoặc thuốc điều trị, hoặc thành phần chống phóng xạ; dụng cụ hoặc vật liệu khác để chuẩn bị kháng thể để sử dụng; các chất mang dược dụng; và dụng cụ hoặc vật liệu khác để cho đối tượng sử dụng.

Theo một số phương án, bộ kit bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 trong dụng cụ chứa và hướng dẫn sử dụng bộ kit.

Theo một số phương án, bộ kit bao gồm protein bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 trong dụng cụ chứa và hướng dẫn sử dụng bộ kit.

Theo một số phương án, bộ kit bao gồm protein đa đặc hiệu bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 trong dụng cụ chứa và hướng dẫn sử dụng bộ kit.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 trong bộ kit được gắn nhãn.

Theo một số phương án, protein bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 trong bộ kit được gắn nhãn.

Theo một số phương án, protein đa đặc hiệu bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 trong bộ kit được gắn nhãn.

Theo một số phương án, bộ kit bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm

VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 137 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 138;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 164 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 165;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 166 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 167;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 168 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 169;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 204 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 205.
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 5 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 5 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 5 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 5 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 139 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 139 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2;

VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 139 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 139 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 139 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 161 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 161 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 161 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 161 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140; hoặc
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 161 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160.

Trong phương án cụ thể, bộ kit bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163.

Theo một số phương án, bộ kit bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm các SỐ ID TRÌNH TỰ: 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 133, 134, 135, 136, 308, 316, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 404, 405, 406, 407, 408 hoặc 409.

Phương pháp phát hiện hK2

Sáng chế còn đề xuất phương pháp phát hiện hK2 trong mẫu, bao gồm bước thu thập mẫu, bước cho mẫu tiếp xúc với miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 theo sáng chế, và bước phát hiện hK2 được liên kết trong mẫu.

Trong một số phương án, mẫu có thể được dẫn xuất từ nước tiểu, máu, huyết thanh, huyết tương, nước bọt, dịch cổ trướng, tế bào tuần hoàn, tế bào không kết hợp với mô (*tức là* tế bào tự do), các mô (*ví dụ*, các mô cắt bỏ bằng phẫu thuật, mô sinh thiết, bao gồm tế bào chọc hút bằng kim nhỏ), các tiêu bản mô v.v.

Miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 theo sáng chế có thể được phát hiện bằng cách các phương pháp đã biết. Các phương pháp ví dụ bao gồm phương pháp gắn nhãn trực tiếp các kháng thể, sử dụng nhãn huỳnh quang hoặc phát quang hóa học, hoặc nhãn phóng xạ, hoặc phương pháp gắn vào kháng thể theo sáng chế gốc có thể được phát hiện, như biotin, các enzym hoặc nhãn epitope. Các ví dụ về nhãn và các gốc bao gồm ruteni, ^{111}In-DOTA, ^{111}In- axit đietylenetriaminpentaaxetic (DTPA), peroxyđaza ở cây cải ngựa, phosphataza kiềm và beta-galactosiđaza, poly-histiđin (gắn nhãn HIS), thuốc nhuộm acriđin, thuốc nhuộm xyanin, thuốc nhuộm flo, thuốc nhuộm oxazin, thuốc nhuộm phenanthriđin, thuốc nhuộm rođamin, thuốc nhuộm Alexafluor®.

Miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 theo sáng chế có thể được sử dụng trong nhiều loại xét nghiệm khác nhau để phát hiện hK2 trong mẫu. Ví dụ về một số xét nghiệm là phân tích lai thấm protein (western blot analysis), xét nghiệm miễn dịch dùng đồng vị phóng xạ, cộng hưởng Plasmon bề mặt, kết tủa miễn dịch, thẩm tách cân bằng, khuếch tán miễn dịch, xét nghiệm miễn dịch điện hóa phát quang (ECL), hóa mô miễn dịch, phân loại tế bào hoạt hóa huỳnh quang (FACS) hoặc xét nghiệm ELISA.

Thụ thể kháng nguyên dạng khảm (CAR) bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 theo sáng chế

Miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bất kỳ được xác định trong tài liệu này có thể được kiến tạo thành thụ thể kháng nguyên dạng khảm (CAR) để cung cấp CAR liên kết với hK2. Sáng chế đề xuất CAR nhắm mục tiêu đến hK2, tế bào bao gồm CAR đó và phương pháp điều trị hK2 gây ung thư, chẳng hạn như ung thư tuyến tiền liệt, sử dụng CAR được mô tả trong tài liệu này.

CAR theo sáng chế có tính đặc hiệu với kháng nguyên đối với hK2. Các cụm từ "có tính đặc hiệu với kháng nguyên" và "suy ra đáp ứng đặc hiệu với kháng nguyên" như được sử dụng trong tài liệu này có nghĩa là CAR có thể liên kết đặc hiệu và nhận biết kháng nguyên về mặt miễn dịch, sao cho việc gắn CAR với kháng nguyên

hK2 sẽ tạo ra đáp ứng miễn dịch. Phương pháp kiểm tra CAR về tính đặc hiệu của kháng nguyên và khả năng nhận dạng tế bào đích đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Sáng chế đề cập đến việc sử dụng tế bào T đã được biến đổi gen để biểu hiện thụ thể kháng nguyên dạng khảm mong muốn một cách ổn định. Thụ thể kháng nguyên dạng khảm (CAR) là protein khác loại hoặc polypeptit được cấu tạo nhân tạo có chứa miền liên kết kháng nguyên của kháng thể (chẳng hạn như scFv) được liên kết với miền tín hiệu của tế bào T. Các đặc điểm của CAR bao gồm khả năng chuyển hướng tính đặc hiệu và khả năng phản ứng của tế bào T đến đích đã chọn theo cách không hạn chế MHC, khai thác các đặc tính gắn kháng nguyên của các kháng thể đơn dòng. Việc nhận dạng kháng nguyên không bị giới hạn MHC mang lại cho tế bào T biểu hiện CAR khả năng nhận dạng kháng nguyên độc lập với quá trình xử lý kháng nguyên, do đó bỏ qua cơ chế xâm lấn khối u chính. Hơn nữa, khi được biểu hiện trong tế bào T, CAR không nhị trùng hóa với chuỗi alpha và beta thụ thể tế bào T nội sinh (TCR).

CAR được mô tả trong tài liệu này cung cấp cấu trúc polypeptit tái tổ hợp bao gồm ít nhất miền liên kết kháng nguyên ngoại bào, miền xuyên màng và miền phát tín hiệu nội bào (còn được gọi là "miền phát tín hiệu bào chất") bao gồm miền phát tín hiệu chức năng có nguồn gốc từ phân tử kích thích theo mô tả trong tài liệu này. Các tế bào T biểu thị CAR trong tài liệu này được gọi là tế bào CAR T, tế bào CAR-T hoặc tế bào T đã biến đổi CAR và các thuật ngữ này được sử dụng thay thế cho nhau trong tài liệu này. Tế bào có thể được biến đổi gen để biểu hiện ổn định miền gắn kháng thể trên bề mặt của nó, cung cấp tính đặc hiệu kháng nguyên mới độc lập với MHC.

Trong một số trường hợp, tế bào T được biến đổi gen để biểu hiện ổn định CAR kết hợp miền nhận diện kháng nguyên của kháng thể với miền nội bào của chuỗi CD3-zeta hoặc protein FcγRI thành protein dạng khảm. Theo một phương án, phân tử kích thích là chuỗi zeta liên kết với phức hợp thụ thể tế bào T.

"Miền tín hiệu nội bào" đề cập đến phần nội bào của phân tử. Nó là phần chức năng của protein hoạt động bằng cách phát thông tin trong tế bào để điều chỉnh hoạt động của tế bào thông qua các đường phát tín hiệu xác định bằng cách tạo ra thông tin

thứ hai hoặc hoạt động như các tế bào thực thi bằng cách phản hồi thông tin này. Miền phát tín hiệu nội bào tạo ra tín hiệu thúc đẩy chức năng thực thi miễn dịch của tế bào chứa CAR, ví dụ, tế bào CAR-T. Ví dụ về chức năng thực thi miễn dịch, ví dụ, trong tế bào CAR-T, bao gồm hoạt động tiêu tế bào và hoạt động trợ giúp, bao gồm cả việc tiết ra các xytokin.

Theo một phương án, miền phát tín hiệu nội bào bao gồm miền phát tín hiệu nội bào chính. Ví dụ các miền tín hiệu nội bào chính bao gồm các miền bắt nguồn từ các phân tử chịu trách nhiệm kích thích sơ cấp, hoặc mô phỏng phụ thuộc kháng nguyên. Theo phương án, miền phát tín hiệu nội bào bao gồm miền nội bào đồng kích thích. Ví dụ các miền phát tín hiệu nội bào đồng kích thích bao gồm các miền bắt nguồn từ các phân tử chịu trách nhiệm đối với tín hiệu đồng kích thích, hoặc mô phỏng phụ thuộc kháng nguyên. Ví dụ: trong trường hợp CAR-T, miền tín hiệu nội bào chính bao gồm trình tự bào chất của thụ thể tế bào T và miền phát tín hiệu nội bào đồng kích thích bao gồm trình tự bào chất từ đồng thụ thể hoặc phân tử đồng kích thích.

Miền phát tín hiệu nội bào chính bao gồm mô-típ phát tín hiệu được gọi là mô-típ kích hoạt dựa trên tyrosine thụ thể miễn dịch hoặc ITAM. Ví dụ về ITAM chứa các trình tự phát tín hiệu bào chất chính bao gồm các trình tự bắt nguồn từ CD3-zeta, FcRγ, FcR beta, CD3γ, CD3δ, CD3ε, CD5, CD22, CD79a, CD79b, CD66d, DAP10 và DAP12.

Thuật ngữ "zeta" hay còn gọi là "chuỗi zeta", "CD3-zeta" hoặc "TCR-zeta" được định nghĩa là protein được cung cấp dưới dạng GenBank số gia nhập BAG36664.1, hoặc các đơn phân tương đương từ loài không phải con người, ví dụ: chuột, thỏ, linh trưởng, chuột, động vật gặm nhấm, khỉ, vượn và các loài tương tự, và "miền kích thích zeta" hoặc cách khác là "miền kích thích CD3-zeta" hoặc" miền kích thích TCR-zeta "được định nghĩa là các đơn phân axit amin từ miền bào chất của chuỗi zeta đủ để phát tín hiệu ban đầu cần thiết cho sự hoạt hóa tế bào T về mặt chức năng. Theo một phương án, miền bào chất của zeta bao gồm các đơn phân từ 52 đến 164 của GenBank số gia nhập BAG36664.1 hoặc các đơn phân tương đương từ loài không phải người, ví dụ: chuột, động vật gặm nhấm, khỉ, vượn và những loài tương tự, là nhiều trình tự gen tương đồng chức năng của chúng. Theo một phương án, "miền

kích thích zeta" hoặc "miền kích thích CD3-zeta" là trình tự được cung cấp dưới dạng SỐ ID TRÌNH TỰ: 28, hoặc trình tự có ít nhất 50 %, ít nhất 55 %, ít nhất 60 %, ít nhất 65 %, ít nhất 70 %, ít nhất 75 %, ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % đồng nhất trình tự với SỐ ID TRÌNH TỰ: 28.

SỐ ID TRÌNH TỰ: 28 miền kích thích CD3-zeta

RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRR KNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYD ALHMQALPPR

Thuật ngữ "phân tử đồng kích thích" dùng để chỉ đối tác liên kết cùng nguồn trên tế bào T liên kết đặc hiệu với phối tử đồng kích thích, do đó làm trung gian cho phản ứng đồng kích thích của tế bào T, như, nhưng không giới hạn ở, tăng sinh. Các phân tử đồng kích thích là các phân tử bề mặt tế bào khác ngoài các thụ thể kháng nguyên hoặc các phối tử của chúng được yêu cầu cho phản ứng miễn dịch hiệu quả. Các phân tử đồng kích thích bao gồm, nhưng không giới hạn ở phân tử MHC bậc 1, BTLA và thụ thể phối tử Toll, cũng như OX40, CD2, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18) và 4-1BB (CD137).

Miền phát tín hiệu nội bào đồng kích thích có thể là phần nội bào của phân tử đồng kích thích. Phân tử đồng kích thích có thể được biểu diễn trong các họ protein sau: Protein thụ thể TNF, protein giống immunoglobulin, thụ thể xytokin, họ các protein xuyên màng, phân tử hoạt hóa tế bào lympho phát tín hiệu (SLAM protein) và thụ thể tế bào NK hoạt hóa. Ví dụ về các phân tử này bao gồm CD27, CD28, 4-1BB (CD137), OX40, GITR, CD30, MyD88, CD40, ICOS, BAFFR, HVEM, kháng nguyên liên kết chức năng tế bào lympho-1 (LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3 và phối tử liên kết đặc hiệu với CD83 và tương tự.

Miền phát tín hiệu nội bào có thể bao gồm toàn bộ phần nội bào, hoặc toàn bộ miền phát tín hiệu nội bào gốc của phân tử mà nó bắt nguồn từ, hoặc đoạn chức năng của nó.

Thuật ngữ "4-1BB" hay còn gọi là "CD137" dùng để chỉ thành viên của siêu họ TNFR với trình tự axit amin được cung cấp dưới dạng GenBank số gia nhập

AAA62478.2, hoặc các đơn phân tương đương từ loài không phải người, ví dụ, chuột, động vật gặm nhấm, khỉ, vượn và các loài tương tự; và "miền đồng kích thích 4-1BB" được định nghĩa như là đơn phân axit amin 214-255 GenBank số gia nhập AAA62478.2, hoặc các đơn phân tương đương từ loài không phải người, ví dụ, chuột, động vật gặm nhấm, khỉ, vượn và các loài tương tự. Theo một phương án, "miền đồng kích thích 4-1BB" hoặc "miền đồng kích thích CD137" là trình tự được cung cấp dưới dạng SỐ ID TRÌNH TỰ: 27 (KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL; SỐ ID TRÌNH TỰ: 27) hoặc các đơn phân tương đương từ loài không phải người, ví dụ: chuột, động vật gặm nhấm, khỉ, vượn và các loài tương tự, hoặc trình tự có ít nhất 50 %, ít nhất 55 %, ít nhất 60 %, ít nhất 65 %, ít nhất 70 %, ít nhất 75 %, ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % đồng nhất trình tự với SỐ ID TRÌNH TỰ: 27.

Theo một phương án, miền xuyên màng được liên kết tự nhiên với một trong các miền khác trong CAR được sử dụng. Theo một phương án khác, vùng xuyên màng có thể được lựa chọn hoặc biến đổi bằng cách thay thế axit amin để tránh liên kết của miền này với miền xuyên màng của các protein màng bề mặt giống nhau hoặc khác nhau để giảm thiểu tương tác với các thành viên khác của phức hợp thụ thể. Theo một phương án, miền xuyên màng bao gồm miền bản lề CD8α.

Theo một số phương án, miền phát tín hiệu bào chất còn bao gồm một hoặc nhiều miền phát tín hiệu chức năng bắt nguồn từ ít nhất một phân tử đồng kích thích như được định nghĩa trong tài liệu này. Theo một phương án, phân tử đồng kích thích được chọn từ 4-1BB (*nghĩa là* CD137), CD27, CD3-zeta và/hoặc CD28. CD28 là chỉ thị tế bào T quan trọng trong quá trình đồng kích thích tế bào T. CD27 là thành viên của siêu họ thụ thể yếu tố hoại tử khối u và hoạt động như một phân tử điểm kiểm tra miễn dịch đồng kích thích. 4-1BB phát tín hiệu đồng kích thích mạnh đến các tế bào T, thúc đẩy sự biệt hóa và tăng cường khả năng tồn tại lâu dài của tế bào lympho T. CD3-zeta liên kết với TCR để tạo ra tín hiệu và chứa các mô-típ hoạt hóa dựa trên tyrosine thụ thể miễn dịch (ITAM). Trong một phương án khác, phân tử đồng kích thích là MyD88 hoặc CD40.

Theo một phương án, CAR bao gồm miền bản lề nội bào bao gồm miền phát tín hiệu CD8 và miền phát tín hiệu thụ thể tế bào T nội bào bao gồm CD28, 4-1BB và CD3-zeta. Theo một phương án khác, CAR bao gồm miền bản lề nội bào và miền phát tín hiệu thụ thể tế bào T nội bào bao gồm CD28, 4-1BB, và CD3-zeta, trong đó miền bản lề bao gồm tất cả hoặc một phần vùng ngoại bào của CD8, CD4 hoặc CD28; tất cả hoặc một phần của vùng hằng định kháng thể; tất cả hoặc một phần của thụ thể FcγRIIIA, bản lề IgG, bản lề IgM, bản lề IgA, bản lề IgD, bản lề IgE hoặc bản lề Ig. Bản lề IgG có thể là từ IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM1, IgM2, IgA1, IgA2, IgD, IgE hoặc dạng khảm của chúng.

CAR được mô tả trong tài liệu này cung cấp cấu trúc polypeptit tái tổ hợp bao gồm ít nhất miền liên kết kháng nguyên ngoại bào, miền xuyên màng và miền phát tín hiệu nội bào (còn được gọi là "miền phát tín hiệu bào chất") bao gồm, *ví dụ:* miền phát tín hiệu chức năng có nguồn gốc từ phân tử kích thích như được định nghĩa bên dưới

Theo một phương án, CAR bao gồm protein dung hợp dạng khảm bao gồm miền nhận biết kháng nguyên ngoại bào, miền xuyên màng và miền phát tín hiệu nội bào bao gồm miền phát tín hiệu chức năng bắt nguồn từ phân tử đồng kích thích. Theo một phương án, CAR bao gồm protein dung hợp dạng khảm bao gồm miền nhận biết kháng nguyên ngoại bào, miền xuyên màng và miền phát tín hiệu nội bào bao gồm miền phát tín hiệu chức năng bắt nguồn từ phân tử đồng kích thích và miền phát tín hiệu chức năng bắt nguồn từ phân tử đồng kích thích. Theo một phương án, CAR bao gồm protein dung hợp dạng khảm bao gồm miền nhận biết kháng nguyên ngoại bào, miền xuyên màng và miền phát tín hiệu nội bào bao gồm ít nhất hai miền phát tín hiệu chức năng bắt nguồn từ một hoặc nhiều phân tử đồng kích thích và miền phát tín hiệu chức năng bắt nguồn từ phân tử đồng kích thích.

CAR theo sáng chế có thể được thiết kế để tự nó bao gồm miền phát tín hiệu CD28 và/hoặc 4-1BB hoặc được kết hợp với mọi miền bào chất mong muốn bất kỳ khác hữu ích trong ngữ cảnh của CAR theo sáng chế. Theo một phương án, miền bào chất của CAR có thể bao gồm thêm miền phát tín hiệu của CD3-zeta. Ví dụ, miền bào chất của CAR có thể bao gồm nhưng không giới hạn ở các mô-đun tín hiệu CD3-zeta,

4-1BB và CD28 và tổ hợp của chúng. Theo đó, sáng chế đề xuất tế bào CAR T và phương pháp sử dụng chúng cho liệu pháp áp dụng.

Sáng chế cung cấp thêm các biến thể, ví dụ: các biến thể chức năng, của CAR. Thuật ngữ "biến thể chức năng" như được sử dụng trong tài liệu này đề cập đến CAR có đồng nhất trình tự cơ bản hoặc có ý nghĩa hoặc tương tự với CAR gốc mà biến thể chức năng giữ lại hoạt tính sinh học của CAR mà nó là một biến thể. Các biến thể chức năng bao gồm, ví dụ: các biến thể đó của CAR duy trì khả năng nhận biết tế bào đích ở mức độ tương tự, cùng mức độ hoặc ở mức độ cao hơn, là CAR mẹ. Khi tham chiếu đến CAR mẹ, biến thể chức năng có thể, ví dụ: chiếm ít nhất khoảng 30 %, khoảng 40 %, khoảng 50 %, khoảng 60 %, khoảng 75 %, khoảng 80 %, khoảng 85 %., khoảng 90 %, khoảng 91 %, khoảng 92 %, khoảng 93 %, khoảng 94 %, khoảng 95 %, khoảng 96 %, khoảng 97 %, khoảng 98 %, giống nhau khoảng 99 % hoặc hơn về trình tự axit amin với CAR mẹ.

Ví dụ, biến thể chức năng có thể bao gồm trình tự axit amin của CAR mẹ với ít nhất một sự thay thế axit amin bảo toàn. Theo một phương án, biến thể chức năng bao gồm trình tự axit amin của CAR mẹ với ít nhất một sự thay thế axit amin không bảo toàn. Trong trường hợp này, sự thay thế axit amin không bảo toàn có thể không can thiệp hoặc ức chế hoạt động sinh học của biến thể chức năng. Sự thay thế axit amin không bảo toàn có thể tăng cường hoạt tính sinh học của biến thể chức năng sao cho hoạt tính sinh học của biến thể chức năng được tăng lên so với CAR mẹ.

Sự thay thế axit amin bảo toàn đã được biết đến trong ngành và được mô tả trong tài liệu này.

CAR theo sáng chế về cơ bản có thể bao gồm trình tự axit amin được chỉ định hoặc trình tự được mô tả trong tài liệu này, sao cho các thành phần khác, ví dụ, axit amin khác, không làm thay đổi cơ bản hoạt tính sinh học của biến thể chức năng.

CAR theo sáng chế (bao gồm các phần chức năng và các biến thể chức năng) có thể có độ dài bất kỳ, *nghĩa là*, có thể bao gồm bất kỳ số lượng axit amin, miễn là CAR (hoặc các phần chức năng hoặc các biến thể chức năng của chúng) giữ nguyên hoạt tính sinh học của chúng, ví dụ: khả năng liên kết đặc hiệu với kháng nguyên, phát

hiện các tế bào bị bệnh (ví dụ: tế bào ung thư) trong vật chủ hoặc điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh ở vật chủ, v.v. Ví dụ: CAR có thể dài khoảng 50 đến khoảng 5000 axit amin, như khoảng 50, khoảng 70, khoảng 75, khoảng 100, khoảng 125, khoảng 150, khoảng 175, khoảng 200, khoảng 225, khoảng 250, khoảng 275, khoảng 300, khoảng 325, khoảng 350, khoảng 375, khoảng 400, khoảng 425, khoảng 450, khoảng 475, khoảng 500, khoảng 525, khoảng 550, khoảng 575, khoảng 600, khoảng 625, khoảng 650, khoảng 675, khoảng 700, khoảng 725, khoảng 750, khoảng 775, khoảng 800, khoảng 825, khoảng 850, khoảng 875, khoảng 900, khoảng 925, khoảng 950, khoảng 975, khoảng 1000 axit amin trở lên.

CAR theo sáng chế (bao gồm các phần chức năng và các biến thể chức năng của sáng chế) có thể bao gồm các axit amin tổng hợp thay cho một hoặc nhiều axit amin có trong tự nhiên. Các axit amin tổng hợp này đã được biết đến trong ngành, và bao gồm, ví dụ, axit aminoxyclohexan cacboxylic, norleuxin, axit α-amino n-đecanoic, homoserin, S-axetylaminometyl-xystein, trans-3- và trans-4-hyđroxyprolin, 4 -aminophenylalanin, 4-nitrophenylalanin, α- (2-amino-2-norbornan)-axit cacboxylic, axit α, γ-điaminobutyric, axit α, β-điaminopropionic, homophenylalanin, 4-clorophenylalanin, 4-cacboxyphenylalanin, β-phenylsein -hyđroxyphenylalanin, phenylglyxin, α-naphthylalanin, cyclohexylalanin, cyclohexylglyxin, N′-benzyl-N′-metyl-lysin, N ′, N′-đibenzyl-lysin, 6-hyđroxylysin, ornithin, axit α-aminoxyclopentan carboxylic, axit α-aminocyclohexan cacboxylic, axit α-aminocycloheptan cacboxylic, axit inđolin-2-cacboxylic, axit 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-cacboxylic, axit aminomalonic, axit aminomalonic monoamit và α-tert-butylglyxin.

CAR theo sáng chế (bao gồm các phần chức năng và các biến thể chức năng) có thể chịu biến đổi sau chuyển hóa. Chúng có thể được glycosyl hóa, este hóa, N-axyl hóa, amit hóa, carboxyl hóa, phosphoryl hóa, este hóa, tuần hoàn hóa thông qua, ví dụ, cầu nối đisulfua, hoặc chuyển đổi thành muối bổ sung axit. Theo một số phương án, chúng được đime hóa hoặc polyme hóa, hoặc liên hợp.

CAR theo sáng chế (bao gồm các phần chức năng và các biến thể chức năng của chúng) có thể thu được bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật. Các phương pháp thích hợp của *de novo* tổng hợp polypeptit và protein được mô tả trong

các tài liệu tham khảo, như Chan và cộng sự, *Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis (Tổng hợp peptit pha rắn Fmoc)*, Oxford University Press, Oxford, Vương quốc Anh, 2000; *Peptide and Protein Drug Analysis (Phân tích Thuốc Peptit và Protein)*, hiệu chỉnh, Reid, R., Marcel Dekker, Inc., 2000; và *Epitope Mapping (Ánh xạ Epitope)*, hiệu chỉnh, Westwood và cộng sự, Oxford University Press, Oxford, Vương quốc Anh, 2001. Ngoài ra, CAR có thể được sản xuất tái tổ hợp bằng cách sử dụng các axit nucleic được mô tả trong tài liệu này bằng cách sử dụng các phương pháp tái tổ hợp tiêu chuẩn. Hơn nữa, một số CAR (bao gồm các phần chức năng và các biến thể chức năng của chúng) có thể được phân lập và/hoặc tinh chế từ một nguồn, chẳng hạn như thực vật, vi khuẩn, côn trùng, động vật có vú, v.v. Phương pháp phân lập và thanh lọc đã được biết đến trong ngành. Ngoài ra, CAR theo sáng chế (bao gồm các phần chức năng và các biến thể chức năng của chúng) có thể được tổng hợp thương mại. Về mặt này, CAR, polypeptit và protein có thể được tổng hợp, tái tổ hợp, phân lập và/hoặc tinh chế.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể hoặc mảnh gắn kháng nguyên của nó liên kết với epitope của CAR theo sáng chế. Ngoài ra, kháng thể hoặc mảnh gắn kháng nguyên của nó có thể có bất kỳ mức độ ái lực hoặc ái lực nào đối với phần chức năng của CAR. Trong một số phương án, kháng thể hoặc mảnh gắn kháng nguyên của nó có thể liên kết với hK2 bằng khoảng ái lực (K_D). Trong một phương án, kháng thể liên kết với hK2 bằng K_D nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 10^{-7} M, như là, nhưng không giới hạn ở các giá trị sau, 1-9,9 (hoặc khoảng bất kỳ hoặc giá trị bất kỳ trong khoảng, như 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, hoặc 9) x 10^{-8} M, 10^{-9} M, 10^{-10} M, 10^{-11} M, 10^{-12} M, 10^{-13} M, 10^{-14} M, 10^{-15} M hoặc khoảng bất kỳ hoặc giá trị bất kỳ trong khoảng, như được xác định bằng cộng hưởng plasmon bề mặt hoặc phương pháp Kinexa, như những người có trình độ trong ngành đã thực hành. Một ví dụ về ái lực là ái lực nhỏ hơn hoặc bằng 1×10^{-8} M. Ví dụ khác là ái lực nhỏ hơn hoặc bằng 1×10^{-9} M.

Các phương pháp kiểm tra kháng thể về khả năng liên kết với bất kỳ phần chức năng của CAR theo sáng chế đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này và bao gồm bất kỳ thử nghiệm liên kết kháng thể-kháng nguyên, như, ví dụ, Xét nghiệm miễn nhiễm tia X (RIA), Western blot (thẩm tách miễn dịch), xét nghiệm hấp thụ miễn dịch

liên kết với enzym (ELISA), xét nghiệm kết tủa miễn dịch, và xét nghiệm ức chế cạnh tranh.

Phần CAR bao gồm kháng thể hoặc đoạn kháng thể của chúng có thể tồn tại ở nhiều dạng khác nhau trong đó miền gắn kháng nguyên được biểu hiện như một phần của chuỗi polypeptit liền kề, bao gồm, ví dụ, đoạn kháng thể vùng đơn (sdAb), scFv và kháng thể dạng khảm ở người hoặc kháng thể được nhân hóa (Harlow và cộng sự, 1999, *Trong: Using Antibodies: (Sử dụng kháng thể) A Laboratory Manual* (*Hướng dẫn sử dụng cho Phòng thí nghiệm*), Cold Spring Harbor Laboratory Press, N.Y.; Harlow và cộng sự, 1989, *Trong: Kháng thể: A Laboratory Manual* (*Hướng dẫn sử dụng cho Phòng thí nghiệm*), Cold Spring Harbor, N.Y.; Harlow và cộng sự, 1988, *Proc. Natl. Acad. Sci.(Kỷ yếu Viện Hàn lâm Khoa học Quốc gia) USA* 85:5879-5883; Bird và cộng sự, (1988) *Science (Khoa học)* 242:423-426). Theo một phương án, miền liên kết kháng nguyên của CAR theo sáng chế bao gồm đoạn kháng thể. Theo một phương án, CAR theo sáng chế bao gồm đoạn kháng thể bao gồm scFv.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm miền liên kết kháng nguyên ngoại bào, miền xuyên màng và miền phát tín hiệu nội bào, trong đó miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2.

Sáng chế cũng đề xuất CAR bao gồm

miền ngoại bào bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2;

miền xuyên màng; và

miền phát tín hiệu nội bào tùy ý bao gồm ít nhất một miền đồng kích thích.

Theo một số phương án, CAR còn bao gồm vùng bản lề CD8a.

Theo một số phương án, CAR bao gồm polypeptit vùng xuyên màng CD8a (CD8a-TM) và miền phát tín hiệu nội bào bao gồm miền đồng kích thích bao gồm thành phần thành viên siêu họ thụ thể TNF 9 (CD137) và miền phát tín hiệu chính bao gồm thành phần chuỗi CD3 zeta (CD3z) glycoprotein bề mặt tế bào T.

Theo một số phương án, CAR bao gồm

vùng bản lề CD8a bao gồm trình tự axit amin ít nhất 90 % giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 25;

miền xuyên màng có trình tự axit amin ít nhất 90 % giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 26; và/hoặc

miền phát tín hiệu nội bào bao gồm miền đồng kích thích có trình tự axit amin ít nhất 90 % giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 27, và miền phát tín hiệu chính có trình tự axit amin ít nhất 90 % giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 28.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm miền liên kết kháng nguyên ngoại bào, miền xuyên màng và miền phát tín hiệu nội bào, trong đó miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 và bao gồm:

LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 138 và HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 137;

LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163 và HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 161;

LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 138 và HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 137;

LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 165 và HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 164;

LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 167 và HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 166;

LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 169 và HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 168;

LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 205 và HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 204;

LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 444 và HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 166;

LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160 và HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159;

LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140 và HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 161;

LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140 và HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 139;

LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140 và HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159;

LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1 và HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4;

LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2 và HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4;

LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3 và HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4;

LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1 và HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 5;

LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2 và HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 5;

LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3 và HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 5;

LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1 và HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6;

LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2 và HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6; hoặc

LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3 và HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6.

Trong phương án cụ thể, sáng chế đề xuất CAR bao gồm miền liên kết kháng nguyên ngoại bào, miền xuyên màng và miền phát tín hiệu nội bào, trong đó miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 và bao gồm LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163 và HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162.

Trong một phương án cụ thể khác, sáng chế đề xuất CAR bao gồm miền liên kết kháng nguyên ngoại bào, miền xuyên màng và miền phát tín hiệu nội bào, trong đó miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 và bao gồm LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 138 và HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 137; hoặc LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140 và HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 139.

Theo một số phương án, CDR được xác định theo Kabat.

Theo một số phương án, CDR được xác định theo Chothia.

Theo một số phương án, CDR được xác định theo IMGT.

Theo một số phương án, CDR được xác định theo AbM.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2, miền xuyên màng và miền phát tín hiệu nội bào, trong đó miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 bao gồm HCDR1 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 63, 72, 141, 147, 170, 176, 188, 194, 196, 198, 200, 206 hoặc 216, HCDR2 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 64, 65, 73, 142, 148, 171, 177, 183, 189, 195, 197, 199, 201, 207 hoặc 217, HCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 66, 143, 172, 178, 184, 190, 208 hoặc 218, LCDR1 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 67, 68, 144, 173, 179, 182, 185 hoặc 191, LCDR2 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 69, 70, 145, 174, 180, 186, 192 hoặc 470 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 71, 146, 175, 181, 187, 193 hoặc 209.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2, miền xuyên màng và miền phát tín hiệu nội bào, trong đó miền liên

kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 bao gồm HCDR1 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 63, 72, 141, 147, 170, 176, 188, 194, 196, 198, 200, 206 hoặc 216, hoặc các thay thế bảo toàn của nó.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2, miền xuyên màng và miền phát tín hiệu nội bào, trong đó miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 bao gồm HCDR2 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 64, 65, 73, 142, 148, 171, 177, 183, 189, 195, 197, 199, 201, 207 hoặc 217, hoặc các thay thế bảo toàn của nó.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2, miền xuyên màng và miền phát tín hiệu nội bào, trong đó miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 bao gồm HCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 66, 143, 172, 178, 184, 190, 208 hoặc 218, hoặc các thay thế bảo toàn của nó.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2, miền xuyên màng và miền phát tín hiệu nội bào, trong đó miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 bao gồm LCDR1 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 67, 68, 144, 173, 179, 185 hoặc 191, hoặc các thay thế bảo toàn của nó.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2, miền xuyên màng và miền phát tín hiệu nội bào, trong đó miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 bao gồm LCDR2 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 69, 70, 145, 174, 180, 186, 192 hoặc 470, hoặc các thay thế bảo toàn của nó.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2, miền xuyên màng và miền phát tín hiệu nội bào, trong đó miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 bao gồm LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 71, 146, 175, 181, 187, 193 hoặc 209, hoặc các thay thế bảo toàn của nó.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2, miền xuyên màng và miền phát tín hiệu nội bào, trong đó miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 141, 142, 143, 144, 145 và 146.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2, miền xuyên màng và miền phát tín hiệu nội bào, trong đó miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 170, 171, 172, 173, 174 và 175.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2, miền xuyên màng và miền phát tín hiệu nội bào, trong đó miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 176, 177, 178, 179, 180 và 181.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2, miền xuyên màng và miền phát tín hiệu nội bào, trong đó miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 170, 183, 184, 185, 186 và 187.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2, miền xuyên màng và miền phát tín hiệu nội bào, trong đó miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 188, 189, 190, 191, 192 và 193.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2, miền xuyên màng và miền phát tín hiệu nội bào, trong đó miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 206, 207, 208, 182, 470 và 209.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2, miền xuyên màng và miền phát tín hiệu nội bào, trong đó miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3,

LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 147, 148, 143, 144, 145 và 146.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2, miền xuyên màng và miền phát tín hiệu nội bào, trong đó miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 194, 195, 172, 173, 174 và 175.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2, miền xuyên màng và miền phát tín hiệu nội bào, trong đó miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 196, 197, 178, 179, 180 và 181.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2, miền xuyên màng và miền phát tín hiệu nội bào, trong đó miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 198, 199, 184, 185, 186 và 187.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2, miền xuyên màng và miền phát tín hiệu nội bào, trong đó miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 200, 201, 190, 191, 192 và 193.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2, miền xuyên màng và miền phát tín hiệu nội bào, trong đó miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 216, 217, 218, 182, 470 và 209.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2, miền xuyên màng và miền phát tín hiệu nội bào, trong đó miền liên

kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 63, 65, 66, 67, 69 và 71.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2, miền xuyên màng và miền phát tín hiệu nội bào, trong đó miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 72, 73, 66, 67, 69 và 71.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2, miền xuyên màng và miền phát tín hiệu nội bào, trong đó miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 63, 64, 66, 67, 69 và 71.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2, miền xuyên màng và miền phát tín hiệu nội bào, trong đó miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 63, 65, 66, 68, 70 và 71.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2, miền xuyên màng và miền phát tín hiệu nội bào, trong đó miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 72, 73, 66, 68, 70 và 71.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 bao gồm VL có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 1, 2, 3, 138, 140, 160, 163, 165, 167, 169 hoặc 205.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 bao gồm VH có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 4, 5, 6, 137, 139, 159, 161, 162, 164, 166, 168 hoặc 204.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 bao gồm VL có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 1, 2, 3, 138, 140, 160, 163, 165, 167, 169, 205 hoặc 444 và VH có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 4, 5, 6, 137, 139, 159, 161, 162, 164, 166, 168 hoặc 204.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 bao gồm

VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 5 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 5 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 5 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 5 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 139 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 139 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 139 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 139 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 139 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 161 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1;

VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 161 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 161 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140; hoặc
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 161 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên ngoại bào bao gồm VL bao gồm trình tự axit amin ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với polypeptit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 138 và VH bao gồm trình tự axit amin ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với polypeptit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 137.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên ngoại bào bao gồm VL bao gồm trình tự axit amin ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với polypeptit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163 và VH bao gồm trình tự axit amin ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với polypeptit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên ngoại bào bao gồm VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163 và VH bao gồm trình tự axit amin ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với polypeptit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên ngoại bào bao gồm VL bao gồm trình tự axit amin ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với polypeptit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163 và VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên ngoại bào bao gồm VL bao gồm trình tự axit amin ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với polypeptit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 165 và VH bao gồm trình tự axit amin ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với polypeptit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 164.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên ngoại bào bao gồm VL bao gồm trình tự axit amin ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít

nhất 99 % giống với polypeptit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 167 và VH bao gồm trình tự axit amin ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với polypeptit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 166.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên ngoại bào bao gồm VL bao gồm trình tự axit amin ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với polypeptit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 168 và VH bao gồm trình tự axit amin ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với polypeptit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 169.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên ngoại bào bao gồm VL bao gồm trình tự axit amin ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với polypeptit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 204 và VH bao gồm trình tự axit amin ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với polypeptit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 205.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên ngoại bào bao gồm VL bao gồm trình tự axit amin ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với polypeptit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160 và VH bao gồm trình tự axit amin ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với polypeptit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên ngoại bào bao gồm VL bao gồm trình tự axit amin ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với polypeptit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140 và VH bao gồm trình tự axit amin có ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với polypeptit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 161.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên ngoại bào bao gồm VL bao gồm trình tự axit amin ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với polypeptit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140 và VH bao gồm trình tự axit amin có ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với polypeptit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 139.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên ngoại bào bao gồm VL bao gồm trình tự axit amin ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với polypeptit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140 và VH bao gồm trình tự axit amin có ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với polypeptit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên ngoại bào bao gồm VL bao gồm trình tự axit amin ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với polypeptit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1 và VH bao gồm trình tự axit amin ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với polypeptit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên ngoại bào bao gồm VL bao gồm trình tự axit amin ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với polypeptit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1 và VH bao gồm trình tự axit amin ít nhất 50 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với polypeptit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 5.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên ngoại bào bao gồm VL bao gồm trình tự axit amin ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với polypeptit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1 và VH bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với polypeptit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên ngoại bào bao gồm VL bao gồm trình tự axit amin ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với polypeptit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2 và VH bao gồm trình tự axit amin ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với polypeptit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên ngoại bào bao gồm VL bao gồm trình tự axit amin ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với polypeptit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2 và VH bao gồm trình tự axit

amin ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với polypeptit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 5.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên ngoại bào bao gồm VL bao gồm trình tự axit amin ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với polypeptit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2 và VH bao gồm trình tự axit amin ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với polypeptit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên ngoại bào bao gồm VL bao gồm trình tự axit amin ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với polypeptit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3 và VH bao gồm trình tự axit amin ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với polypeptit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên ngoại bào bao gồm VL bao gồm trình tự axit amin ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với polypeptit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3 và VH bao gồm trình tự axit amin ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với polypeptit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 5.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên ngoại bào bao gồm VL bao gồm trình tự axit amin ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với polypeptit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3 và VH bao gồm trình tự axit amin ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với polypeptit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6.

Trong phương án cụ thể, CAR bao gồm miền liên kết kháng nguyên ngoại bào bao gồm VL bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 138 hoặc SỐ ID TRÌNH TỰ: 140 và VH bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 137 hoặc SỐ ID TRÌNH TỰ: 139.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 bao gồm scFv. Theo một số phương án, scFv bao gồm polypeptit cầu nối giữa VL và VH.

Theo một số phương án, polypeptit cầu nối bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 7. Theo một số phương án, polypeptit cầu nối bao gồm trình tự axit amin có ít nhất 50 %, ít nhất 55 %, ít nhất 60 %, ít nhất 65 %, ít nhất 70 %, ít nhất 75 %, ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % đồng nhất trình tự với SỐ ID TRÌNH TỰ: 7.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 là scFv bao gồm trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm các SỐ ID TRÌNH TỰ: 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 149, 150, 151, 152, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422. 423, 424 hoặc 425.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 là scFv bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 29.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 là scFv bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 30.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 là scFv bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 31.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 là scFv bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 32.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 là scFv bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 33.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 là scFv bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 34.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 là scFv bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 34.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 là scFv bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 36.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 là scFv bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 37.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 là scFv bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 38.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 là scFv bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 39.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 là scFv bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 40.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 là scFv bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 41.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 là scFv bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 42.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 là scFv bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 43.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 là scFv bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 44.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 là scFv bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 149.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 là scFv bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 150.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 là scFv bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 151.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 là scFv bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 152.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 là scFv bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 410.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 là scFv bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 411.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 là scFv bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 412.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 là scFv bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 413.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 là scFv bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 414.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 là scFv bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 415.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 là scFv bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 416.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 là scFv bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 417.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 là scFv bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 418.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 là scFv bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 419.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 là scFv bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 420.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 là scFv bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 421.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 là scFv bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 422.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 là scFv bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 423.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 là scFv bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 424.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 là scFv bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 425.

Trong một số phương án, miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 là scFv bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 %) giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 416 hoặc SỐ ID TRÌNH TỰ: 417.

Theo phương án cụ thể, miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 là scFv bao gồm trình tự axit amin giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 416 hoặc SỐ ID TRÌNH TỰ: 417

Trong một số phương án, CAR bao gồm miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 bao gồm scFv bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít

nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 %) giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 149, SỐ ID TRÌNH TỰ: 150, SỐ ID TRÌNH TỰ: 151 hoặc SỐ ID TRÌNH TỰ: 152

Theo phương án cụ thể, CAR bao gồm miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 bao gồm scFv bao gồm trình tự axit amin giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 149, SỐ ID TRÌNH TỰ: 150, SỐ ID TRÌNH TỰ: 151 hoặc SỐ ID TRÌNH TỰ: 152.

Trong một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 8.

Trong một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 9.

Trong một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 10.

Trong một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 11.

Trong một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 12.

Trong một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 13.

Trong một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 14.

Trong một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 15.

Trong một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 16.

Trong một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 17.

Trong một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 18.

Trong một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 19.

Trong một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 20.

Trong một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 21.

Trong một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 22.

Trong một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 23.

Trong một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 133.

Trong một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 134.

Trong một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 135.

Trong một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 136.

Trong một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 318.

Trong một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 319.

Trong một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 320.

Trong một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 321.

Trong một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 322.

Trong một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 323.

Trong một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 404.

Trong một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 405.

Trong một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 322.

Trong một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 323.

Trong một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 404.

Trong một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 405.

Trong một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 406.

Trong một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 407.

Trong một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 408.

Trong một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 409.

Trong một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 324.

Trong một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 325.

Trong một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 308.

Trong một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 316.

Trong một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 %) giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 404.

Trong một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 %) giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 405.

Trong một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 404 hoặc SỐ ID TRÌNH TỰ: 405.

Trong một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 %) giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 133, SỐ ID TRÌNH TỰ: 134, SỐ ID TRÌNH TỰ: 135 hoặc SỐ ID TRÌNH TỰ: 136.

Trong một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 %) giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 134.

Trong một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 %) giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 135.

Trong một số phương án, scFv bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 %) giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 136.

Trong phương án cụ thể, scFv bao gồm trình tự axit amin giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 133, SỐ ID TRÌNH TỰ: 134, SỐ ID TRÌNH TỰ: 135 hoặc SỐ ID TRÌNH TỰ: 136.

Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 bao gồm polypeptit tín hiệu. Theo một số phương án, trình tự tín hiệu bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 24.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2, miền xuyên màng và miền phát tín hiệu nội bào, trong đó miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 bao gồm trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm các SỐ ID TRÌNH TỰ: 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 149, 150, 151, 152, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422. 423, 424 hoặc 425.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2, miền xuyên màng và miền phát tín hiệu nội bào, trong đó miền liên

kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 33.

Theo một phương án, miền phát tín hiệu nội bào bao gồm trình tự axit amin có ít nhất 50 %, ít nhất 55 %, ít nhất 60 %, ít nhất 65 %, ít nhất 70 %, ít nhất 75 %, ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 33.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2, miền xuyên màng và miền phát tín hiệu nội bào, trong đó miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 34.

Theo một phương án, miền phát tín hiệu nội bào bao gồm trình tự axit amin có ít nhất 50 %, ít nhất 55 %, ít nhất 60 %, ít nhất 65 %, ít nhất 70 %, ít nhất 75 %, ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 34.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2, miền xuyên màng và miền phát tín hiệu nội bào, trong đó miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 35.

Theo một phương án, miền phát tín hiệu nội bào bao gồm trình tự axit amin có ít nhất 50 %, ít nhất 55 %, ít nhất 60 %, ít nhất 65 %, ít nhất 70 %, ít nhất 75 %, ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 35.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2, miền xuyên màng và miền phát tín hiệu nội bào, trong đó miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 36.

Theo một phương án, miền phát tín hiệu nội bào bao gồm trình tự axit amin có ít nhất 50 %, ít nhất 55 %, ít nhất 60 %, ít nhất 65 %, ít nhất 70 %, ít nhất 75 %, ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 36.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2, miền xuyên màng và miền phát tín hiệu nội bào, trong đó miền liên

kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 37.

Theo một phương án, miền phát tín hiệu nội bào bao gồm trình tự axit amin có ít nhất 50 %, ít nhất 55 %, ít nhất 60 %, ít nhất 65 %, ít nhất 70 %, ít nhất 75 %, ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 37.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2, miền xuyên màng và miền phát tín hiệu nội bào, trong đó miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 38.

Theo một phương án, miền phát tín hiệu nội bào bao gồm trình tự axit amin có ít nhất 50 %, ít nhất 55 %, ít nhất 60 %, ít nhất 65 %, ít nhất 70 %, ít nhất 75 %, ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 38.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2, miền xuyên màng và miền phát tín hiệu nội bào, trong đó miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 39.

Theo một phương án, miền phát tín hiệu nội bào bao gồm trình tự axit amin có ít nhất 50 %, ít nhất 55 %, ít nhất 60 %, ít nhất 65 %, ít nhất 70 %, ít nhất 75 %, ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 39.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2, miền xuyên màng và miền phát tín hiệu nội bào, trong đó miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 40.

Theo một phương án, miền phát tín hiệu nội bào bao gồm trình tự axit amin có ít nhất 50 %, ít nhất 55 %, ít nhất 60 %, ít nhất 65 %, ít nhất 70 %, ít nhất 75 %, ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 40.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2, miền xuyên màng và miền phát tín hiệu nội bào, trong đó miền liên

kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 41.

Theo một phương án, miền phát tín hiệu nội bào bao gồm trình tự axit amin có ít nhất 50 %, ít nhất 55 %, ít nhất 60 %, ít nhất 65 %, ít nhất 70 %, ít nhất 75 %, ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 41.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2, miền xuyên màng và miền phát tín hiệu nội bào, trong đó miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 42.

Theo một phương án, miền phát tín hiệu nội bào bao gồm trình tự axit amin có ít nhất 50 %, ít nhất 55 %, ít nhất 60 %, ít nhất 65 %, ít nhất 70 %, ít nhất 75 %, ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 42.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2, miền xuyên màng và miền phát tín hiệu nội bào, trong đó miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 43.

Theo một phương án, miền phát tín hiệu nội bào bao gồm trình tự axit amin có ít nhất 50 %, ít nhất 55 %, ít nhất 60 %, ít nhất 65 %, ít nhất 70 %, ít nhất 75 %, ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 43.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2, miền xuyên màng và miền phát tín hiệu nội bào, trong đó miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 44.

Theo một phương án, miền phát tín hiệu nội bào bao gồm trình tự axit amin có ít nhất 50 %, ít nhất 55 %, ít nhất 60 %, ít nhất 65 %, ít nhất 70 %, ít nhất 75 %, ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 44.

Theo một số phương án, miền phát tín hiệu nội bào bao gồm thành phần polypeptit được chọn từ nhóm bao gồm thành phần thành viên siêu họ thụ thể TNF 9

(CD137), thành phần chuỗi CD3 zeta (CD3z) glycoprotein bề mặt tế bào T, thành phần cụm biệt hóa (CD27), cụm thành viên siêu họ biệt hóa (như, ví dụ, CD28 hoặc thành phần đồng kích thích tế bào T cảm ứng (ICOS)), và tổ hợp của chúng.

Theo một số phương án, thành phần CD137 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 27. Trong một số phương án, thành phần CD137 bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 27.

Theo một số phương án, thành phần CD3z bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 28. Trong một số phương án, thành phần CD3z bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 28.

Theo một số phương án, miền phát tín hiệu nội bào bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 45. Trong một số phương án, miền phát tín hiệu nội bào bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 45.

SỐ ID TRÌNH TỰ: 45

KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAP
AYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNEL
QKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

Theo một số phương án, miền xuyên màng bao gồm polypeptit vùng xuyên màng CD8a (CD8a-TM). Theo một số phương án, polypeptit CD8a-TM bao gồm trình tự axit amin có **SỐ ID TRÌNH TỰ: 26**. (IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC; **SỐ ID TRÌNH TỰ: 26**).

Trong một số phương án, polypeptit CD8a-TM bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 26.

Theo một phương án, miền xuyên màng bao gồm ít nhất (các) vùng xuyên màng của chuỗi α, β hoặc ζ hoặc của thụ thể tế bào T, CD28, epsilon CD3, CD45, CD4, CD5, CD8, CD8α, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD40, CD64, CD80,

CD86, CD134, CD137, CD154. Theo một số phương án, miền xuyên màng bao gồm ít nhất miền xuyên màng của ζ, η hoặc FcεR1γ và -β, MB1 (Igα.), B29 hoặc CD3- γ, ζ, hoặc η. Theo một số phương án, miền xuyên màng là tổng hợp, ví dụ: bao gồm các đơn phân chủ yếu kỵ nước như leuxin và valin, bộ ba phenylalanin, hoặc tryptophan.

Theo một số phương án, CAR còn bao gồm vùng bản lề liên kết miền xuyên màng với miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2. Theo một số phương án, vùng bản lề là vùng bản lề CD8a. Theo một số phương án, vùng bản lề CD8a bao gồm trình tự axit amin có **SỐ ID TRÌNH TỰ: 25** (TSTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD; SỐ ID TRÌNH TỰ: 25).

Theo một số phương án, vùng bản lề CD8a bao gồm trình tự axit amin có ít nhất 50 %, ít nhất 55 %, ít nhất 60 %, ít nhất 65 %, ít nhất 70 %, ít nhất 75 %, ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có **SỐ ID TRÌNH TỰ: 25**. Theo một số phương án, vùng bản lề bao gồm trình tự EPKSCDKTHTCPPCP (**SỐ ID TRÌNH TỰ: 126**), hoặc bao gồm trình tự axit amin có ít nhất 50 %, ít nhất 55 %, ít nhất 60 %, ít nhất 65 %, ít nhất 70 %, ít nhất 75 %, ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % đồng nhất trình tự axit amin với EPKSCDKTHTCPPCP (SỐ ID TRÌNH TỰ: 126). Theo một số phương án, vùng bản lề bao gồm trình tự ERKCCVECPPCP (**SỐ ID TRÌNH TỰ: 127**), hoặc bao gồm trình tự axit amin có ít nhất 50 %, ít nhất 55 %, ít nhất 60 %, ít nhất 65 %, ít nhất 70 %, ít nhất 75 %, ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % đồng nhất trình tự với ERKCCVECPPCP (SỐ ID TRÌNH TỰ: 127). Theo một số phương án, vùng bản lề bao gồm trình tự ELKTPLGDTTHTCPRCP(EPKSCDTPPPCPRCP)$_3$, (SỐ ID TRÌNH TỰ: 128), hoặc bao gồm trình tự axit amin có ít nhất 50 %, ít nhất 55 %, ít nhất 60 %, ít nhất 65 %, ít nhất 70 %, ít nhất 75 %, ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % đồng nhất trình tự với ELKTPLGDTTHTCPRCP(EPKSCDTPPPCPRCP)$_3$ (SỐ ID TRÌNH TỰ: 128). Theo một số phương án, vùng bản lề bao gồm trình tự ESKYGPPCPSCP (SỐ ID TRÌNH TỰ: 129), hoặc bao gồm trình tự axit amin có ít nhất 50 %, ít nhất 55 %, ít nhất 60 %, ít nhất 65 %, ít nhất 70 %, ít nhất 75 %, ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất

95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % đồng nhất trình tự với ESKYGPPCPSCP (SỐ ID TRÌNH TỰ: 129).

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 153, 154, 155, 156, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 435, 436, 437, 438, 439, 440 hoặc 441.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 46.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 46.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 47.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 47.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 48.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 48.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 49.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 49.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 50.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 51.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 52.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 52.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 53.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 53.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 54.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 54.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 55.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 55.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 56.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 56.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 57.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 57.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 58.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 58.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 59.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 59.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 60.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 60.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 61.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 61.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 153.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 153.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 154.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 154.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 155.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 155.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 156.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 156.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 426.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 426.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 427.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 427.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 428.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ:428

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 429.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 429.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 430.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 430.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 431.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 431.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 432.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 432.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 433.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 433.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 434.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 434.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 435.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 435.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 436.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 436.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 437.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 437.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 438.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 438.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 439.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 439.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 440.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 440.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 441.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 % giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 441.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, (*ví dụ*: ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 %) giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 432.

Sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 %, (*ví dụ*: ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 %) giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 433.

Trong một số phương án, CAR bao gồm trình tự axit amin giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 432 hoặc SỐ ID TRÌNH TỰ: 433.

Trong một số phương án, CAR bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 %) giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 153, SỐ ID TRÌNH TỰ: 154, SỐ ID TRÌNH TỰ: 155 hoặc SỐ ID TRÌNH TỰ: 156.

Trong một số phương án, CAR bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 %) giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 154.

Trong một số phương án, CAR bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 %) giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 155.

Trong một số phương án, CAR bao gồm trình tự axit amin ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 98 % hoặc ít nhất 99 %) giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 156.

Trong phương án cụ thể, CAR bao gồm trình tự axit amin giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 153, SỐ ID TRÌNH TỰ: 154, SỐ ID TRÌNH TỰ: 155 hoặc SỐ ID TRÌNH TỰ: 156

Trong phương án cụ thể, sáng chế còn đề xuất CAR bao gồm miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2, miền xuyên màng và miền phát tín hiệu nội bào, trong đó miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với hK2 ở hai đơn phân trở lên bên trong epitope có trình tự với SỐ ID TRÌNH TỰ: 111 và SỐ ID TRÌNH TỰ: 112.

Cấu trúc CAR và các tế bào đáp ứng miễn dịch biểu hiện CAR

Sáng chế còn đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa CAR được mô tả trong tài liệu này.

Trừ khi có quy định khác, "polynucleotit mã hóa trình tự axit amin" bao gồm tất cả các trình tự polynucleotit là phiên bản thoái hóa của nhau và mã hóa cùng một trình tự axit amin. Cụm từ polynucleotit mã hóa protein hoặc ARN cũng có thể bao gồm các intrôn ở mức độ mà polynucleotit mã hóa protein trong một số biến thể chứa (các) intrôn được cắt nối thành protein được biểu hiện.

Sáng chế cũng cung cấp vectơ biểu hiện bao gồm phân tử axit nucleic mã hóa CAR theo sáng chế.

Thuật ngữ "vectơ biểu hiện" dùng để chỉ vectơ chứa polynucleotit tái tổ hợp bao gồm trình tự kiểm soát biểu hiện được liên kết hoạt động với trình tự nucleotit được biểu hiện. Vectơ biểu hiện bao gồm đủ các yếu tố hoạt hóa cis cho biểu hiện; các yếu tố khác để biểu hiện có thể được cung cấp bởi tế bào chủ hoặc trong hệ thống biểu hiện *trong ống nghiệm*. Vectơ biểu hiện bao gồm tất cả các vectơ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, bao gồm cả cosmid, plasmid (ví dụ: trần hoặc chứa trong liposome) và vi-rút (ví dụ, lentivirus (một chi của retrovirus gây bệnh mãn tính và nguy hiểm đặc trưng với thời gian ủ bệnh dài, trong con người và các loài động vật có vú khác), retrovirus (một loại vi-rút sử dụng một loại enzym đặc biệt gọi là enzym phiên mã ngược để dịch thông tin di truyền của nó thành ADN), adenovirus (loại virus có hơn 40 tuýp kháng nguyên) và vi-rút liên quan đến ađeno) kết hợp polynucleotit tái tổ hợp.

Sáng chế cũng đề xuất tế bào đáp ứng miễn dịch phân lập bao gồm CAR theo sáng chế. Theo một phương án, sáng chế đề xuất các tế bào tế bào đáp ứng miễn dịch được tải nạp với CAR, ví dụ, CAR được biểu hiện một cách chủ yếu trên bề mặt của tế bào đáp ứng miễn dịch. Theo một số phương án nhất định, tế bào đáp ứng miễn dịch được phân lập còn được tải nạp với ít nhất một phối tử đồng kích thích sao cho tế bào đáp ứng miễn dịch biểu hiện ít nhất một phối tử đồng kích thích. Theo một số phương án, ít nhất một phối tử đồng kích thích được chọn từ nhóm bao gồm 4-1BBL, CD48, CD70, CD80, CD86, OX40L, TNFRSF14, và tổ hợp của chúng. Theo một số phương án nhất định, tế bào đáp ứng miễn dịch được phân lập còn được tải nạp với ít nhất một xytokin sao cho tế bào đáp ứng miễn dịch tiết ra ít nhất một xytokin. Theo một số phương án, ít nhất một xytokin được chọn từ nhóm bao gồmIL-2, IL-3, IL-6, IL-7, IL-

11, IL-12, IL-15, IL-17, IL-21, và tổ hợp của chúng. Theo một số phương án, tế bào đáp ứng miễn dịch phân lập được chọn từ nhóm bao gồm tế bào lympho T (tế bào T), tế bào Sát thủ tự nhiên (NK), tế bào lympho T gây độc tế bào (CTL), tế bào T điều hòa (Treg), tế bào gốc phôi người, tế bào nguyên bản hệ bạch huyết, tế bào tiền thân tế bào T và tế bào gốc vạn năng mà từ đó các tế bào hệ bạch huyết có thể được biệt hóa.

Theo một số phương án, tế bào đáp ứng miễn dịch phân lập là tế bào T.

Đối với các mục đích trong tài liệu này, tế bào T có thể là mọi tế bào T bất kỳ, như tế bào T được nuôi cấy, ví dụ: tế bào T phôi hoặc tế bào T từ dòng tế bào T được nuôi cấy, ví dụ: Jurkat, SupT1, v.v.., hoặc tế bào T thu được từ động vật có vú. Nếu được lấy từ động vật có vú, tế bào T có thể được lấy từ nhiều nguồn, bao gồm nhưng không giới hạn ở tủy xương, máu, hạch bạch huyết, tuyến ức, hoặc các mô hoặc chất lỏng khác. Tế bào T cũng có thể được làm giàu hoặc tinh chế. Tế bào T có thể là tế bào T của người. Tế bào T có thể là tế bào T được phân lập từ người. Tế bào T có thể là mọi loại tế bào T bất kỳ và có thể thuộc mọi giai đoạn phát triển bất kỳ, bao gồm nhưng không giới hạn ở tế bào T dương tính kép $CD4^+/CD8^+$, tế bào T $CD8^+$ (ví dụ: tế bào T gây độc tế bào), tế bào T trợ giúp $CD4^+$, ví dụ: Tế bào Th1 và Th2, tế bào đơn nhân máu ngoại vi (PBMC), bạch cầu máu ngoại vi (PBL), tế bào thâm nhập khối u, tế bào T nhớ, tế bào T non, và những thứ tương tự. Tế bào T có thể là tế bào T $CD8^+$ hoặc tế bào T $CD4^+$.

Theo một số phương án, tế bào đáp ứng miễn dịch phân lập là tế bào NK.

Theo một số phương án, tế bào đáp ứng miễn dịch phân lập là CTL.

Theo một số phương án, tế bào đáp ứng miễn dịch phân lập là Treg.

Theo một số phương án, tế bào đáp ứng miễn dịch phân lập là tế bào gốc phôi người.

Theo một số phương án, tế bào đáp ứng miễn dịch phân lập là tế bào nguyên bản hệ bạch huyết.

Theo một số phương án, tế bào đáp ứng miễn dịch phân lập là tế bào gốc vạn năng.

Theo một phương án, tế bào CAR T theo sáng chế có thể được tạo ra bằng cách đưa vectơ lentivirus chứa CAR mong muốn, ví dụ: CAR bao gồm miền ngoại bào bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2, miền bản lề CD8α và miền xuyên màng, và miền phát tín hiệu 4-1BB và CD3-zeta của người, vào các tế bào. Tế

bào CAR T theo sáng chế có thể sao chép trong *cơ thể sống*, dẫn đến độ bền lâu dài có thể dẫn đến kiểm soát khối u bền vững.

Phương án của sáng chế còn đề xuất các tế bào chủ chứa bất kỳ vectơ biểu hiện tái tổ hợp được mô tả trong tài liệu này. Như được sử dụng trong tài liệu này, thuật ngữ "tế bào chủ" đề cập đến mọi tế bào bất kỳ có thể chứa vectơ biểu hiện tái tổ hợp. Tế bào chủ có thể là tế bào nhân thực, ví dụ, thực vật, động vật hoặc tảo, nấm hoặc có thể là tế bào nhân sơ, ví dụ, vi khuẩn hoặc động vật nguyên sinh. Tế bào chủ có thể là tế bào được nuôi cấy hoặc tế bào sơ cấp, nghĩa là, được phân lập trực tiếp từ sinh vật, ví dụ, con người. Tế bào chủ có thể là tế bào kết dính hoặc tế bào lơ lửng, tức là tế bào phát triển trong huyền phù. Các tế bào chủ phù hợp đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này và bao gồm, ví dụ: tế bào *E. coli* DH5α, tế bào buồng trứng chuột đồng Trung Quốc, tế bào VERO của khỉ, tế bào COS, tế bào HEK293, v.v.. Với mục đích khuếch đại hoặc sao chép vectơ biểu hiện tái tổ hợp, tế bào chủ có thể là tế bào nhân sơ, ví dụ, tế bào DH5α. Với mục đích sản xuất CAR, polypeptit hoặc protein tái tổ hợp, tế bào chủ có thể là tế bào của động vật có vú. Tế bào chủ có thể là tế bào của người. Trong khi tế bào chủ có thể thuộc mọi loại tế bào bất kỳ, có thể bắt nguồn từ mọi loại mô bất kỳ và có thể thuộc mọi giai đoạn phát triển bất kỳ, tế bào chủ có thể là tế bào lympho máu ngoại vi (PBL). Tế bào chủ có thể là tế bào T.

Cũng được đề xuất là quần thể tế bào bao gồm ít nhất một tế bào chủ được mô tả trong tài liệu này. Quần thể tế bào có thể là quần thể không đồng nhất bao gồm tế bào chủ chứa mọi vectơ biểu hiện tái tổ hợp bất kỳ được mô tả, ngoài ít nhất một tế bào khác, ví dụ, tế bào chủ (ví dụ: tế bào T), không bao gồm bất kỳ vectơ biểu hiện tái tổ hợp, hoặc tế bào không phải tế bào T, ví dụ tế bào B, đại thực bào, hồng cầu, bạch cầu trung tính, tế bào gan, tế bào nội mô, tế bào biểu mô, tế bào cơ, tế bào não, v.v.. Ngoài ra, quần thể tế bào có thể là quần thể đồng nhất về cơ bản, trong đó quần thể chủ yếu bao gồm các tế bào chủ (ví dụ, bao gồm chủ yếu) bao gồm vectơ biểu hiện tái tổ hợp. Quần thể cũng có thể là quần thể tế bào vô tính, trong đó tất cả các tế bào của quần thể là dòng vô tính của tế bào chủ chứa vectơ biểu hiện tái tổ hợp, sao cho tất cả các tế bào của quần thể đều bao gồm vectơ biểu hiện tái tổ hợp. Theo một phương án, quần thể tế bào là quần thể vô tính bao gồm các tế bào chủ chứa vectơ biểu hiện tái tổ hợp như được mô tả trong tài liệu này.

Polynucleotit, tế bào chủ và vectơ

Sáng chế còn đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa bất cứ protein liên kết hK2 theo sáng chế. Protein liên kết hK2 bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2, protein bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2, protein đa đặc hiệu bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 và thụ thể kháng nguyên dạng khảm (CAR) bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 theo sáng chế.

Sáng chế còn đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa bất cứ protein liên kết hK2 hoặc đoạn của nó.

Sáng chế còn đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 137.

Sáng chế còn đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162.

Sáng chế còn đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 164.

Sáng chế còn đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 166.

Sáng chế còn đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 168.

Sáng chế còn đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 204.

Sáng chế còn đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159.

Sáng chế còn đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 161.

Sáng chế còn đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 139.

Sáng chế còn đề xuất polynucleotit được phân lập mã hóa VH có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 4, 5 hoặc 6.

Sáng chế còn đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 75.

Sáng chế còn đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 138.

Sáng chế còn đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163.

Sáng chế còn đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 165.

Sáng chế còn đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 167.

Sáng chế còn đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 169.

Sáng chế còn đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 205.

Sáng chế còn đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140.

Sáng chế còn đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160.

Sáng chế còn đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 74.

Sáng chế còn đề xuất polynucleotit được phân lập mã hóa VL có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 1, 2 hoặc 3.

Sáng chế cũng đồng thời cung cấp polynucleotit phân lập mã hóa
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 137 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 138;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 164 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 165;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 166 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 167;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 168 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 169;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 204 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 205;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 161 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 139 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 5 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 5 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2; hoặc
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3.

Trong phương án cụ thể, sáng chế đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và/hoặc polynucleotit phân lập mã hóa VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163.

Sáng chế còn đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polynucleotit có các SỐ ID TRÌNH TỰ: các SỐ ID TRÌNH TỰ: 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 133, 134, 135, 136, 308, 316, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 404, 405, 406, 407, 408 hoặc 409.

Sáng chế còn đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polynucleotit có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 149, 150,

151, 152, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422. 423, 424 hoặc 425.

Theo một số phương án, trình tự polynucleotit phân lập mã hóa protein liên kết hK2 theo sáng chế giống ít nhất 85 % giống với polynucleotit có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 263, 271, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 303, 304, 305, 306, 312, 316, 317, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 446, 450 hoặc 451.

Theo một số phương án, trình tự polynucleotit phân lập mã hóa protein liên kết hK2 theo sáng chế giống ít nhất 90 % giống với polynucleotit có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 263, 271, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 303, 304, 305, 306, 312, 316, 317, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 446, 450 hoặc 451.

Theo một số phương án, trình tự polynucleotit phân lập mã hóa protein liên kết hK2 theo sáng chế giống ít nhất 95 % giống với polynucleotit có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 263, 271, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 303, 304, 305, 306, 312, 316, 317, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 446, 450 hoặc 451.

Theo một số phương án, trình tự polynucleotit phân lập mã hóa protein liên kết hK2 theo sáng chế giống ít nhất 98 % giống với polynucleotit có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 263, 271, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 303, 304, 305, 306, 312, 316, 317, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 446, 450 hoặc 451.

Theo một số phương án, trình tự polynucleotit phân lập mã hóa protein liên kết hK2 theo sáng chế giống ít nhất 99 % giống với polynucleotit có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238,

239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 263, 271, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 303, 304, 305, 306, 312, 316, 317, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 446, 450 hoặc 451.

Sáng chế còn đề xuất polynucleotit được phân lập có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 263, 267, 271, 267, 274, 282, 292, 293, 294, 295, 303, 304, 305, 306,312, 316, 363, 364, 365, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373 hoặc 374.

Sáng chế còn đề xuất polynucleotit được phân lập có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 263, 271, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 303, 304, 305, 306, 312, 316, 317, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 446, 450 hoặc 451. Trong phương án cụ thể, sáng chế đề xuất trình tự polynucleotit phân lập mã hóa trình tự polypeptit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 354.

Trong phương án cụ thể, sáng chế đề xuất trình tự polynucleotit phân lập mã hóa trình tự polypeptit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 221.

Trong phương án cụ thể, sáng chế đề xuất trình tự polynucleotit phân lập mã hóa trình tự polypeptit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 360.

Trong phương án cụ thể, sáng chế đề xuất trình tự polynucleotit phân lập mã hóa trình tự polypeptit có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 354, 221 và 360.

Trong phương án cụ thể, sáng chế đề xuất trình tự polynucleotit phân lập ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 % hoặc 100 %) giống với polynucleotit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 367.

Trong phương án cụ thể, sáng chế đề xuất trình tự polynucleotit phân lập ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 % hoặc 100 %) giống với polynucleotit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 303.

Trong phương án cụ thể, sáng chế đề xuất trình tự polynucleotit phân lập ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 % hoặc 100 %) giống với polynucleotit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 373.

Trong phương án cụ thể, sáng chế đề xuất trình tự polynucleotit phân lập mã hóa trình tự polypeptit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 361.

Trong phương án cụ thể, sáng chế đề xuất trình tự polynucleotit phân lập mã hóa trình tự polypeptit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 221.

Trong phương án cụ thể, sáng chế đề xuất trình tự polynucleotit phân lập mã hóa trình tự polypeptit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 362. Trong phương án cụ thể, sáng chế đề xuất trình tự polynucleotit phân lập mã hóa trình tự polypeptit có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 361, 221 và 362.

Trong phương án cụ thể, sáng chế đề xuất trình tự polynucleotit phân lập ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 % hoặc 100 %) giống với polynucleotit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 370.

Trong phương án cụ thể, sáng chế đề xuất trình tự polynucleotit phân lập ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 % hoặc 100 %) giống với polynucleotit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 303.

Trong phương án cụ thể, sáng chế đề xuất trình tự polynucleotit phân lập ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 % hoặc ít nhất 99 % hoặc 100 %) giống với polynucleotit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 374.

Một số phương án theo sáng chế cũng đề xuất axit nucleic phân lập hoặc tinh chế bao gồm polynucleotit bổ sung cho các polynucleotit mã hóa protein liên kết hK2 theo sáng chế hoặc polynucleotit lai trong điều kiện nghiêm ngặt với polynucleotit mã hóa protein liên kết hK2 theo sáng chế.

Polynucleotit lai trong điều kiện nghiêm ngặt có thể lai trong điều kiện có độ nghiêm ngặt cao. Theo "điều kiện có độ nghiêm ngặt cao" có nghĩa là polynucleotit lai đặc hiệu với trình tự đích (trình tự nucleotit của bất kỳ axit nucleic nào được mô tả trong tài liệu này) với số lượng mạnh hơn có thể phát hiện được so với quá trình lai

không đặc hiệu. Các điều kiện có độ nghiêm ngặt cao bao gồm các điều kiện có thể phân biệt một polynucleotit với trình tự bổ sung chính xác hoặc trình tự chỉ chứa một số điểm không khớp rải rác từ một trình tự ngẫu nhiên tình cờ có một số vùng nhỏ (ví dụ: 3-12 bazơ) khớp với trình tự nucleotit. Các vùng tính bổ khuyết nhỏ này dễ tan chảy hơn so với phần bổ sung có chiều dài hoàn chỉnh từ 14-17 bazơ trở lên, và sự lai có độ nghiêm ngặt cao làm cho chúng có thể dễ dàng phân biệt được. Các điều kiện có độ nghiêm ngặt tương đối cao sẽ bao gồm, ví dụ, điều kiện ít muối và/hoặc nhiệt độ cao, như được cung cấp bởi khoảng 0,02-0,1 M NaCl hoặc tương đương, ở nhiệt độ khoảng 50-70 °C. Các điều kiện nghiêm ngặt cao như vậy ít chấp nhận, nếu có, sự không khớp giữa trình tự nucleotit và khuôn mẫu hoặc sợi đích, và đặc biệt phù hợp để phát hiện biểu hiện của mọi CAR bất kỳ được mô tả trong tài liệu này. Người ta thường đánh giá cao các điều kiện có thể được đưa ra nghiêm ngặt hơn bằng cách bổ sung ngày càng nhiều lượng formamit.

Các trình tự polynucleotit theo sáng chế có thể liên kết được với một hoặc nhiều phần tử điều hòa, như các vùng khởi động hoặc vùng tăng cường, cho phép biểu hiện trình tự nucleotit lên tế bào chủ dự định. Polynucleotit có thể là ADN bổ sung. Vùng khởi động có thể là vùng khởi động mạnh, yếu, đặc hiệu cho mô, cảm ứng hoặc đặc hiệu cho phát triển. Ví dụ về vùng khởi động có thể được sử dụng là hypoxanthine phosphoribosyl transferase (HPRT), adenosine deaminase, pyruvate kinase, beta-actin, myosin gười, hemoglobin người, creatine ở cơ người và các chất khác. Ngoài ra, có nhiều vùng khởi động của vi rút hoạt động một cách cơ định trong các tế bào nhân thực và phù hợp để sử dụng với các phương án được mô tả. Các vùng khởi động của vi rút bao gồm vùng khởi động sớm tức thì của vi rút cytomegalo (CMV), vùng khởi động sớm và muộn của SV40, vùng khởi động của vi rút gây ung thư vú chuột nhắt (MMTV), các đoạn lặp lại đầu dài (LTR) của vi rút bạch cầu Maloney, vi rút gây ra hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải ở người (HIV), vi rút Epstein Barr (EBV), vi rút sarcôm Rous (RSV), và các retrovirus khác, và các vùng khởi động thymiđin kinaza của vi rút herpes đơn dạng. Vùng khởi động cảm ứng như vùng khởi động metallothionein, vùng khởi động cảm ứng tetracycline, vùng khởi động cảm ứng doxycycline, vùng khởi động chứa một hoặc nhiều yếu tố đáp ứng được kích thích

bằng interferon (ISRE) như protein kinase R 2', 5'-oligoadenylate synthetase, gen Mx, ADAR1, và những thứ tương tự cũng có thể được sử dụng.

Sáng chế còn đề xuất vectơ bao gồm polynucleotit theo sáng chế. Sáng chế còn đề xuất vectơ biểu hiện bao gồm polynucleotit theo sáng chế. Các vectơ này có thể là vectơ plasmit, vectơ vi rút, vectơ để biểu hiện vi rút Baculo, các vectơ nền gen nhảy hoặc vectơ bất kỳ phù hợp để đưa polynucleotit tổng hợp theo sáng chế vào sinh vật hoặc nền di truyền đã cho bằng phương tiện bất kỳ. Các polynucleotit mã hóa protein liên kết hK2 theo sáng chế có thể được liên kết hoạt động với các trình tự kiểm soát trong (các) vectơ biểu hiện để đảm bảo biểu hiện protein liên kết hK2. Các yếu tố điều hòa này có thể bao gồm vùng khởi động phiên mã, các trình tự mã hóa các điểm bám ribô thể của ARN thông tin phù hợp, và các trình tự điều khiển kết thúc dịch mã và phiên mã. Các vectơ biểu hiện cũng có thể bao gồm một hoặc nhiều các yếu tố không phiên mã, như gốc sao chép, vùng khởi động hoặc vùng tăng cường phù hợp liên kết với gen được biểu hiện, các trình tự không phiên mã hai bên đầu 5' hoặc 3' khác, các trình tự không dịch mã đầu 5' hoặc 3' (như các điểm bám ribô thể cần thiết), điểm polyadenyl hóa, vị trí cho và nhận cắt nối, hoặc các trình tự kết thúc phiên mã. Gốc sao chép tạo khả năng sao chép trong vật chủ cũng có thể được bao gồm.

Các vectơ biểu hiện có thể bao gồm các liên kết xảy ra giữa hai hay nhiều nucleotit tự nhiên hoặc không tự nhiên, hoặc cả hai loại liên kết. Các liên kết nucleotit hoặc giữa hai hay nhiều nucleotit không xuất hiện tự nhiên hoặc bị biến đổi không cản trở quá trình phiên mã hoặc sao chép của vector.

Khi vectơ đã được hợp nhất vào vật chủ phù hợp, vật chủ được giữ trong các điều kiện phù hợp với biểu hiện mức cao của protein liên kết hK2 theo sáng chế được mã hóa bởi polynucleotit hợp nhất. Các trình tự điều khiển phiên mã và dịch mã trong các vectơ biểu hiện sẽ được sử dụng trong các tế bào biến nạp của động vật có xương sống có thể được cung cấp từ các nguồn vi rút. Các vectơ ví dụ có thể được cấu tạo như Okayama và Berg mô tả trong 3 *Mol. Cell. Biol.* (*Sinh học phân tử và tế bào*). 280 (1983).

Vectơ theo sáng chế cũng có thể chứa một hoặc nhiều vị trí tiếp nhận ribô thể bên trong (Internal Ribosome Entry Site, IRES). Việc các vectơ dung hợp chứa một

trình tự IRES có thể có lợi trong việc tăng cường biểu hiện của một số protein. Theo một số phương án, hệ vectơ sẽ bao gồm một hoặc nhiều điểm polyadenyl hóa (ví dụ, SV40), các điểm này đứng trước hoặc đứng sau các trình tự axit nucleic đã đề cập ở phần trên. Thành phần vectơ có thể liên kết tiếp giáp với nhau, hoặc được sắp xếp sao cho có thể tạo khoảng cách tối ưu để biểu hiện các sản phẩm gen (tức là, bằng cách đưa các nucleotit "đoạn đệm" vào giữa các ORF) hoặc có thể được định vị theo cách khác. Các yếu tố điều hòa, như mô-tip IRES cũng có thể được sắp xếp để tạo khoảng cách tối ưu dành cho biểu hiện.

Vectơ theo sáng chế có thể là vòng tròn hoặc đường thẳng. Chúng có thể được điều chế để chứa hệ thống sao chép có chức năng trong tế bào chủ nhân thực hoặc nhân sơ. Hệ thống sao chép có thể có nguồn gốc, ví dụ như từ ColE1, SV40, 2 μ plasmit, λ, vi rút u nhú ở bò và tương tự.

Vectơ biểu hiện tái tổ hợp có thể được thiết kế cho biểu hiện nhất thời, biểu hiện ổn định hoặc cho cả hai. Ngoài ra, các vectơ biểu hiện tái tổ hợp có thể được thực hiện cho biểu hiện cấu thành hoặc cho biểu hiện quy nạp.

Hơn nữa, các vectơ biểu hiện tái tổ hợp có thể được tạo ra để bao gồm gen tự sát. Như được sử dụng trong tài liệu này, thuật ngữ "gen tự sát" dùng để chỉ một gen khiến tế bào biểu hiện gen tự sát chết. Gen tự sát có thể là gen tạo ra sự nhạy cảm với tác nhân, ví dụ, một loại thuốc, trên tế bào mà gen được biểu hiện và khiến tế bào chết khi tế bào tiếp xúc hoặc tiếp xúc với tác nhân đó. Gen tự sát được biết đến trong ngành và bao gồm, ví dụ như gen thymiđin kinaza (TK) Vi rút herpes đơn dạng (HSV), xytosin deaminaza, purin nucleosit phosphorylaza và nitroređuctaza.

Vectơ cũng có thể bao gồm dấu ấn chọn lọc mà đã được biết đến rộng rãi trong ngành. Dấu ấn chọn lọc bao gồm dấu ấn chọn lọc dương và âm. Các gen đánh dấu bao gồm tính kháng chất diệt khuẩn, ví dụ, kháng thuốc kháng sinh, kim loại nặng, v.v., bổ sung trong vật chủ dị tăng trưởng để cung cấp sinh vật nguyên sinh, và những thứ tương tự. Ví dụ về gen đánh dấu bao gồm gen kháng chất kháng sinh (ví dụ: gen kháng neomycin, gen kháng hygromycin, gen kháng kanamycin, gen kháng tetracyclin, gen kháng penicilin, gen kháng hisprisnol, gen kháng histiđinol x), gen glutamin synthase, các chất dẫn xuất HSV-TK, HSV-TK để chọn lọc ganciclovir hoặc

gen phosphorylaza purin nucleosit của vi khuẩn để chọn lọc 6-metylpurin (Gadi và cộng sự, 7 *Gene Ther*. (*Liệu pháp gen*) 1738-1743 (2000)). Trình tự axit nucleic mã hóa dấu ấn chọn lọc hoặc điểm tách dòng có thể đứng trước hoặc đứng sau trình tự axit nucleic mã hóa polypeptit quan tâm hoặc điểm tách dòng.

Các ví dụ về vectơ có thể được sử dụng là vi khuẩn: pBs, thể thực khuẩn, PsiX174, pBluescript SK, pBs KS, pNH8a, pNH16a, pNH18a, pNH46a (Stratagene, La Jolla, Calif., USA); pTrc99A, pKK223-3, pKK233-3, pDR540, và pRIT5 (Pharmacia, Uppsala, Sweden). Nhân thực: pWLneo, pSV2cat, pOG44, PXR1, pSG (Stratagene) pSVK3, pBPV, pMSG và pSVL (Pharmacia), pEE6.4 (Lonza) và pEE12.4 (Lonza). Vectơ bổ sung bao gồm dòng pUC (Fermentas Life Sciences, Glen Burnie, Md.), dòng pBluescript (Stratagene, LaJolla, Calif.), dòng pET (Novagen, Madison, Wis.), dòng pGEX (Pharmacia Biotech, Uppsala, Thụy Điển) và dòng pEX (Clontech, Palo Alto, Calif.). Vectơ thể thực khuẩn, như λGT10, λGT11, λEMBL4 và λNM1149, λZapII (Stratagene) có thể được sử dụng. Ví dụ về vectơ biểu hiện thực vật bao gồm pBI01, pBI01.2, pBI121, pBI101.3 và pBIN19 (Clontech). Ví dụ về vectơ biểu hiện động vật bao gồm pEUK-Cl, pMAM và pMAMneo (Clontech). Vectơ biểu hiện có thể là vectơ vi-rút, ví dụ, vectơ retrovirus, ví dụ, vectơ retrovirus gamma.

Theo một số phương án, vectơ bao gồm polynucleotit mã hóa VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 137.

Theo một số phương án, vectơ bao gồm polynucleotit mã hóa VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162.

Theo một số phương án, vectơ bao gồm polynucleotit mã hóa VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 164.

Theo một số phương án, vectơ bao gồm polynucleotit mã hóa VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 166.

Theo một số phương án, vectơ bao gồm polynucleotit mã hóa VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 168.

Theo một số phương án, vectơ bao gồm polynucleotit mã hóa VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 204.

Theo một số phương án, vectơ bao gồm polynucleotit mã hóa VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159.

Theo một số phương án, vectơ bao gồm polynucleotit mã hóa VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 161.

Theo một số phương án, vectơ bao gồm polynucleotit mã hóa VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 139.

Theo một số phương án, vectơ bao gồm polynucleotit mã hóa VH có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 4, 5 hoặc 6.

Theo một số phương án, vectơ bao gồm polynucleotit mã hóa VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 75.

Theo một số phương án, vectơ bao gồm polynucleotit mã hóa VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 138.

Theo một số phương án, vectơ bao gồm polynucleotit mã hóa VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163.

Theo một số phương án, vectơ bao gồm polynucleotit mã hóa VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 165.

Theo một số phương án, vectơ bao gồm polynucleotit mã hóa VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 167.

Theo một số phương án, vectơ bao gồm polynucleotit mã hóa VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 169.

Theo một số phương án, vectơ bao gồm polynucleotit mã hóa VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 205.

Theo một số phương án, vectơ bao gồm polynucleotit mã hóa VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140.

Theo một số phương án, vectơ bao gồm polynucleotit mã hóa VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160.

Theo một số phương án, vectơ bao gồm polynucleotit mã hóa VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 74.

Theo một số phương án, vectơ bao gồm polynucleotit mã hóa VH có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 1, 2 hoặc 3.

Theo một số phương án, vectơ bao gồm polynucleotit mã hóa
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 137 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 138;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 164 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 165;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 166 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 167;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 168 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 169;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 204 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 205;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 161 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 139 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 5 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 5 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2; hoặc
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3.

Theo một số phương án, vectơ bao gồm polynucleotit mã hóa polypeptit có các SỐ ID TRÌNH TỰ: các SỐ ID TRÌNH TỰ: 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 133, 134, 135, 136, 308, 316, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 404, 405, 406, 407, 408 hoặc 409.

Theo một số phương án, vectơ bao gồm polynucleotit mã hóa polypeptit có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 149, 150, 151, 152, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422. 423, 424 hoặc 425.

Trong phương án cụ thể, vectơ bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự polypeptit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 354. Trong phương án cụ thể, vectơ bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự polypeptit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 221. Trong phương án cụ thể, vectơ bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự polypeptit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 360. Trong một số phương án, sáng chế đề xuất vectơ mã hóa trình tự polypeptit có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 354, 221 và 360.

Trong phương án cụ thể, vectơ bao gồm polynucleotit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 367. Trong phương án cụ thể, vectơ bao gồm polynucleotit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 303. Trong phương án cụ thể, vectơ bao gồm polynucleotit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 373. Theo một số phương án, vectơ bao gồm trình tự polynucleotit có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 367, 303 và 373.

Trong phương án cụ thể, vectơ bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự polypeptit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 361. Trong phương án cụ thể, vectơ bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự polypeptit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 221. Trong phương án cụ thể, vectơ bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự polypeptit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 362.

Trong phương án cụ thể, vectơ bao gồm polynucleotit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 370. Trong phương án cụ thể, vectơ bao gồm polynucleotit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 303. Trong phương án cụ thể, vectơ bao gồm polynucleotit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 374.

Sáng chế đồng thời cung cấp tế bào chủ bao gồm một hoặc nhiều vectơ của sáng chế. “Tế bào chủ" chỉ tế bào mà vectơ được đưa vào. Cần hiểu rằng thuật ngữ tế bào chủ không những chỉ tế bào chủ thể cụ thể mà còn chỉ thế hệ con của tế bào này, và cũng chỉ dòng tế bào ổn định được tạo từ tế bào chủ thể cụ thể. Do có thể xảy ra các điều hoà nhất định trong các thế hệ tiếp theo do các ảnh hưởng từ đột biến hoặc môi trường, thế hệ con có thể không đồng nhất với tế bào mẹ, nhưng vẫn trong phạm vi của

thuật ngữ "tế bào chủ" sử dụng trong bản mô tả này. Các tế bào chủ có thể là tế bào nhân thực, tế bào nhân sơ, tế bào thực vật hoặc tế bào cổ khuẩn. *Escherichia coli*, trực khuẩn, như *Bacillus subtilis*, và các vi khuẩn đường ruột (enterobacteriaceae) khác, như Salmonella, Serratia, và các loại Pseudomonas khác nhau là các ví dụ về tế bào chủ nhân sơ. Các vi trùng khác, như men, cũng hữu ích cho việc biểu hiện. Nấm men Saccharomyces (ví dụ S. cerevisiae) và Pichia là các ví dụ về tế bào chủ men phù hợp. Ví dụ về các tế bào nhân thực có thể có nguồn gốc là động vật có vú, côn trùng, gia cầm, hoặc các loại động vật khác. Các tế bào nhân thực nguồn gốc động vật có vú bao gồm các dòng tế bào bất tử như các dòng tế bào lai hoặc dòng tế bào u tủy như các dòng tế bào chuột SP2/0 (Bộ sưu tập giống chuẩn của Mỹ (American Type Culture Collection, ATCC), Manassas, VA, CRL-1581), NS0 (Bộ sưu tập châu Âu về nuôi cấy tế bào (European Collection of Cell Cultures, ECACC), Salisbury, Wiltshire, UK, ECACC No. 85110503), FO (ATCC CRL-1646) và Ag653 (ATCC CRL-1580). Ví dụ về dòng tế bào u tủy người là U266 (ATTC CRL-TIB-196). Các dòng tế bào hữu ích khác bao gồm các dòng tế bào có nguồn gốc từ tế bào buồng trứng chuột hamster Trung Quốc (CHO) như CHO-K1SV (Lonza Biologics, Walkersville, MD), CHO-K1 (ATCC CRL-61) hoặc DG44.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp tạo protein liên kết hK2 theo sáng chế bao gồm bước nuôi cấy tế bào chủ của sáng chế trong các điều kiện có protein liên kết hK2 được biểu hiện, và bước thu hồi protein liên kết hK2 được sản sinh từ tế bào chủ. Các phương pháp tạo protein và tinh chế chúng được biết đến. Khi đã được tổng hợp (bằng cách hóa học hoặc tái tổ hợp), protein liên kết hK2 có thể được tinh chế theo các quy trình tiêu chuẩn, bao gồm kết tủa nhôm sulfat, cột ái lực, sắc ký cột, tinh chế sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC), điện di trên gel, v.v. (xem khái quát Scopes, Protein Purification (Phạm vi, tinh chế protein) (Springer- Verlag, N.Y., (1982)). Protein chủ đề có thể hầu như là tinh khiết, ví dụ: tinh khiết ở mức ít nhất khoảng 80 % đến 85 %, ít nhất khoảng 85 % đến 90 %, ít nhất khoảng 90 % đến 95 %, hoặc ít nhất khoảng 98 % đến 99 %, hoặc tinh khiết hơn nữa, ví dụ: không có các chất nhiễm bẩn như mảnh vụn tế bào, các đại phân tử, v.v. không phải là rpotein chủ đề.

Các polynucleotit mã hóa protein liên kết hK2 theo sáng chế có thể được hợp nhất vào các vectơ bằng các phương pháp sinh học phân tử tiêu chuẩn. Thực hiện biến

nạp, nuôi cấy, biểu hiện kháng thể và tinh chế tế bào chủ bằng các phương pháp đã được biết đến rộng rãi.

Các nucleotit đã biến đổi có thể được sử dụng để tạo ra các polynucleotit theo sáng chế. Ví dụ về các nucleotit đã biến đổi là 5-fluorouraxil, 5-bromouraxil, 5-chlorouraxil, 5-iođouraxil, hypoxanthin, xanthin, 4-axetylxytosin, 5-(carboxyhyđroxymetyl) uraxil, carboxymetylaminometyl-2-thiouriđin, 5-carboxymetylaminometyluraxil, đihyđrouraxil, ađenin thay thế N^6, 7-metylguanin, 5-metylaminometyluraxil, 5-methoxyaminometyl-2-thiouraxil, beta-D-mannosylqueosin, 5″-methoxycarboxymetyluraxil, 5-methoxyuraxil, 2-metylthio-N^6-isopentenylađenin, axit uraxil-5-oxyaxetic (v), wybutoxosin, pseudouraxil, queuosin, beta-D-galactosylqueosin, inosin, N^6-isopentenyladenin, 1-metylguanin, 1-metylinosin, 2,2-đimetylguanin, 2-metyladenin, 2-methylguanine, 3-metylxytosin, 5-metylxytosin, 2-thioxytosin, 5-metyl-2-thiouraxil, 2-thiouraxil, 4-thiouraxil, 5-metyluraxil, axit uracil-5-oxyaxetic metyleste, 3-(3-amino-3-N-2-carboxypropyl) uraxil, và 2,6-điaminopurin.

Chế phẩm dược/Phương thức sử dụng

Sáng chế còn đề xuất chế phẩm dược bao gồm protein liên kết hK2 của sáng chế và chất mang dược dụng.

Sáng chế cũng đề xuất chế phẩm dược bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 theo sáng chế và chất mang dược dụng.

Sáng chế cũng đề xuất chế phẩm dược bao gồm protein bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 theo sáng chế và chất mang dược dụng.

Sáng chế cũng đề xuất chế phẩm dược bao gồm protein đa đặc hiệu bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 theo sáng chế và chất mang dược dụng.

Sáng chế cũng đề xuất chế phẩm dược bao gồm CAR bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 theo sáng chế và chất mang dược dụng.

Để sử dụng trong điều trị, protein liên kết hK2 theo sáng chế có thể được điều chế làm chế phẩm dược chứa lượng hữu hiệu kháng thể làm hoạt chất trong chất mang dược dụng. "Chất mang" chỉ chất pha loãng, tá chất, tá dược, hoặc chất mang mà kháng thể theo sáng chế được sử dụng với nó. Các chất mang này có thể là chất lỏng, như nước và dầu, bao gồm chất lỏng của dầu hỏa, động vật, rau củ hoặc nguồn gốc tổng hợp, như dầu đậu phộng, dầu nành, dầu khoáng, dầu mè, v.v. Ví dụ, có thể sử dụng dung dịch muối đẳng trương 0,4 % và glyxin 0,3 %. Các dung dịch này vô trùng và thường không có vật chất dạng hạt. Chúng có thể được khử trùng bằng kỹ thuật khử trùng thông thường đã biết (ví dụ, lọc). Chế phẩm có thể chứa chất phụ trợ dược dụng theo yêu cầu đối với các tình trạng sinh lý học liên quan như chất đệm và điều chỉnh pH, chất ổn định, chất làm dày, chất bôi trơn và chất tạo màu, v.v. Nồng độ của các kháng thể theo sáng chế trong chế phẩm dược này có thể thay đổi, từ nhỏ hơn khoảng 0,5 %, thông thường đến ít nhất khoảng 1 % lên đến mức 15 hoặc 20 % khối lượng và có thể được lựa chọn chủ yếu theo liều lượng, thể tích chất lỏng, độ nhớt theo yêu cầu, v.v., theo đường dùng đã chọn. Các chất mang và chế phẩm phù hợp, bao gồm các protein ở người khác, ví dụ, albumin huyết thanh người, được mô tả, ví dụ, trong, ví dụ, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Khoa học và Thực hành về Dược), Ấn bản thứ 21, btv Troy, D.B., Lipincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA 2006, Phần 5, Pharmaceutical Manufacturing (Sản xuất dược phẩm) tr. 691-1092, xem trang cụ thể 958-989.

Đường dùng protein liên kết hK2 theo sáng chế trong có thể là đường dùng phù hợp bất kỳ, như đường dùng ngoài đường tiêu hóa, ví dụ: trong da, trong cơ, trong màng bụng, trong tĩnh mạch hoặc dưới da, qua niêm mạc (miệng, trong mũi, trong âm đạo, trực tràng) hoặc các phương thức khác phổ biến và được những người có trình độ trong ngành hiểu rõ.

Theo các phương án của sáng chế, tế bào biểu hiện CAR có thể được cung cấp trong các chế phẩm, ví dụ, (các) chế phẩm dược phù hợp bao gồm các tế bào biểu hiện CAR và chất mang dược dụng. Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm dược, chứa một lượng hữu hiệu của tế bào lympho biểu hiện một hoặc nhiều CAR được mô tả và tá dược dược dụng. Chế phẩm dược theo sáng chế có thể bao gồm tế bào biểu hiện CAR, ví dụ, nhiều tế bào biểu hiện CAR, như được mô tả trong tài liệu này, kết

hợp với một hoặc nhiều chất mang, tá dược hoặc dung dịch pha loãng dược dụng hoặc sinh lý. Chất mang dược dụng có thể là thành phần trong chế phẩm dược, ngoài thành phần hoạt tính, không độc hại đối với đối tượng.

Chất mang dược dụng có thể bao gồm dung dịch đệm, tá dược, chất ổn định, hoặc chất bảo quản. Ví dụ về chất mang dược dụng là dung môi, môi trường phân tán, lớp phủ, chất kháng khuẩn và kháng nấm, chất làm chậm hấp thụ và đẳng trương, và các dạng tương tự có sự tương thích về mặt sinh lý, như muối, dung dịch đệm, chất chống oxy hóa, sacarit, chất mang chứa nước hoặc không chứa nước, chất bảo quản, chất thấm ướt, chất hoạt động bề mặt hoặc chất nhũ hóa, hoặc tổ hợp các chất này. Lượng chất mang dược dụng trong chế phẩm dược có thể được xác định bằng thực nghiệm dựa trên hoạt tính của chất mang và các đặc tính mong muốn của công thức, chẳng hạn như độ ổn định và/hoặc oxy hóa tối thiểu. Thuật ngữ "dược dụng", theo cách sử dụng trong tài liệu này liên quan đến chế phẩm dược, nghĩa là được cơ quan quản lý của Liên bang hoặc chính quyền tiểu bang phê duyệt hoặc được liệt kê trong Dược điển Hoa Kỳ hoặc dược điển được công nhận chung khác để sử dụng ở động vật và/hoặc người.

Phương pháp điều trị và sử dụng

Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị bệnh ung thư biểu hiện hK2 ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng một lượng điều trị hữu hiệu miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 của sáng chế trong khoảng thời gian đủ để điều trị bệnh ung thư biểu hiện hK2.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị bệnh ung thư biểu hiện hK2 ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng một lượng điều trị hữu hiệu protein bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 của sáng chế trong khoảng thời gian đủ để điều trị bệnh ung thư biểu hiện hK2.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị bệnh ung thư biểu hiện hK2 ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng một lượng điều trị hữu hiệu protein đa đặc hiệu bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 của sáng chế trong khoảng thời gian đủ để điều trị bệnh ung thư biểu hiện hK2.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị bệnh ung thư biểu hiện hK2 ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng một lượng điều trị hữu hiệu CAR bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 của sáng chế trong khoảng thời gian đủ để điều trị bệnh ung thư biểu hiện hK2.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị bệnh ung thư biểu hiện hK2 ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng một lượng điều trị hữu hiệu liên hợp miễn dịch bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 của sáng chế trong khoảng thời gian đủ để điều trị bệnh ung thư biểu hiện hK2.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị bệnh ung thư biểu hiện hK2 ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng một lượng điều trị hữu hiệu chế phẩm dược bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 của sáng chế trong khoảng thời gian đủ để điều trị bệnh ung thư biểu hiện hK2.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp sử dụng tế bào T biến đổi gen biểu hiện CAR để điều trị đối tượng mắc bệnh ung thư hoặc có nguy cơ mắc bệnh ung thư bằng cách truyền tế bào lympho.

Theo ít nhất một phương án, truyền tế bào lympho tự thân được sử dụng trong điều trị. PBMC tự thân được thu thập từ đối tượng cần điều trị và tế bào T được hoạt hóa và mở rộng bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả trong tài liệu và được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật, sau đó truyền trở lại đối tượng.

Theo một phương án, sáng chế nói chung đề cập đến việc điều trị đối tượng có nguy cơ phát triển ung thư. Sáng chế cũng bao gồm việc điều trị bệnh ác tính hoặc bệnh tự miễn, trong đó hóa trị và/hoặc liệu pháp miễn dịch dẫn đến ức chế miễn dịch đáng kể ở đối tượng, do đó làm tăng nguy cơ phát triển ung thư ở đối tượng.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị tình trạng không phải ung thư ở đối tượng có nguy cơ phát triển bệnh ung thư, bao gồm cho đối tượng sử dụng miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 theo sáng chế để điều trị tình trạng không phải ung thư.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị tình trạng không phải ung thư ở đối tượng có nguy cơ phát triển bệnh ung thư, bao gồm cho đối tượng sử dụng protein bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 theo sáng chế để điều trị tình trạng không phải ung thư.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị tình trạng không phải ung thư ở đối tượng có nguy cơ phát triển bệnh ung thư, bao gồm cho đối tượng sử dụng protein đa đặc hiệu bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 theo sáng chế để điều trị tình trạng không phải ung thư.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị tình trạng không phải ung thư ở đối tượng có nguy cơ phát triển bệnh ung thư, bao gồm cho đối tượng sử dụng liên hợp miễn dịch theo sáng chế để điều trị tình trạng không phải ung thư.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị tình trạng không phải ung thư ở đối tượng có nguy cơ phát triển bệnh ung thư, bao gồm cho đối tượng sử dụng chế phẩm dược theo sáng chế để điều trị tình trạng không phải ung thư.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị tình trạng không phải ung thư ở đối tượng có nguy cơ phát triển bệnh ung thư, bao gồm cho đối tượng sử dụng CAR theo sáng chế để điều trị tình trạng không phải ung thư.

Theo một số phương án, đối tượng có nguy cơ phát triển bệnh ung thư có tuyến tiền liệt phì đại.

Theo một số phương án, đối tượng có nguy cơ phát triển bệnh ung thư bị tăng sản tuyến tiền liệt lành tính (BPH).

Theo một số phương án, đối tượng có nguy cơ phát triển bệnh ung thư có nồng độ PSA cao khi không có bệnh ung thư tuyến tiền liệt được chẩn đoán.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp phòng ngừa bệnh ung thư biểu hiện hK2 ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng một lượng điều trị hữu hiệu miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 của sáng chế trong khoảng thời gian đủ để phòng ngừa bệnh ung thư biểu hiện hK2.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp phòng ngừa bệnh ung thư biểu hiện hK2 ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng một lượng điều trị hữu hiệu protein bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 của sáng chế trong khoảng thời gian đủ để phòng ngừa bệnh ung thư biểu hiện hK2.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp phòng ngừa bệnh ung thư biểu hiện hK2 ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng một lượng điều trị hữu hiệu protein đa đặc hiệu bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 của sáng chế trong khoảng thời gian đủ để phòng ngừa bệnh ung thư biểu hiện hK2.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp phòng ngừa bệnh ung thư biểu hiện hK2 ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng một lượng điều trị hữu hiệu CAR bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 của sáng chế trong khoảng thời gian đủ để phòng ngừa bệnh ung thư biểu hiện hK2.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp phòng ngừa bệnh ung thư biểu hiện hK2 ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng một lượng điều trị hữu hiệu liên hợp miễn dịch bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 của sáng chế trong khoảng thời gian đủ để phòng ngừa bệnh ung thư biểu hiện hK2.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp phòng ngừa bệnh ung thư biểu hiện hK2 ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng một lượng điều trị hữu hiệu chế phẩm dược bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 của sáng chế trong khoảng thời gian đủ để phòng ngừa bệnh ung thư biểu hiện hK2.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp làm giảm lượng tế bào khối u biểu hiện hK2 ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 của sáng chế trong khoảng thời gian đủ để làm giảm lượng tế bào khối u biểu hiện hK2.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp làm giảm lượng tế bào khối u biểu hiện hK2 ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng protein bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 của sáng chế trong khoảng thời gian đủ để làm giảm lượng tế bào khối u biểu hiện hK2.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp làm giảm lượng tế bào khối u biểu hiện hK2 ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng protein đa đặc hiệu bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 của sáng chế trong khoảng thời gian đủ để làm giảm lượng tế bào khối u biểu hiện hK2.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp làm giảm lượng tế bào khối u biểu hiện hK2 ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng CAR bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 của sáng chế trong khoảng thời gian đủ để làm giảm lượng tế bào khối u biểu hiện hK2.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp làm giảm lượng tế bào khối u biểu hiện hK2 ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng liên hợp miễn dịch của sáng chế trong khoảng thời gian đủ để làm giảm lượng tế bào khối u biểu hiện hK2.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp làm giảm lượng tế bào khối u biểu hiện hK2 ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng chế phẩm dược của sáng chế trong khoảng thời gian đủ để làm giảm lượng tế bào khối u biểu hiện hK2.

Theo một số phương án, ung thư biểu hiện hK2 là ung thư tuyến tiền liệt.

Theo một số phương án, ung thư biểu hiện hK2 là ung thư có nguồn gốc từ tuyến tiền liệt.

Theo một số phương án, ung thư biểu hiện hK2 đã di căn vào xương.

Theo một số phương án, ung thư biểu hiện hK2 là ung thư vú.

Theo một số phương án, ung thư biểu hiện hK2 là ung thư vú biểu hiện thụ thể androgen (AR).

Theo một số phương án, ung thư tuyến tiền liệt là ung thư tuyến tiền liệt tái phát, khó chữa, ác tính hoặc thiến kháng hoặc bất kỳ sự kết hợp nào của chúng.

Theo một số phương án, ung thư vú là ung thư vú tái phát, khó chữa hoặc ác tính hoặc bất kỳ sự kết hợp nào của chúng.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị ung thư tuyến tiền liệt ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng một lượng điều trị hữu hiệu protein đa đặc hiệu bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 trong khoảng thời gian đủ để điều trị bệnh ung thư tuyến tiền liệt, trong đó miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 137 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 138;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 164 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 165;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 166 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 167;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 168 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 169;

VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 204 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 205;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 161 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 139 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 5 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 5 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2; hoặc
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị ung thư tuyến tiền liệt ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng một lượng điều trị hữu hiệu protein đa đặc hiệu bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 trong khoảng thời gian đủ để điều trị bệnh ung thư tuyến tiền liệt, trong đó miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm trình tự axit amin có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 133, 134, 135, 136, 308, 316, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 404, 405, 406, 407, 408 hoặc 409.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị ung thư vú ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng một lượng điều trị hữu hiệu protein đa đặc hiệu bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 trong khoảng thời gian đủ để điều trị bệnh ung thư vú, trong đó miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 137 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 138;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 164 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 165;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 166 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 167;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 168 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 169;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 204 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 205;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160;

VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 161 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 139 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 140;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 4 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 5 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 5 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2; hoặc
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 6 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị ung thư vú ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng một lượng điều trị hữu hiệu protein đa đặc hiệu bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 trong khoảng thời gian đủ để điều trị bệnh ung thư vú, trong đó miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm trình tự axit amin có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 133, 134, 135, 136, 308, 316, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 404, 405, 406, 407, 408 hoặc 409.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị ung thư tuyến tiền liệt ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng một lượng điều trị hữu hiệu protein đa đặc hiệu bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với kháng nguyên tế bào lympho trong khoảng thời gian đủ để điều trị bệnh ung thư tuyến tiền liệt, trong đó miền liên kết kháng nguyên liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm:
HCDR1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 116, HCDR2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 117, HCDR3 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 118, LCDR1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 119, LCDR2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 120, và LCDR3 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 121;
HCDR1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 255, HCDR2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 256, HCDR3 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 257, LCDR1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 258, LCDR2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 259, và LCDR3 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 260; hoặc
HCDR1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 255, HCDR2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 256, HCDR3 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 257, LCDR1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 258, LCDR2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 259, và LCDR3 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 261.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị ung thư tuyến tiền liệt ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng một lượng điều trị hữu hiệu protein đa đặc hiệu bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với kháng nguyên tế bào lympho trong khoảng thời gian đủ để điều trị bệnh ung thư tuyến tiền liệt, trong đó miền liên kết kháng nguyên liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm:
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 122 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 123; hoặc
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 249; hoặc
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 250; hoặc
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 251; hoặc
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 252; hoặc
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 253; hoặc
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 254; hoặc
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 157.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị ung thư vú ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng một lượng điều trị hữu hiệu protein đa đặc hiệu bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với kháng nguyên tế bào lympho trong khoảng thời gian đủ để điều trị bệnh ung thư vú, trong đó miền liên kết kháng nguyên liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm:
HCDR1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 116, HCDR2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 117, HCDR3 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 118, LCDR1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 119, LCDR2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 120, và LCDR3 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 121;
HCDR1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 255, HCDR2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 256, HCDR3 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 257, LCDR1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 258, LCDR2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 259, và LCDR3 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 260; hoặc
HCDR1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 255, HCDR2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 256, HCDR3 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 257, LCDR1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 258, LCDR2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 259, và LCDR3 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 261.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị ung thư vú ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng một lượng điều trị hữu hiệu protein đa đặc hiệu bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với kháng nguyên tế bào lympho trong khoảng

thời gian đủ để điều trị bệnh ung thư vú, trong đó miền liên kết kháng nguyên liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm:
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 122 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 123; hoặc
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 249; hoặc
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 250; hoặc
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 251; hoặc
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 252; hoặc
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 253; hoặc
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 254; hoặc
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 157.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp ngăn ngừa bệnh ung thư, phương pháp bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng một lượng hữu hiệu của tế bào lympho biểu hiện một hoặc nhiều CAR được mô tả.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất các phương pháp điều trị đối tượng bị ung thư, các phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng một lượng tế bào lympho có hiệu quả điều trị biểu hiện một hoặc nhiều CAR được mô tả, nhờ đó tế bào lympho gây ra hoặc điều chỉnh việc tiêu diệt các tế bào ung thư.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất các phương pháp giảm gánh nặng khối u ở đối tượng bị ung thư, các phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng một lượng tế bào lympho có hiệu quả điều trị biểu hiện một hoặc nhiều CAR được mô tả trong tài liệu này, nhờ đó tế bào lympho tiêu diệt tế bào ung thư ở đối tượng. Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất các phương pháp giúp làm tăng khả năng sống của đối tượng bị ung thư, các phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng một lượng tế bào lympho có hiệu quả điều trị biểu hiện một hoặc nhiều CAR được mô tả, nhờ đó kéo dài khả năng sống của đối tượng. Nói chung, các tế bào lympho biểu hiện CAR gây ra việc tiêu diệt các tế bào ung thư ở đối tượng và dẫn đến giảm hoặc loại bỏ các khối u/tế bào ung thư ở đối tượng. Danh sách không giới hạn các bệnh ung thư, bao gồm các tổn thương di căn, có thể được nhắm mục tiêu, bao gồm ung thư tuyến tiền liệt và ung thư vú, và kết hợp của chúng. Theo một phương án, bệnh ung thư đang được điều trị ở đối tượng là ung thư tuyến tiền liệt và ung thư vú.

Theo một phương án, các phương pháp được mô tả trong tài liệu này có thể áp dụng để điều trị các tình trạng không phải ung thư có nguy cơ phát triển thành bệnh ung thư, chẳng hạn như, ví dụ: tuyến tiền liệt phì đại và nồng độ PSA cao khi không có bệnh ung thư tuyến tiền liệt được chẩn đoán.

Theo một phương án, phương pháp điều trị đối tượng bị ung thư được đề xuất, bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng một lượng điều trị hữu hiệu tế bào lympho biểu hiện CAR, CAR có miền liên kết kháng nguyên ngoại bào liên kết với kháng nguyên hK2, nhờ đó tế bào lympho khiến tiêu diệt tế bào ung thư ở đối tượng. Theo một số phương án, ít nhất một trong số các CAR bao gồm trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm các SỐ ID TRÌNH TỰ: 46-61.

Theo một phương án, phương pháp tiêu diệt nhắm trúng đích tế bào ung thư được đề xuất, phương pháp bao gồm bước cho tế bào ung thư tiếp xúc với tế bào lympho biểu hiện một hoặc nhiều CAR được mô tả, nhờ đó tế bào lympho gây ra việc tiêu diệt tế bào ung thư. Danh sách không giới hạn các tế bào ung thư, bao gồm các tế bào ung thư di căn, có thể được nhắm mục tiêu, bao gồm ung thư tuyến tiền liệt và kết hợp của chúng. Theo một phương án, tế bào ung thư là tế bào ung thư tuyến tiền liệt.

Khi chỉ định lượng hiệu quả điều trị thì bác sĩ có thể xác định lượng chính xác của CAR hoặc CAR-T theo sáng chế để sử dụng dựa trên sự khác biệt về tuổi tác, cân nặng, kích thước khối u, mức độ nhiễm trùng hoặc di căn và tình trạng của đối tượng. Nói chung, có thể tuyên bố rằng chế phẩm dược bao gồm các tế bào T được mô tả trong tài liệu này có thể được sử dụng với liều lượng khoảng 10^4 đến khoảng 10^{10} tế bào/kg thể trọng, trong một số trường hợp, khoảng 10^5 đến khoảng 10^6 tế bào/kg thể trọng, bao gồm tất cả các giá trị số nguyên trong các khoảng đó. Theo một số phương án, chế phẩm dược bao gồm các tế bào T được mô tả trong tài liệu này có thể được sử dụng với liều lượng khoảng 10^6 tế bào/kg thể trọng. Các chế phẩm tế bào T cũng có thể được sử dụng nhiều lần ở những liều lượng này. Các tế bào có thể được sử dụng bằng cách sử dụng các kỹ thuật tiêm truyền thường được biết đến trong liệu pháp miễn dịch (xem, ví dụ, Rosenberg và cộng sự, *New Eng. J. of Med.(Tạp chí y khoa)* 319:1676, 1988).

Hệ thống cung cấp hữu ích trong ngữ cảnh của CAR-T của sáng chế có thể bao gồm hệ thống cung cấp cho tác dụng theo thời gian, tác dụng chậm và tác dụng từ từ sao cho việc cung cấp chế phẩm tế bào T xảy ra trước và có đủ thời gian để gây ra

sự nhạy cảm của vị trí được điều trị. Chế phẩm có thể được sử dụng kết hợp với các chất hoặc liệu pháp điều trị khác. Các hệ thống này có thể tránh việc sử dụng lặp lại chế phẩm, do đó nâng cao sự thuận tiện cho đối tượng và bác sĩ, và có thể đặc biệt phù hợp cho một số phương án chế phẩm theo sáng chế.

Nhiều loại hệ thống cung cấp phóng thích có sẵn và được những người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết đến. Chúng bao gồm các hệ thống gốc polyme như poly (lactit-glycolit), copolyoxalat, polyesteramit, polyorthoeste, polycaprolacton, axit polyhyđroxybutyric và polyanhyđrid. Các vi nang của các polyme đề cập ở phần trên có chứa thuốc được mô tả trong, ví dụ, Bằng sáng chế Hoa Kỳ Số 5.075.109. Hệ thống phân phối cũng bao gồm các hệ thống không phải polyme là lipid bao gồm sterol như cholesterol, cholesterol este và axit béo hoặc chất béo trung tính như mono-đi- và tri-glycerid; hệ thống sylastic; hệ thống gốc peptit; hệ thống phóng thích hyđrogel; lớp phủ sáp; viên nén sử dụng chất kết dính và tá dược thông thường; cấy ghép hợp nhất một phần; và tương tự. Các ví dụ cụ thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở: (a) các hệ thống ăn mòn trong đó chế phẩm hoạt tính được chứa ở dạng bên trong ma trận, như các hệ thống được mô tả trong Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 4.452.775; 4.667.014; 4.748.034; và 5.239.660 và (b) hệ thống khuếch tán trong đó thành phần hoạt tính thấm với tốc độ được kiểm soát từ polyme như được mô tả trong Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 3.854.480 và 3.832.253. Ngoài ra, có thể sử dụng hệ thống cung cấp phần cứng dựa trên bơm, một số hệ thống được điều chỉnh cho việc cấy ghép.

Theo một số phương án, có thể mong muốn sử dụng các tế bào T đã hoạt hóa cho đối tượng và sau đó lấy lại máu (hoặc thực hiện quá trình phân tách máu), hoạt hóa tế bào T theo sáng chế và truyền lại tế bào T đã được hoạt hóa và mở rộng này cho đối tượng. Quá trình này có thể được thực hiện nhiều lần sau mỗi vài tuần. Ở một số phương án, tế bào T có thể được hoạt hóa từ lượng lấy máu từ 10 cc đến 400 cc. Theo một số phương án, tế bào T được hoạt hóa từ các lần lấy máu 20 cc, 30 cc, 40 cc, 50 cc, 60 cc, 70 cc, 80 cc, 90 cc hoặc 100 cc.

Việc sử dụng các tế bào CAR-T và các chế phẩm có thể được thực hiện theo mọi phương thức bất kỳ, ví dụ, bằng ngoài đường tiêu hóa hoặc không ngoài đường tiêu hóa, bao gồm hít khí dung, tiêm, truyền, uống, truyền vào máu, cấy hoặc ghép. Ví dụ, tế bào CAR-T và các chế phẩm được mô tả trong tài liệu này có thể được sử dụng

cho bệnh nhân qua đường động mạch, trong da, tiêm dưới da, qua da, trong tủy sống, trong nút, tiêm bắp, bằng cách tiêm tĩnh mạch (i.v.), hoặc trong màng bụng. Theo một phương án, các chế phẩm theo sáng chế được sử dụng bằng cách i.v. tiêm. Theo một phương án, các chế phẩm theo sáng chế được sử dụng cho đối tượng bằng cách tiêm trong da hoặc tiêm dưới da. Ví dụ, các chế phẩm của tế bào T có thể được tiêm trực tiếp vào khối u, hạch bạch huyết, mô, cơ quan hoặc vị trí nhiễm trùng.

Việc sử dụng có thể là tự thân hoặc không tự thân. Ví dụ, các tế bào đáp ứng miễn dịch biểu hiện CAR đặc hiệu với Kallikrein-2 (ví dụ: hK2) của người có thể thu được từ đối tượng và được sử dụng cho cùng một đối tượng hoặc đối tượng tương thích khác. Tế bào T dẫn xuất từ máu ngoại vi theo sáng chế, hoặc tế bào T mở rộng (ví dụ: được dẫn xuất *trong cơ thể sống*, *ngoài cơ thể sống* hoặc *trong ống nghiệm*) có thể được sử dụng qua đường, ví dụ: tiêm tĩnh mạch, tiêm tại chỗ, tiêm toàn thân, dùng ống thông, hoặc đường ngoài đường tiêu hóa.

Theo các phương án cụ thể, đối tượng có thể trải qua quá trình thực hiện phương pháp cung ứng bạch cầu, trong đó bạch cầu được thu thập, làm giàu hoặc làm cạn kiệt *ngoài cơ thể sống* để chọn và/hoặc phân lập các tế bào đang được đề cập, ví dụ: tế bào T. Sự phân lập tế bào T này có thể được mở rộng bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và được xử lý sao cho một hoặc nhiều cấu trúc CAR theo sáng chế có thể được đưa vào, do đó tạo ra tế bào CAR-T. Các đối tượng cần điều trị sau đó có thể trải qua chuẩn điều trị bằng hóa trị liệu liều cao sau đó cấy ghép tế bào gốc máu ngoại vi. Theo một số phương án, sau hoặc đồng thời với quá trình cấy ghép, các đối tượng được truyền các tế bào CAR-T mở rộng. Theo một phương án, các tế bào mở rộng được sử dụng trước hoặc sau khi phẫu thuật.

Liều lượng cho bệnh nhân mắc bệnh ác tính là đủ để làm giảm bớt hoặc ít nhất là làm thuyên giảm một phần bệnh đang được điều trị ("lượng có hiệu quả điều trị"). Liều lượng của các phương pháp điều trị trên được sử dụng cho đối tượng sẽ thay đổi tùy theo bản chất chính xác của tình trạng đang được điều trị và đối tượng được điều trị. Việc chia tỷ lệ liều lượng cho người có thể được thực hiện theo các thông lệ thường được chấp nhận trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các tế bào CAR T theo sáng chế có thể trải qua quá trình mở rộng tế bào T *trong cơ thể sống* và có thể thiết lập các tế bào nhớ đặc hiệu hK2 tồn tại ở mức cao trong một thời gian dài trong máu và tủy xương. Trong một số trường hợp, tế bào

CAR T theo sáng chế được truyền vào đối tượng có thể loại bỏ tế bào ung thư, ví dụ: tế bào ung thư tuyến tiền liệt, *trong cơ thể sống* ở đối tượng mắc bệnh ung thư kháng hóa trị liệu giai đoạn cuối.

Theo một phương án, CAR theo sáng chế được đưa vào tế bào T, ví dụ: bằng cách sử dụng phiên mã *trong ống nghiệm* và đối tượng (ví dụ: người) nhận được lần sử dụng tế bào CAR-T ban đầu theo sáng chế và một hoặc nhiều lần sử dụng các tế bào CAR-T tiếp theo, trong đó một hoặc nhiều lần sử dụng tiếp theo được sử dụng dưới 15 ngày, ví dụ: 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 hoặc 2 ngày sau lần sử dụng trước. Theo một phương án, nhiều hơn một lần sử dụng tế bào CAR-T được sử dụng cho đối tượng (ví dụ: người) mỗi tuần, ví dụ: 2, 3 hoặc 4 lần sử dụng tế bào CAR-T được sử dụng mỗi tuần. Theo một phương án, đối tượng nhận được nhiều hơn một lần sử dụng tế bào CAR-T mỗi tuần (ví dụ: 2, 3 hoặc 4 lần tiêm mỗi tuần) (còn được gọi là chu kỳ), sau đó là một tuần không sử dụng tế bào CAR-T, và sau đó một hoặc nhiều lần sử dụng bổ sung các tế bào CAR-T (ví dụ, nhiều hơn một lần sử dụng các tế bào CAR-T mỗi tuần) được sử dụng cho đối tượng. Theo một phương án khác, đối tượng nhận được nhiều hơn một chu kỳ tế bào CAR-T và thời gian giữa mỗi chu kỳ là ít hơn 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4 hoặc 3 ngày. Theo một phương án, tế bào CAR-T được sử dụng cách ngày, 3 lần mỗi tuần. Theo một phương án, các tế bào CAR-T được sử dụng trong ít nhất hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám tuần hoặc hơn

Theo một phương án, có thể lặp lại việc sử dụng kháng thể của sáng chế sau một ngày, hai ngày, ba ngày, bốn ngày, năm ngày, sáu ngày, một tuần, hai tuần, ba tuần, một tháng, năm tuần, sáu tuần, bảy tuần, hai tháng, ba tháng, bốn tháng, năm tháng, sáu tháng hoặc lâu hơn. Cũng có thể lặp lại quá trình điều trị dưới dạng dùng thuốc mạn tính. Việc dùng thuốc lặp lại có thể cùng liều hoặc khác liều.

Tế bào CAR-T có thể được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế như liệu pháp điều trị duy trì, ví dụ như, một lần một tuần trong khoảng thời gian 6 tháng hoặc lâu hơn.

Theo một phương án, các tế bào CAR-T được tạo ra bằng cách sử dụng các vectơ vi-rút gây ra các bệnh mãn tính và chết người, như lentivirus. Tế bào CAR-T được tạo ra bằng vectơ vi-rút này.

Theo một phương án, tế bào CAR-T biểu hiện nhất thời vectơ CAR trong 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 ngày sau khi chuyển đổi. Biểu hiện nhất thời của CAR

có thể bị ảnh hưởng bởi sự cung cấp vectơ ARN CAR. Theo một phương án, ARN CAR được tải nạp vào tế bào T bằng phương pháp điện di.

Nếu một bệnh nhân có nguy cơ cao tạo ra phản ứng kháng thể kháng CAR trong quá trình điều trị CAR nhất thời (như những phản ứng tạo ra bởi quá trình chuyển đổi ARN), thời gian truyền CAR-T không nên kéo dài hơn mười đến mười bốn ngày.

Liệu pháp điều trị kết hợp

Protein liên kết hK2 theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với ít nhất một phương pháp điều trị bổ sung.

Theo một số phương án, ít nhất phương pháp điều trị bổ sung là phẫu thuật, hóa trị, liệu pháp khử androgen hoặc xạ trị hoặc bất kỳ sự kết hợp nào của chúng.

Theo một số phương án, việc cung cấp một lần điều trị vẫn diễn ra khi việc cung cấp lần thứ hai bắt đầu, do đó có sự chồng chéo về mặt sử dụng. Điều này đôi khi được gọi trong tài liệu này là "đồng thời" hoặc "cung cấp đồng thời". Theo các phương án khác, việc cung cấp một phương pháp điều trị kết thúc trước khi việc cung cấp phương pháp điều trị khác bắt đầu. Theo một số phương án của cả hai trường hợp, việc điều trị hiệu quả hơn do sử dụng kết hợp. Ví dụ, lần điều trị thứ hai hiệu quả hơn, ví dụ, hiệu quả tương đương được thấy mà không có lần điều trị thứ hai, hoặc lần điều trị thứ hai làm giảm các triệu chứng ở một mức độ lớn hơn sẽ thấy nếu lần điều trị thứ hai được thực hiện mà không có lần điều trị thứ nhất, hoặc tình trạng tương tự xảy ra với lần điều trị thứ nhất. Theo một số phương án, việc cung cấp sao cho giảm triệu chứng hoặc thông số khác liên quan đến sự rối loạn lớn hơn những gì có thể quan sát được với một lần điều trị được cung cấp mà không có lần điều trị kia. Hiệu quả của hai lần điều trị có thể là mang tính chất bổ sung một phần, bổ sung toàn phần, hoặc lớn hơn sự bổ sung. Việc cung cấp có thể sao cho hiệu quả của lần điều trị đầu tiên được cung cấp vẫn có thể phát hiện được khi cung cấp lần điều trị thứ hai.

Theo một phương án, các tác nhân điều trị khác như các yếu tố có thể được sử dụng trước, sau hoặc cùng lúc (đồng thời với) với protein liên kết hK2 như tế bào CAR-T, bao gồm nhưng không giới hạn ở interleukin, cũng như các yếu tố kích thích cụm khuẩn, chẳng hạn như G-, M- và GM-CSF, và interferon.

Protein liên kết hK2 như tế bào biểu hiện CAR được mô tả trong tài liệu này và ít nhất một chất điều trị bổ sung có thể được sử dụng đồng thời, trong cùng một chế phẩm hoặc các chế phẩm riêng biệt, hoặc sử dụng tuần tự. Đối với việc sử dụng tuần tự, protein liên kết hK2 như tế bào biểu hiện CAR được mô tả trong tài liệu này có thể được sử dụng đầu tiên và chất bổ sung có thể được sử dụng lần thứ hai hoặc có thể đảo ngược thứ tự sử dụng.

Theo các phương án khác, protein liên kết hK2 như tế bào biểu hiện CAR được mô tả trong tài liệu này có thể được sử dụng trong phác đồ điều trị kết hợp với phẫu thuật, xạ trị, hóa trị, tác nhân ức chế miễn dịch, kháng thể hoặc tác nhân phá bỏ miễn dịch khác. Theo một phương án khác, protein liên kết hK2 như tế bào biểu hiện CAR được mô tả trong tài liệu này có thể được sử dụng kết hợp với phương pháp điều trị kháng androgen. Theo một phương án, đối tượng có thể được cho sử dụng thuốc giúp tăng cường hoạt động của tế bào biểu hiện CAR. Ví dụ, theo một phương án, thuốc có thể là thuốc ức chế phân tử ức chế.

PHƯƠNG ÁN ĐẶC HIỆU ĐÔI

Sáng chế đề xuất dưới đây gồm các phương án kháng thể hk2/CD3 đặc hiệu đôi theo sáng chế hiện tại.

KLCB91

Theo một phương án, protein kháng hK2/kháng CD3 phân lập bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 63, 65, 66, 67, 69 và 71, và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 255, 256, 275, 258, 259 và 261. Theo một phương án, miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 136, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ:

251. Theo một phương án, protein kháng hK2/kháng CD3 phân lập bao gồm HC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 351, HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 358, và LC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 267.

KLCB105

Theo một phương án, protein kháng hK2/kháng CD3 phân lập bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 63, 65, 66, 67, 69 và 71, và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 116, 117, 118, 119, 120 và 121. Theo một phương án, miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 136, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 122 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 123. Theo một phương án, protein kháng hK2/kháng CD3 phân lập bao gồm HC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 351, HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 359, và LC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 272.

KLCB95

Theo một phương án, protein kháng hK2/kháng CD3 phân lập bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 141, 142, 143, 144, 145 và 146, và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 255, 256, 257, 258, 259 và 261. Theo một phương án, miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 134, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 251. Theo một phương án, protein kháng hK2/kháng CD3 phân lập bao gồm HC1 có

SỐ ID TRÌNH TỰ: 352, HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 358, và LC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 267.

KLCB96

Theo một phương án, protein kháng hK2/kháng CD3 phân lập bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 141, 142, 143, 144, 145 và 146, và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 116, 117, 118, 119, 120 và 121. Theo một phương án, miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 134, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 122 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 123. Theo một phương án, protein kháng hK2/kháng CD3 phân lập bao gồm HC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 352, HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 359, và LC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 272.

KLCB170

Theo một phương án, protein kháng hK2/kháng CD3 phân lập bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 188, 189, 190, 191, 192 và 193, và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 255, 256, 257, 258, 259 và 261. Theo một phương án, miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 325, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 251. Theo một phương án, protein kháng hK2/kháng CD3 phân lập bao gồm HC1 có

SỐ ID TRÌNH TỰ: 353, HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 358, và LC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 267.

KLCB80

Theo một phương án, protein kháng hK2/kháng CD3 phân lập bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó miền thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 170, 171, 172, 173, 174 và 175, và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 255, 256, 257, 258, 259 và 261. Theo một phương án, miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 331. Theo một phương án, protein kháng hK2/kháng CD3 phân lập bao gồm HC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 354, LC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 221, và HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 360.

KLCB81

Theo một phương án, protein kháng hK2/kháng CD3 phân lập bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 170, 183, 184, 185, 186 và 187, và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 255, 256, 257, 258, 259 và 261. Theo một phương án, miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 166 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 444, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 331. Theo một phương án, protein kháng hK2/kháng CD3 phân lập bao gồm HC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 355, LC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 223, và HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 360.

KLCB113

Theo một phương án, protein kháng hK2/kháng CD3 phân lập bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 176, 177, 178, 179, 180 và 181, và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 255, 256, 257, 258, 259 và 261. Theo một phương án, miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 164 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 165, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 331. Theo một phương án, protein kháng hK2/kháng CD3 phân lập bao gồm HC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 356, LC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 222, và HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 360.

KLCB281

Theo một phương án, protein kháng hK2/kháng CD3 phân lập bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 188, 189, 190, 191, 192 và 193, và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 116, 117, 118, 119, 120 và 121. Theo một phương án, miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 325, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 122 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 123. Theo một phương án, protein kháng hK2/kháng CD3 phân lập bao gồm HC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 353, HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 359, và LC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 272.

KLCB174

Theo một phương án, protein kháng hK2/kháng CD3 phân lập bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 206, 207, 208, 182, 470 và 209, và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 116, 117, 118, 119, 120 và 121. Theo một phương án, miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 316, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 122 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 123. Theo một phương án, protein kháng hK2/kháng CD3 phân lập bao gồm HC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 357, HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 359, và LC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 272.

KLCB153

Theo một phương án, protein kháng hK2/kháng CD3 phân lập bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 206, 207, 208, 182, 470 và 209, và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 255, 256, 257, 258, 259 và 261. Theo một phương án, miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 316, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 151. Theo một phương án, protein kháng hK2/kháng CD3 phân lập bao gồm HC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 357, HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 358, và LC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 267.

KLCB245

Theo một phương án, protein kháng hK2/kháng CD3 phân lập bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 170, 171, 172, 173, 174 và 175 và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 255, 256, 257, 258, 259 và 261. Theo một phương án, miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163, và miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 331. Theo một phương án, protein kháng hK2/kháng CD3 phân lập bao gồm HC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 361, LC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 221, và HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 362.

Các ví dụ sau đây được cung cấp để mô tả thêm một số phương án được bộc lộ trong tài liệu này. Các ví dụ để minh họa, không giới hạn, các phương án được bộc lộ.

PHƯƠNG ÁN ĐƯỢC ĐÁNH SỐ

Sáng chế này cũng đề xuất các phương án được đánh số sau đây:

1. Protein phân lập bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với peptidase liên quan đến kallikrein 2 (hK2), trong đó miền liên kết kháng nguyên đã được đề cập bao gồm HCDR1, HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 170, 171, 172, 173, 174 và 175.
2. Protein phân lập theo phương án 1, trong đó miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm VH có ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 99 % hoặc 100 %) giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162.
3. Protein phân lập theo phương án 2, trong đó miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162.
4. Protein phân lập theo một phương án bất kỳ trong phương án từ 1-3, trong đó miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm VL có ít nhất 80 % (*ví*

dụ: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 99 % hoặc 100 %) giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163.

5. Protein phân lập theo phương án 4, trong đó miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 bao gồm VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163.
6. Protein phân lập theo một phương án bất kỳ trong phương án từ 1-5, trong đó miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 là Fab.
7. Protein phân lập theo một phương án bất kỳ trong phương án từ 1-6, trong đó protein được liên hợp với phần kéo dài thời gian bán thải, trong đó phần kéo dài thời gian bán thải là globulin miễn dịch (Ig), đoạn Ig, vùng hằng định Ig, hoặc đoạn của vùng hằng định Ig.
8. Protein phân lập theo phương án 7, trong đó vùng hằng định Ig hoặc đoạn của vùng hằng định Ig bao gồm ít nhất một đột biến dẫn đến giảm liên kết của protein với thụ thể Fcγ (FcγR), ngẫu nhiên trong đó đột biến dẫn đến giảm liên kết của protein đối với FcγR là L234A_L235A_D265S.
9. Protein phân lập theo phương án 7 hoặc 8, trong đó protein bao gồm ít nhất một đột biến trong miền CH3 của vùng hằng định Ig, ngẫu nhiên trong đó đột biến trong miền CH3 của vùng hằng định Ig là T350V_T366L_K392L_T394W.
10. Protein phân lập theo một phương án bất kỳ trong phương án từ 7-9, trong đó vùng hằng định chuỗi nặng IgG bao gồm trình tự axit amin có ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 99 % hoặc 100 %) giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 378.
11. Protein phân lập theo phương án 9, trong đó vùng hằng định chuỗi nặng IgG bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 378.
12. Protein phân lập theo một phương án bất kỳ trong phương án từ 7-11, trong đó vùng hằng định chuỗi nhẹ IgG bao gồm trình tự axit amin có ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 99 % hoặc 100 %) giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 309.
13. Protein phân lập theo phương án 12, trong đó vùng hằng định chuỗi nhẹ IgG bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 309.
14. Protein phân lập theo một phương án bất kỳ trong phương án từ 1-13, trong đó protein phân lập bao gồm HC có ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 99 % hoặc 100 %) giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 354.

15. Protein phân lập theo phương án 14, trong đó protein phân lập bao gồm HC có SỐ ID TRÌNH TỰ: 354.
16. Protein phân lập theo một phương án bất kỳ trong phương án từ 1-15, trong đó protein phân lập bao gồm LC có ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 99 % hoặc 100 %) giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 221.
17. Protein phân lập theo phương án 16, trong đó protein phân lập bao gồm LC có SỐ ID TRÌNH TỰ: 221.
18. Protein phân lập theo một phương án bất kỳ trong phương án từ 1-17, trong đó protein phân lập là protein đa đặc hiệu.
19. Protein phân lập theo phương án 18, trong đó protein đa đặc hiệu là protein đặc hiệu đôi.
20. Protein đa đặc hiệu theo phương án 18 hoặc 19, bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với một kháng nguyên trên tế bào lympho.
21. Protein đa đặc hiệu theo phương án 20, trong đó tế bào lympho là tế bào T.
22. Protein đa đặc hiệu theo phương án 21, trong đó tế bào T là tế bào T $CD8^+$.
23. Protein đa đặc hiệu theo phương án 22, trong đó tế bào lympho là tế bào tiêu diệt tự nhiên (NK).
24. Protein đa đặc hiệu theo một phương án bất kỳ trong phương án 20-23, trong đó kháng nguyên trên tế bào lympho là CD3, epsilon CD3 (CD3ε), CD8, KI2L4, NKG2E, NKG2D, NKG2F, BTNL3, CD186, BTNL8, PD-1, CD195 hoặc NKG2C.
25. Protein đa đặc hiệu theo phương án 24, trong đó kháng nguyên trên tế bào lympho là CD3ε.
26. Protein đa đặc hiệu theo phương án 25, trong đó miền liên kết kháng nguyên liên kết với CD3ε bao gồm
    a. vùng xác định bổ sung chuỗi nặng 1 (HCDR1) có SỐ ID TRÌNH TỰ: 116, HCDR2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 117, HCDR3 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 118, vùng xác định bổ sung chuỗi nhẹ 1 (LCDR1) có SỐ ID TRÌNH TỰ: 119, LCDR2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 120, và LCDR3 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 121; hoặc
    b. VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 122 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 123.

27. Protein đa đặc hiệu theo phương án 25, trong đó miền liên kết kháng nguyên liên kết với CD3ε bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 157.

28. Protein đa đặc hiệu theo phương án 25, trong đó miền liên kết kháng nguyên liên kết với CD3ε bao gồm

a. vùng xác định bổ sung chuỗi nặng 1 (HCDR1) có SỐ ID TRÌNH TỰ: 255, HCDR2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 256, HCDR3 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 257, vùng xác định bổ sung chuỗi nhẹ 1 (LCDR1) có SỐ ID TRÌNH TỰ: 258, LCDR2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 259, và LCDR3 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 260; hoặc

b. HCDR1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 255, HCDR2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 256, HCDR3 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 257, LCDR1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 258, LCDR2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 259, và LCDR3 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 261; hoặc

c. VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 249; hoặc

d. VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 250; hoặc

e. VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 251; hoặc

f. VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 252; hoặc

g. VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 253; hoặc

h. VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 254.

29. Protein đa đặc hiệu theo một phương án bất kỳ trong phương án 25, trong đó miền liên kết kháng nguyên liên kết với CD3ε bao gồm HCDR1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 255, HCDR2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 256, HCDR3 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 257, LCDR1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 258, LCDR2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 259, và LCDR3 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 261.

30. Protein đa đặc hiệu theo phương án 29, trong đó miền liên kết kháng nguyên liên kết với CD3ε bao gồm VH có ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 99 % hoặc 100 %) giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248.

31. Protein đa đặc hiệu theo phương án 30, trong đó miền liên kết kháng nguyên liên kết với CD3ε bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 248.

32. Protein đa đặc hiệu theo một phương án bất kỳ trong phương án từ 29-31, trong đó miền liên kết kháng nguyên liên kết với CD3ε bao gồm VL có ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 99 % hoặc 100 %) giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 251.

33. Protein đa đặc hiệu theo phương án 32, trong đó miền liên kết kháng nguyên liên kết với CD3ε bao gồm VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 251.

34. Protein đa đặc hiệu theo một phương án bất kỳ trong phương án từ 25-33, trong đó miền liên kết kháng nguyên liên kết với CD3ε là scFv.

35. Protein đa đặc hiệu theo phương án 34, trong đó scFv có ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 99 % hoặc 100 %) giống với scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 331.

36. Protein đa đặc hiệu theo phương án 35, trong đó scFv là scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 331.

37. Protein đa đặc hiệu theo một phương án bất kỳ trong phương án từ 25-36, trong đó miền liên kết kháng nguyên liên kết với kháng nguyên trên tế bào lympho được liên hợp với phần kéo dài thời gian bán thải, trong đó phần kéo dài thời gian bán thải là globulin miễn dịch (Ig), đoạn Ig, vùng hằng định Ig, hoặc đoạn của vùng hằng định Ig.

38. Protein đa đặc hiệu theo phương án 37, trong đó vùng hằng định Ig hoặc đoạn của vùng hằng định Ig bao gồm ít nhất một đột biến dẫn đến giảm liên kết của protein với thụ thể Fcγ (FcγR), ngẫu nhiên trong đó đột biến dẫn đến giảm liên kết của protein đối với FcγR là L234A_L235A_D265S.

39. Protein đa đặc hiệu theo phương án 37 hoặc 38, trong đó protein bao gồm ít nhất một đột biến trong miền CH3 của vùng hằng định Ig, ngẫu nhiên trong đó đột biến trong miền CH3 của vùng hằng định Ig là T350V_L351Y_F405A_Y407V.

40. Protein đa đặc hiệu theo một phương án bất kỳ trong phương án từ 37-39, trong đó vùng hằng định IgG bao gồm trình tự axit amin có ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 99 % hoặc 100 %) giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 109.

41. Protein đa đặc hiệu theo phương án 40, trong đó vùng hằng định IgG bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 109.

42. Protein đa đặc hiệu theo một phương án bất kỳ trong phương án từ 25-41, trong đó protein bao gồm trình tự axit amin có ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 99 % hoặc 100 %) giống với trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 360.

43. Protein đa đặc hiệu theo phương án 42, trong đó protein bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 360.

44. Protein đa đặc hiệu theo một phương án bất kỳ trong phương án từ 25-43, trong đó miền liên kết kháng nguyên liên kết với CD3 bên trong epitope có trình tự với SỐ ID TRÌNH TỰ: 341, 448 và 449.

45. Protein kháng hK2/kháng CD3 phân lập, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 170, 171, 172, 173, 174 và 175 và miền thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 255, 256, 257, 258, 259 và 261.

46. Protein kháng hK2/kháng CD3 phân lập theo phương án 45, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 99 % hoặc 100 %) giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162.

47. Protein kháng hK2/kháng CD3 phân lập theo phương án 46, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162.

48. Protein kháng hK2/kháng CD3 phân lập theo một phương án bất kỳ trong phương án từ 45-47, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VL có ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 99 % hoặc 100 %) giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163.

49. Protein kháng hK2/kháng CD3 phân lập theo phương án 48, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163.

50. Protein kháng hK2/kháng CD3 phân lập theo một phương án bất kỳ trong phương án từ 45-49, trong đó miền liên kết thứ hai liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm scFv có ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 99 % hoặc 100 %) giống với scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 331.

51. Protein kháng hK2/kháng CD3 phân lập theo phương án 50, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với kháng nguyên tế bào lympho bao gồm scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 331.

52. Protein kháng hK2/kháng CD3 phân lập theo một phương án bất kỳ trong phương án từ 45-51, trong đó protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm HC1 có ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 99 % hoặc 100 %) giống với HC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 354.

53. Protein kháng hK2/kháng CD3 phân lập theo phương án 52, trong đó protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm HC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 354.

54. Protein kháng hK2/kháng CD3 phân lập theo một phương án bất kỳ trong phương án từ 45-53, trong đó protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm LC1 có ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 99 % hoặc 100 %) giống với LC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 221.

55. Protein kháng hK2/kháng CD3 phân lập theo phương án 54, trong đó protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm LC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 221.

56. Protein kháng hK2/kháng CD3 phân lập theo một phương án bất kỳ trong phương án từ 45-55, trong đó protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm HC2 có ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 99 % hoặc 100 %) giống với HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 360.

57. Protein kháng hK2/kháng CD3 phân lập theo phương án 56, trong đó protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 360.

58. Protein kháng hK2/kháng CD3 phân lập theo một phương án bất kỳ trong phương án 52-57, trong đó protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm lysin (ví dụ: K477) ở đầu tận cùng C của HC1 và HC2.

59. Protein kháng hK2/kháng CD3 phân lập theo phương án 58, trong đó protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm HC1 có ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 99 % hoặc 100 %) giống với HC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 361.

60. Protein kháng hK2/kháng CD3 phân lập theo phương án 59, trong đó protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm HC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 361.

61. Protein kháng hK2/kháng CD3 phân lập theo một phương án bất kỳ trong phương án từ 58-60, trong đó protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm HC2 có ít nhất 80 % (*ví dụ*: ít nhất 85 %, ít nhất 90 %, ít nhất 95 %, ít nhất 99 % hoặc 100 %) giống với HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 362.

62. Protein kháng hK2/kháng CD3 phân lập theo phương án 61, trong đó protein đa đặc hiệu phân lập bao gồm HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 362.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1. Tạo các kháng thể kháng hK2 và scFv

Tạo kháng thể từ việc nhân tính hóa kháng thể m11B6 mẹ.

Kháng thể mẹ kháng HK2 ở chuột, m11B6 đã được mô tả trong Väisänen và cộng sự (Clinical Chemistry (Hóa học Lâm sàng) 50:9, 1607–1617 (2004)). 11B6 nhân tính hóa (sau đây gọi là hu11B6) đã được tạo và mô tả trong Bằng sáng chế Hoa Kỳ Số 9.345.782 và Bằng sáng chế Hoa Kỳ Số 10.100.125.

Kiến tạo hu11B6 được bắt đầu để tạo ra các kháng thể kháng HK2 bổ sung với các đặc tính được cải thiện, chẳng hạn như khả năng ổn định nhiệt được cải thiện. Vị trí đơn phân đã được xác định trong các khung hu11B6 có khả năng được thay đổi để cải thiện khả năng ổn định nhiệt của hu11B6 bằng cách xây dựng mô hình. Các vị trí được xác định là đơn phân P41, I49, M70 và A88 trong VH và S80, L82, A88 và Y91 trong VL (đánh số đơn phân theo trình tự axit amin của hu11B6_VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 5 và hu11B6_VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 2).

Các thư viện scFv tổ hợp nhị phân được tạo theo định hướng VH-cầu nối-VL, trong đó một trong các vùng biến đổi đại diện cho thư viện tổ hợp và vùng thứ hai là VH hoặc VL hu11B6 mẹ. Trình tự cầu nối là GGSEGKSSGSGSESKSTGGS (SỐ ID

TRÌNH TỰ: 7) được sử dụng để liên hợp các vùng VH/VL. scFv kiến tạo được biểu thị bằng E *coli* và scFv được tạo ra trong lớp bề mặt đã được ELISA thử nghiệm về liên kết với hK2 của người và so sánh với liên kết của hu11B6. Bất kỳ biến thể mới nào biểu hiện liên kết tương đương với hu11B6 đều được hợp nhất và thử nghiệm thêm về liên kết với hK2 của người sau khi ủ lớp bề mặt ở 55 °C, 60 °C và 65 °C trong 10 phút. Các phân tử vẫn giữ liên kết tương đương với hu11B6 sau khi ủ ở 55 °C, 60 °C và 65 °C và khả năng ổn định nhiệt được cải thiện đã được tạo thành ma trận theo cả hai hướng (VH-cầu nối-VL; VL-cầu nối-VH) và được chuyển đổi thành scFv của động vật có vú để tạo đặc tính khác. scFv ma trận cũng được kết hợp vào cấu trúc CAR và được tạo đặc tính khác theo mô tả trong Ví dụ 11.

Ngoài ra, quá trình nhân tính hóa khác của 11B6 mẹ ở chuột đã được thực hiện theo cách tiếp cận được nêu ra bởi Singh và cộng sự (MAbs. 2015;7(4):778-91). với biến đổi dòng mầm rộng rãi và sàng lọc biến thể kỹ lưỡng để tăng khả năng ổn định nhiệt. Dựa trên sự bảo tồn trình tự, dòng mầm chuỗi nặng của người IGHV4-30 và dòng mầm chuỗi nhẹ IGKV3D-11, đã được chọn để điều chỉnh khung. Thư viện scFv nhị phân được xây dựng với các đơn phân bao gồm tập hợp chọn lọc các vị trí siêu đột biến soma và biến thể dòng mầm của chuột/người. Các biến thể được nhân bản và biểu hiện ở E. coli theo mô tả ở trên. Lớp bề mặt được sàng lọc ở các nhiệt độ khác nhau trong ELISA điểm đơn để tăng khả năng ổn định nhiệt. scFv 11B6 dạng khảm ở chuột/người đã được sử dụng làm đối chứng gốc. Dòng vô tính KL2B359 duy trì hoạt tính liên kết tương tự như 11B6 ở chuột và giá trị Tm là 67 °C đã được chuyển đổi thành scFv-Fc và CAR-T cho xét nghiệm định danh bổ sung. Ái lực đo được (K_D) của KL2B359 đối với hK2 bằng SPR là ~0,7 – 1 nM. HCF3-LCD6, HCG5-LCB7, KL2B357, KL2B358 và KL2B360 cũng là kết quả của chiến dịch này và có thêm đặc tính khác về mặt chức năng.

Tạo kháng thể bằng cách sử dụng chuột nhắt biến đổi gen (Ablexis®) và chuột cống biến đổi gen (OmniRat®) biểu hiện lôcut globulin miễn dịch người.

OmniRat® chứa lôcut IgH người/chuột tổng hợp (gồm 22 V_H người, tất cả đoạn D và J_H người trong cấu hình tự nhiên liên kết với lôcut C_H chuột) cùng với lôcut IgL người hoàn chỉnh (12 Vκ liên kết với Jκ-Cκ và 16 Vλ liên kết với Jλ-Cλ). (xem ví

dụ, Osborn, và cộng sự (2013) J Immunol (Tạp chí miễn dịch học) 190(4): 1481-1490). Theo đó, chuột giảm biểu hiện globulin miễn dịch của chuột, và để đáp ứng sự tạo miễn dịch, các gen biến đổi của chuỗi nặng và nhẹ ở người đã đưa vào sẽ chuyển đổi lớp và đột biến soma để tạo các kháng thể đơn dòng IgG ở người/chuột dạng khảm có ái lực cao. Việc điều chế và sử dụng OmniRat®, và việc điều hòa bộ gen được thực hiện bởi các con chuột này, được mô tả trong PCT số công bố WO 14/093908 đến Bruggemann và cộng sự.

Chuột nhắt Ablexis® tạo kháng thể có miền biến đổi của người liên kết với miền CH1 và CL của người, vùng bản lề dạng khảm của chuột/người và vùng Fc của chuột. Các chủng Chuột nhắt Ablexis Kappa và Chuột nhắt Lambda được phân biệt theo chuỗi nặng của chúng là người hay chuột theo trình bày sau đây. Các kháng thể do Chuột nhắt Kappa tạo ra thiếu trình tự bắt nguồn từ các exon V_H, D_H và J_H của chuột và các exon Vκ, Jκ và Cκ của chuột. Igλ nội sinh của chuột hoạt hóa trong Chuột nhắt Kappa. Các chuỗi Igκ của người bao gồm khoảng 90-95 % kho non và các chuỗi Igλ của chuột bao gồm khoảng 5-10 % kho non trong chủng này. Các kháng thể do Chuột nhắt Lambda tạo ra thiếu trình tự bắt nguồn từ các exon V_H, D_H và J_H của chuột và các exon Vλ, Jλ và Cλ của chuột. Igκ nội sinh của chuột hoạt động trong Chuột nhắt Lambda. Các chuỗi Igλ của người bao gồm khoảng 40 % kho non và các chuỗi Igκ của chuột bao gồm khoảng 60 % kho non. Việc điều chế và sử dụng Ablexis®, và việc điều hòa bộ gen được thực hiện bởi các con chuột nhắt này, được mô tả trong PCT số công bố WO11/123708.

Chuột nhắt Ablexis và chuột cống OmniRats đã được tạo miễn dịch bằng protein KLK2 đầy đủ chiều dài và có thể hòa tan (protein Kallikrein-2 6-His của người).

Protein Kallikrein-2 6-His của người

VPLIEGRIVGGWECEKHSQPWQVAVYSHGWAHCGGVLVHPQWVLTAAHCL
KKNSQVWLGRHNLFEPEDTGQRVPVSHSFPHPLYNMSLLKHQSLRPDEDSSH
DLMLLRLSEPAKITDVVKVLGLPTQEPALGTTCYASGWGSIEPEEFLRPRSLQC
VSLHYSEKVTEFMLCAGLWTGGKDTCGGDSGGPLVCNGVLQGITSWGPEPC
ALPEKPAVYTKVVHYRKWIKDTIAANPHHHHHH (SỐ ID TRÌNH TỰ: 454)

Tế bào lympho từ chuột nhắt Ablexis và chuột cống OniRats được tách từ các hạch bạch huyết và dung hợp được thực hiện theo nhóm thuần tập. Tế bào được kết hợp và sắp xếp để biểu hiện CD138. Việc sàng lọc tế bào lai được thực hiện ở định dạng MSD thu nhỏ thông lượng cao bằng cách sử dụng kháng nguyên hK2 có thể hòa tan. Khoảng > 300 mẫu được xác định là chất liên kết hK2. Liên kết của > 300 mẫu lớp bề mặt kháng hKLK2 với protein KLK2 của người được đo bằng phương pháp động học chu trình đơn của Biacore 8K SPR. Ngoài ra, các mẫu lớp bề mặt cũng được thử nghiệm về khả năng liên kết với protein KLK3 của người. Song song đó, lớp bề mặt cũng được thử nghiệm về khả năng liên kết với dòng tế bào biểu hiện KLK2 VCap và dòng tế bào âm tính DU145 bằng phương pháp đếm và đo tế bào theo dòng (Flow Cytometry). Các chất liên kết tế bào chọn lọc được chuyển sang chuyển đổi scFv trong cả thử nghiệm về định hướng VH-VL và VL/VH và độ ổn định nhiệt theo mô tả ở trên. KL2B413, KL2B30, KL2B53 và KL2B242 là kết quả của chiến dịch tạo miễn dịch cho chuột nhắt Ablexis. KL2B467 và KL2B494 là kết quả của chiến dịch tạo miễn dịch cho OmniRat.

Các kháng thể được tạo ra thông qua các chiến dịch tạo miễn dịch và nhân tính hóa khác nhau theo mô tả ở trên được thể hiện ở định dạng fab, định dạng mAb, định dạng scFv theo định hướng VH-cầu nối-VL hoặc định dạng scFv theo định hướng VL-cầu nối-VH và được phân tích thêm theo mô tả dưới đây. Trình tự cầu nối có SỐ ID TRÌNH TỰ: 7 theo mô tả ở trên được sử dụng để liên hợp các vùng VH/VL.

Ví dụ 2. Đặc điểm cấu trúc của các kháng thể kháng KLK2

Trình tự của miền biến đổi kháng thể và đoạn kháng thể scFv cho thấy hiệu suất cao nhất trong xét nghiệm nội bào được đề xuất trong tài liệu này. Các miền biến đổi được biểu hiện ở định dạng Fab, định dạng scFv theo định hướng VH-cầu nối-VL hoặc định dạng scFv trong định hướng VL-cầu nối-VH.

Miền biến đổi VH, VL và CDR

Bảng 3 thể hiện trình tự axit amin VH và VL của các kháng thể kháng hK2 chọn lọc. Bảng 4 thể hiện Kabat HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của các kháng thể kháng hK2 chọn lọc. Bảng 5 thể hiện Kabat LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của các kháng thể kháng hK2 chọn lọc. Bảng 6 thể hiện AbM HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của các kháng thể kháng hK2 chọn lọc. Bảng 7 thể hiện AbM LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của các kháng thể kháng hK2. Bảng 8 tóm tắt trình tự miền biến đổi và SỐ ID TRÌNH TỰ của các kháng thể hK2 chọn lọc. Bảng 9 thể hiện các SỐ ID TRÌNH TỰ của protein và ADN cho các vùng VH và VL.

Bảng 3. Trình tự axit amin VH và VL của các kháng thể kháng hK2 chọn lọc.

Tên Ab	Tên VH	Trình tự axit amin VH	SỐ ID TRÌNH TỰ VH:	Tên VL	Trình tự axit amin VL	SỐ ID TRÌNH TỰ VL:
m11B6	m11B6_VH	DVQLQESGPGL VKPSQSLSLTCT VTGNSITSDYA WNWIRQFPGNR LEWMGYISYSG STTYSPSLKSRF SITRDTSKNQFF LQLNSVTPEDT ATYFCATGYYY GSGFWGQGTL VTVSS	125	m11B6_VL	DIVLTQSPASL AVSLGQRATIS CRASESVEYFG TSLMHWYRQ KPGQPPKLLIY AASNVESGVP ARFSGSGSGTD FSLNIQPVEED DFSMYFCQQT RKVPYTFGGG TKLEIK	124
h11B6	hu11B6_VH	QVQLQESGPGL VKPSDTLSLTC AVSGNSITSDY AWNWIRQPPG KGLEWIGYISYS GSTTYNPSLKS RVTMSRDTSKN QFSLKLSSVTA VDTAVYYCAT GYYYGSGFWG QGTLVTVSS	5	hu11B6_VL	DIVLTQSPDSL AVSLGERATIN CKASESVEYF GTSLMHWYQ QKPGQPPKLLI YAASNRESGV PDRFSGSGSGT DFTLTISSLQA EDVAVYYCQQ TRKVPYTFGQ GTKLEIK	2

HCF3-LCD6	HCF3_VH	QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS	6	LCD6_VL	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIQSVQAEDVSVYFCQQTRKVPYTFGQGTKLEIK	1
HCG5-LCB7	HCG5_VH	QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWMGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS	4	LCB7_VL	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIK	3
KL2B357	KL2B357_VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS	159	KL2B357_VL	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIK	160
KL2B358	KL2B358_VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS	161	KL2B358_VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIK	140

KL2B359	KL2B359_VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKRLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS	139	KL2B359_VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIK	140
KL2B360	KL2B360_VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS	159	KL2B360_VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIK	140
KL2B413	KL2B413_VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMTWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSERYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDQNYDILTGHYGMDVWGQGTTVTVSS	137	KL2B413_VL	EIVLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLSWYQQKPGKAPKLLIYATSTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPRTFGQGTKVEIK	138
KL2B30	KL2B30_VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAGTTIFGVVTPNFYYGMDVWGQGTTVTVSS	162	KL2B30_VL	DIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKFLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPLTFGGGTKVEIK	163

KL2B53	KL2B53_VH	EVQLVESGGGV VQPGRSLRLSC VASGFTFSSYDI HWVRQAPGKG LEWVAIISYDGS KKDYTDSVKG RFTISRDNSKNT LYLQMDSLRVE D SAVYSCARES GWSHYYYYGM DVWGQGTMVT VSS	164	KL2B53_VL	DIVMTQSPSSL SASVGDRVTIT CRASQDISNYL AWYQQKPGK VPKFLIYAAST LHSGVPSRFSG SGSGTDFTLTI SSLQPEDVATY YCQKYNSAPY TFGQGTRLEIK	165
KL2B242	KL2B242_ VH	QVQLQESGPGL VKPSETLSLTCT VSGGSISSYYW SWLRQPAGSGL EWIGRLYVSGF TNYNPSLKSRV TLSLDPSRNQLS LKLSSVTAADT AVYYCAGDSG NYWGWFDPWG QGTLVTVSS	166	KL2B242_ VL	SYELTQPPSVS VSPGETASITC SGDQLGENYA CWYQQKPGQS PVLVIYQDSKR PSGIPERFSGSN SGNTATLTISG TQALDEADYY CQAWDNSIVV FGGGTKLTVL	167
KL2B467	KL2B467_ VH	QVQLVESGGGV VQPGRSLRLSC AASGFTFSYYG MHWVRQAPGK GLEWVAFISYD GSNKYYADSV KGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLR AEDTAVYYCA HLPYSGSYWAF DYWGQGTQVT VSS	168	KL2B467_ VL	QSVLTQPPSVS VAPGQTASITC GGDNIGSKSV HWYQQKPGQ APVLVVYDNS DRPSGIPERFS GSNSGTTATLT ISRVEAGDEAD YYCQVWDSSS DHPVVFGGGT KVTV	169
KL2B494	KL2B494_ VH	QVQLVESGGGL VQPGGSLRLSC AASGFTFSHYA MSWVRQAPGK GLEWVSTIGGS GGSTYYADSVK GRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRA EDTAVYYCAKP HIVMVTALLYD GMDVWGQGT MVTVSS	204	KL2B494_ VL	SSELTQPPSVS VAPGQTARITC GGNNIGSKSV HWYQQKPGQ APVLVVYDDS DRPSGIPERFS GSNSGNTATL TISRVEAGDEA DYYCQVWDSS SDHVVFGGGT KLTVL	205

KL2B242 LC_C33S	KL2B242_ VH	QVQLQESGPGL VKPSETLSLTCT VSGGSISSYYW SWLRQPAGSGL EWIGRLYVSGF TNYNPSLKSRV TLSLDPSRNQLS LKLSSVTAADT AVYYCAGDSG NYWGWFDPWG QGTLVTVSS	166	KL2B242LC _C33S_VL	SYELTQPPSVS VSPGETASITC SGDQLGENYA SWYQQKPGQS PVLVIYQDSKR PSGIPERFSGSN SGNTATLTISG TQALDEADYY CQAWDNSIVV FGGGTKLTVL	444

Bảng 4. Trình tự axit amin Kabat HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của các kháng thể kháng KLK2 chọn lọc.

	Kabat HCDR1		Kabat HCDR2		Kabat HCDR3	
Tên Ab	Trình tự	SỐ ID TRÌNH TỰ	Trình tự	SỐ ID TRÌNH TỰ	Trình tự	SỐ ID TRÌNH TỰ
m11B6	SDYAWN	63	YISYSGSTTYSPSLKS	64	GYYYGSGF	66
hu11B6	SDYAWN	63	YISYSGSTTYNPSLKS	65	GYYYGSGF	66
HCF3-LCD6	SDYAWN	63	YISYSGSTTYNPSLKS	65	GYYYGSGF	66
HCG5-LCB7	SDYAWN	63	YISYSGSTTYNPSLKS	65	GYYYGSGF	66
KL2B357	SDYAWN	63	YISYSGSTTYNPSLKS	65	GYYYGSGF	66
KL2B358	SDYAWN	63	YISYSGSTTYNPSLKS	65	GYYYGSGF	66
KL2B359	SDYAWN	63	YISYSGSTTYNPSLKS	65	GYYYGSGF	66
KL2B360	SDYAWN	63	YISYSGSTTYNPSLKS	65	GYYYGSGF	66
KL2B413	SYWMT	141	NIKQDGSERYYVDSV KG	142	DQNYDILTGHY GMDV	143
KL2B30	SYYWS	170	YIYYSGSTNYNPSLKS	171	TTIFGVVTPNFY YGMDV	172
KL2B53	SYDIH	176	IISYDGSKKDYTDSVK G	177	ESGWSHYYYY GMDV	178
KL2B242	SYYWS	170	RLYVSGFTNYNPSLK S	183	DSGNYWGWFD P	184
KL2B467	YYGMH	188	FISYDGSNKYYADSV KG	189	LPYSGSYWAFD Y	190
KL2B494	HYAMS	206	TIGGSGGSTYYADSV KG	207	PHIVMVTALLY DGMDV	208

Bảng 5. Trình tự axit amin Kabat LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của các kháng thể kháng hK2 chọn lọc.

	Kabat LCDR1		Kabat LCDR2		Kabat LCDR3	
Tên Ab	Trình tự	SỐ ID TRÌNH TỰ	Trình tự	SỐ ID TRÌNH TỰ	Trình tự	SỐ ID TRÌNH TỰ
m11B6	RASESVEYFGTSLMH	67	AASNVES	69	QQTRKVPYT	71
hu11B6	KASESVEYFGTSLMH	68	AASNRES	70	QQTRKVPYT	71
HCF3-LCD6	KASESVEYFGTSLMH	68	AASNRES	70	QQTRKVPYT	71
HCG5-LCB7	KASESVEYFGTSLMH	68	AASNRES	70	QQTRKVPYT	71
KL2B357	RASESVEYFGTSLMH	67	AASNVES	69	QQTRKVPYT	71
KL2B358	RASESVEYFGTSLMH	67	AASNVES	69	QQTRKVPYT	71
KL2B359	RASESVEYFGTSLMH	67	AASNVES	69	QQTRKVPYT	71
KL2B360	RASESVEYFGTSLMH	67	AASNVES	69	QQTRKVPYT	71
KL2B413	RASQGISSYLS	144	ATSTLQS	145	QQLNSYPRT	146
KL2B30	RASQGISSYLA	173	AASTLQS	174	QQLNSYPLT	175
KL2B53	RASQDISNYLA	179	AASTLHS	180	QKYNSAPYT	181
KL2B242	SGDQLGENYAC	185	QDSKRPS	186	QAWDNSIVV	187
KL2B467	GGDNIGSKSVH	191	DNSDRPS	192	QVWDSSSDHPVV	193
KL2B494	GGNNIGSKSVH	182	DDSDRPS	470	QVWDSSSDHVV	209

Bảng 6. Trình tự axit amin AbM HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của các kháng thể kháng hK2 chọn lọc.

	AbM HCDR1		AbM HCDR2		AbM HCDR3	
Tên Ab	Trình tự	SỐ ID TRÌNH TỰ	Trình tự	SỐ ID TRÌNH TỰ	Trình tự	SỐ ID TRÌNH TỰ
m11B6	GNSITSDYAWN	72	YISYSGSTT	73	GYYYGSGF	66
hu11B6	GNSITSDYAW	72	YISYSGSTT	73	GYYYGSGF	66

	N					
HCF3-LCD6	GNSITSDYAWN	72	YISYSGSTT	73	GYYYGSGF	66
HCG5-LCB7	GNSITSDYAWN	72	YISYSGSTT	73	GYYYGSGF	66
KL2B357	GNSITSDYAWN	72	YISYSGSTT	73	GYYYGSGF	66
KL2B358	GNSITSDYAWN	72	YISYSGSTT	73	GYYYGSGF	66
KL2B359	GNSITSDYAWN	72	YISYSGSTT	73	GYYYGSGF	66
KL2B360	GNSITSDYAWN	72	YISYSGSTT	73	GYYYGSGF	66
KL2B413	GFTFSSYWMT	147	NIKQDGSERY	148	DQNYDILTGHYGMDV	143
KL2B30	GGSISSYYWS	194	YIYYSGSTN	195	TTIFGVVTPNFYYGMDV	172
KL2B53	GFTFSSYDIH	196	IISYDGSKKD	197	ESGWSHYYYYGMDV	178
KL2B242	GGSISSYYWS	198	RLYVSGFTN	199	DSGNYWGWFDP	184
KL2B467	GFTFSYY	200	FISYDGSNKY	201	LPYSGSYWAFDY	190
KL2B494	GFTFSHYAMS	216	TIGGSGGSTYY	217	PHIVMVTALLYDGMDV	218

Bảng 7. Trình tự axit amin AbM LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của các kháng thể kháng hK2 chọn lọc.

	AbM LCDR1		AbM LCDR2		AbM LCDR3	
Tên Ab	Trình tự	SỐ ID TRÌNH TỰ	Trình tự	SỐ ID TRÌNH TỰ	Trình tự	SỐ ID TRÌNH TỰ
m11B6	RASESVEYFGTSLMH	67	AASNVES	69	QQTRKVPYT	71
hu11B6	KASESVEYFGTSLMH	68	AASNRES	70	QQTRKVPYT	71
HCF3-LCD6	KASESVEYFGTSLMH	68	AASNRES	70	QQTRKVPYT	71
HCG5-LCB7	KASESVEYFGTSLMH	68	AASNRES	70	QQTRKVPYT	71
KL2B357	RASESVEYFGTSL	67	AASNVES	69	QQTRKVPYT	71

	MH					
KL2B358	RASESVEYFGTSLMH	67	AASNVES	69	QQTRKVPYT	71
KL2B359	RASESVEYFGTSLMH	67	AASNVES	69	QQTRKVPYT	71
KL2B360	RASESVEYFGTSLMH	67	AASNVES	69	QQTRKVPYT	71
KL2B413	RASQGISSYLS	144	ATSTLQS	145	QQLNSYPRT	146
KL2B30	RASQGISSYLA	173	AASTLQS	174	QQLNSYPLT	175
KL2B53	RASQDISNYLA	179	AASTLHS	180	QKYNSAPYT	181
KL2B242	SGDQLGENYAC	185	QDSKRPS	186	QAWDNSIVV	187
KL2B467	GGDNIGSKSVH	191	DNSDRPS	192	QVWDSSSDHPVV	193
KL2B494	GGNNIGSKSVH	182	DDSDRPS	470	QVWDSSSDHVV	209

Bảng 8. Tóm tắt trình tự axit amin và SỐ ID TRÌNH TỰ về miền biến đổi của kháng thể kháng hK2 chọn lọc

Tên kháng thể	Khu vực	Trình tự axit amin	SỐ ID TRÌNH TỰ:
m11B6	HCDR1	SDYAWN	63
	HCDR2	YISYSGSTTYSPSLKS	64
	HCDR3	GYYYGSGF	66
	LICDR1	RASESVEYFGTSLMH	67
	LCDR2	AASNVES	69
	LCDR3	QQTRKVPYT	71
	VH (m11B6_VH)	DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCTVTGNSITSDYAWNWIRQFPGNRLEWMGYISYSGSTTYSPSLKSRFSITRDTSKNQFFLQLNSVTPEDTATYFCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS	125
	VL (m11B6_VL)	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVEYFGTSLMHWYRQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPARFSGSGSGTDFSLNIQPVEEDDFSMYFCQQTRKVPYTFGGGTKLEIK	124
h11B6	HCDR1	SDYAWN	63
	HCDR2	YISYSGSTTYNPSLKS	65
	HCDR3	GYYYGSGF	66

	LICDR1	KASESVEYFGTSLMH	68
	LCDR2	AASNRES	70
	LCDR3	QQTRKVPYT	71
	VH (hu11B6_VH)	QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYA WNWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRV TMSRDTSKNQFSLKLSSVTAVDTAVYYCATGYY YGSGFWGQGTLVTVSS	5
	VL (hu11B6_VL)	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTS LMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSG SGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQTRKVPYTF GQGTKLEIK	2
HCF3-LCD6	HCDR1	SDYAWN	63
	HCDR2	YISYSGSTTYNPSLKS	65
	HCDR3	GYYYGSGF	66
	LICDR1	KASESVEYFGTSLMH	68
	LCDR2	AASNRES	70
	LCDR3	QQTRKVPYT	71
	VH (HCF3_VH)	QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYA WNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRV TISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYY GSGFWGQGTLVTVSS	6
	VL (LCD6_VL)	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTS LMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSG SGSGTDFTLTIQSVQAEDVSVYFCQQTRKVPYTF GQGTKLEIK	1
HCG5-LCB7	HCDR1	SDYAWN	63
	HCDR2	YISYSGSTTYNPSLKS	65
	HCDR3	GYYYGSGF	66
	LICDR1	KASESVEYFGTSLMH	68
	LCDR2	AASNRES	70
	LCDR3	QQTRKVPYT	71
	VH (HCG5_VH)	QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYA WNWIRQFPGKGLEWMGYISYSGSTTYNPSLKSR VTISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYY YGSGFWGQGTLVTVSS	4
	VL (LCB7_VL)	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTS LMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSG SGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQTRKVPYTF GQGTKLEIK	3
KL2B357	HCDR1	SDYAWN	63
	HCDR2	YISYSGSTTYNPSLKS	65

	HCDR3	GYYYGSGF	66
	LICDR1	RASESVEYFGTSLMH	67
	LCDR2	AASNVES	69
	LCDR3	QQTRKVPYT	71
	VH (KL2B357_VH)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYA WNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRV TISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYY YGSGFWGQGTLVTVSS	159
	VL (KL2B_357_VL)	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYFGTS LMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPDRFSG SGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCQQTRKVPYTF GGGTKVEIK	160
KL2B358	HCDR1	SDYAWN	63
	HCDR2	YISYSGSTTYNPSLKS	65
	HCDR3	GYYYGSGF	66
	LICDR1	RASESVEYFGTSLMH	67
	LCDR2	AASNVES	69
	LCDR3	QQTRKVPYT	71
	VH (KL2B358_VH)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYA WNWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRV TISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYY YGSGFWGQGTLVTVSS	161
	VL (KL2B_358_VL)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTS LMHWYQQKPGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSGS GSGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFG GGTKVEIK	140
KL2B359	HCDR1	SDYAWN	63
	HCDR2	YISYSGSTTYNPSLKS	65
	HCDR3	GYYYGSGF	66
	LICDR1	RASESVEYFGTSLMH	67
	LCDR2	AASNVES	69
	LCDR3	QQTRKVPYT	71
	VH (KL2B359_VH)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYA WNWIRQFPGKRLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRV TISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYY YGSGFWGQGTLVTVSS	139
	VL (KL2B_359_VL)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTS LMHWYQQKPGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSGS GSGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFG GGTKVEIK	140
KL2B360	HCDR1	SDYAWN	63

	HCDR2	YISYSGSTTYNPSLKS	65
	HCDR3	GYYYGSGF	66
	LICDR1	RASESVEYFGTSLMH	67
	LCDR2	AASNVES	69
	LCDR3	QQTRKVPYT	71
	VH (KL2B360_VH)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYA WNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRV TISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYY YGSGFWGQGTLVTVSS	159
	VL (KL2B_360_VL)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTS LMHWYQQKPGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSGS GSGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFG GGTKVEIK	140
KL2B413	HCDR1	SYWMT	141
	HCDR2	NIKQDGSERYYVDSVKG	142
	HCDR3	DQNYDILTGHYGMDV	143
	LICDR1	RASQGISSYLS	144
	LCDR2	ATSTLQS	145
	LCDR3	QQLNSYPRT	146
	VH (KL2B413_VH)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYW MTWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSERYYVDSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RDQNYDILTGHYGMDVWGQGTTVTVSS	137
	VL (KL2B_413_VL)	EIVLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLSW YQQKPGKAPKLLIYATSTLQSGVPSRFSGSGSGT EFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPRTFGQGTK VEIK	138
KL2B30	HCDR1	SYYWS	170
	HCDR2	YIYYSGSTNYNPSLKS	171
	HCDR3	TTIFGVVTPNFYYGMDV	172
	LICDR1	RASQGISSYLA	173
	LCDR2	AASTLQS	174
	LCDR3	QQLNSYPLT	175
	VH (KL2B30_VH)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYW SWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTNYNPSLKSRVTI SVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAGTTIFGV VTPNFYYGMDVWGQGTTVTVSS	162
	VL (KL2B30_VL)	DIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLA WYQQKPGKAPKFLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSG TEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPLTFGGGTK VEIK	163

KL2B53	HCDR1	SYDIH	176
	HCDR2	IISYDGSKKDYTDSVKG	177
	HCDR3	ESGWSHYYYYGMDV	178
	LICDR1	RASQDISNYLA	179
	LCDR2	AASTLHS	180
	LCDR3	QKYNSAPYT	181
	VH (KL2B53_VH)	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCVASGFTFSSYDI HWVRQAPGKGLEWVAIISYDGSKKDYTDSVKG RFTISRDNSKNTLYLQMDSLRVED SAVYSCARESGWSHYYYYGMDVWGQGTMVTV SS	164
	VL (KL2B53_VL)	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLA WYQQKPGKVPKFLIYAASTLHSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDVATYYCQKYNSAPYTFGQGT RLEIK	165
KL2B242	HCDR1	SYYWS	170
	HCDR2	RLYVSGFTNYNPSLKS	183
	HCDR3	DSGNYWGWFDP	184
	LICDR1	SGDQLGENYAC	185
	LCDR2	QDSKRPS	186
	LCDR3	QAWDNSIVV	187
	VH (KL2B242_VH)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYW SWLRQPAGSGLEWIGRLYVSGFTNYNPSLKSRV TLSLDPSRNQLSLKLSSVTAADTAVYYCAGDSG NYWGWFDPWGQGTLVTVSS	166
	VL (KL2B242_VL)	SYELTQPPSVSVSPGETASITCSGDQLGENYACW YQQKPGQSPVLVIYQDSKRPSGIPERFSGSNSGNT ATLTISGTQALDEADYYCQAWDNSIVVFGGGTK LTVL	167
KL2B467	HCDR1	YYGMH	188
	HCDR2	FISYDGSNKYYADSVKG	189
	HCDR3	LPYSGSYWAFDY	190
	LICDR1	GGDNIGSKSVH	191
	LCDR2	DNSDRPS	192
	LCDR3	QVWDSSSDHPVV	193
	VH (KL2B467_VH)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSYYG MHWVRQAPGKGLEWVAFISYDGSNKYYADSVK GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAH LPYSGSYWAFDYWGQGTQVTVSS	168

	VL (KL2B467_VL)	QSVLTQPPSVSVAPGQTASITCGGDNIGSKSVHW YQQKPGQAPVLVVYDNSDRPSGIPERFSGSNSGT TATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHPVVFG GGTKVTV	169
KL2B494	HCDR1	HYAMS	206
	HCDR2	TIGGSGGSTYYADSVKG	207
	HCDR3	PHIVMVTALLYDGMDV	208
	LCDR1	GGNNIGSKSVH	182
	LCDR2	DDSDRPS	470
	LCDR3	QVWDSSSDHVV	209
	VH (KL2B494_VH)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYA MSWVRQAPGKGLEWVSTIGGSGGSTYYADSVK GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK PHIVMVTALLYDGMDVWGQGTMVTVSS	204
	VL (KL2B494_VL)	SSELTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHW YQQKPGQAPVLVVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGG GTKLTVL	205

Bảng 9. SỐ ID TRÌNH TỰ của trình tự Protein và ADN miền VH và VL của kháng thể hK2 chọn lọc.

Kháng thể	SỐ ID TRÌNH TỰ protein của VH:	SỐ ID TRÌNH TỰ protein của VL:	SỐ ID TRÌNH TỰ ADN của VH:	SỐ ID TRÌNH TỰ ADN của VL:
m11B6	125	124	225	237
hu11B6	5	2	226	238
HCF3-LCD6	6	1	227	239
HCG5-LCB7	4	3	228	240
KL2B357	159	160	229	241
KL2B358	161	140	230	242
KL2B359	139	140	231	242
KL2B360	159	140	229	242
KL2B413	137	138	232	243
KL2B30	162	163	233	244
KL2B53	164	165	234	245
KL2B242	166	167	235	246

KL2B467	168	169	236	247
KL2B494	204	205	263	271

SỐ ID TRÌNH TỰ:225 (cADN VH m11B6)

GATGTGCAGCTTCAGGAGTCTGGACCCGGACTTGTTAAACCAAGTCAGTCT
CTGTCCCTGACCTGTACCGTCACCGGCAACAGCATCACAAGCGATTACGCA
TGGAACTGGATCAGGCAGTTCCCTGGAAATCGACTCGAATGGATGGGCTA
CATTTCATACTCCGGTTCAACCACTTACTCTCCATCCTTGAAATCTAGGTTC
AGCATCACCCGTGATACCTCAAAGAACCAATTTTTTCTGCAACTGAATAGC
GTAACTCCAGAGGACACAGCCACATATTTCTGCGCCACTGGGTATTACTAT
GGCTCAGGTTTCTGGGGTCAGGGCACTCTCGTCACCGTCAGCAGC

SỐ ID TRÌNH TỰ: 226 (cADN VH hu11B6)

CAGGTCCAACTGCAAGAGAGCGGACCGGGCCTGGTAAAGCCATCCGACAC
ATTGTCCCTGACGTGTGCGGTAAGTGGAAACTCTATCACTAGCGACTATGC
GTGGAATTGGATAAGACAACCGCCGGGCAAGGGGCTGGAATGGATAGGAT
ATATCAGCTATTCCGGTTCTACGACATACAATCCTTCCCTGAAAAGCAGAG
TCACTATGTCACGCGACACGTCCAAGAATCAGTTCTCATTGAAATTGTCAT
CCGTAACGGCCGTTGACACTGCGGTTTATTATTGCGCAACCGGATATTACT
ACGGCTCTGGTTTTTGGGGACAGGGAACACTTGTTACTGTTAGTTCA

SỐ ID TRÌNH TỰ:227 (cADN VH HCF3-LCD6)

CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCAGGCCTGGTGAAGCCAAGCGACAC
CCTGAGCCTGACCTGCGCCGTGAGCGGCAACAGCATCACCAGCGACTACG
CCTGGAACTGGATCCGCCAGTTCCCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGATCGGC
TACATCAGCTACAGCGGCAGCACCACCTACAACCCAAGCCTGAAGAGCCG
CGTCACCATCAGCCGCGACACCAGCAAGAACCAGTTCAGCCTGAAGCTGA

GCAGCGTGACCCCTGTGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCACCGGCTACT
ACTACGGCAGCGGCTTCTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGC

SỐ ID TRÌNH TỰ: 228 (cADN VH HCG5-LCB7)

CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCAGGCCTGGTGAAGCCAAGCGACAC
CCTGAGCCTGACCTGCGCCGTGAGCGGCAACAGCATCACCAGCGACTACG
CCTGGAACTGGATCCGCCAGTTCCCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGATGGGC
TACATCAGCTACAGCGGCAGCACCACCTACAACCCAAGCCTGAAGAGCCG
CGTCACCATCAGCCGCGACACCAGCAAGAACCAGTTCAGCCTGAAGCTGA
GCAGCGTGACCCCTGTGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCACCGGCTACT
ACTACGGCAGCGGCTTCTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGC

SỐ ID TRÌNH TỰ: 229 (cADN VH KL2B357, KL2B360)

CAGGTTCAGCTGCAAGAGTCTGGACCAGGCCTGGTCAAGCCCTCTCAGAC
CCTGTCTCTGACCTGTACCGTGTCCGGCAACTCCATCACCTCTGACTACGC
CTGGAACTGGATTCGGCAGTTCCCTGGCAAGGGCCTTGAGTGGATCGGCTA
CATCTCCTACTCCGGTTCCACCACCTACAACCCCAGCCTGAAGTCCCGGGT
CACCATCTCCCGCGACACCTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGTCCTC
CGTGACCGCTGCTGATACCGCCGTGTACTACTGTGCCACCGGCTACTACTA
CGGCTCCGGCTTTTGGGGACAGGGCACACTGGTTACCGTGTCTAGT

SỐ ID TRÌNH TỰ: 230 (cADN VH KL2B358)

CAGGTTCAGCTGCAAGAGTCTGGACCAGGCCTGGTCAAGCCCTCTCAGAC
CCTGTCTCTGACCTGTACCGTGTCCGGCAACTCCATCACCTCTGACTACGC
CTGGAACTGGATTCGGCAGCCACCTGGCAAGGGCCTTGAGTGGATCGGCT
ACATCTCCTACTCCGGTTCCACCACCTACAACCCCAGCCTGAAGTCCCGGG
TCACCATCTCCCGCGACACCTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGTCCT

CCGTGACCGCTGCTGATACCGCCGTGTACTACTGTGCCACCGGCTACTACT
ACGGCTCCGGCTTTTGGGGACAGGGCACACTGGTTACCGTGTCTAGT

SỐ ID TRÌNH TỰ: 231 (cADN VH KL2B359)

CAGGTTCAGCTGCAAGAGTCTGGACCAGGCCTGGTCAAGCCCTCTCAGAC
CCTGTCTCTGACCTGTACCGTGTCCGGCAACTCCATCACCTCTGACTACGC
CTGGAACTGGATTCGGCAGTTCCCTGGCAAGCGCCTTGAGTGGATCGGCTA
CATCTCCTACTCCGGTTCCACCACCTACAACCCCAGCCTGAAGTCCCGGGT
CACCATCTCCCGCGACACCTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGTCCTC
CGTGACCGCTGCTGATACCGCCGTGTACTACTGTGCCACCGGCTACTACTA
CGGCTCCGGCTTTTGGGGACAGGGCACACTGGTTACCGTGTCTAGT

SỐ ID TRÌNH TỰ: 232 (cADN VH KL2B413)

GAGGTGCAACTTGTGGAGAGCGGCGGAGGTCTGGTCCAACCCGGAGGAAG
TCTCCGTCTCTCCTGTGCTGCTAGTGGCTTCACTTTCAGCTCATATTGGATG
ACATGGGTGAGACAAGCCCCAGGAAAGGGGCTCGAGTGGGTAGCTAACAT
TAAACAGGACGGCTCCGAACGGTACTATGTTGATTCTGTGAAGGGACGGTT
CACTATATCCAGGGATAATGCAAAAAATTCACTCTATCTTCAAATGAACTC
ACTCAGAGCAGAGGACACTGCCGTGTATTATTGCGCCAGGGATCAAAATT
ATGACATACTGACCGGTCATTATGGAATGGATGTTTGGGGCCAGGGAACA
ACCGTTACCGTCTCAAGT

SỐ ID TRÌNH TỰ:233 (cADN VH KL2B30)

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGAC
CCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTAGTTACTACTGG
AGCTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGATATAT
CTATTACAGTGGGAGCACCAACTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCAC

CATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGT
GACCGCTGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGGGGACTACGATTTTTGG
AGTGGTTACCCCCAACTTCTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGAC
CACGGTCACCGTCTCCTCA

SỐ ID TRÌNH TỰ: 234 (cADN VH KL2B53)

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTC
CCTGAGACTCTCCTGTGTAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGTTATGACATA
CACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAATTAT
TTCATATGATGGAAGTAAAAAAGACTATACAGACTCCGTGAAGGGCCGAT
TCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGGAC
AGCCTGAGAGTTGAGGACTCGGCTGTGTATTCCTGTGCGAGAGAAAGTGG
CTGGTCCCACTACTACTATTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACAAT
GGTCACCGTCTCTTCA

SỐ ID TRÌNH TỰ: 235 (cADN VH KL2B242)

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGAC
CCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTAGTTACTATTGG
AGCTGGCTCCGGCAGCCCGCCGGGTCGGGACTGGAGTGGATTGGGCGTTT
ATATGTCAGTGGGTTCACCAACTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCAC
CTTGTCACTAGACCCGTCCAGGAACCAGTTGTCCCTGAAACTGAGTTCTGT
GACCGCCGCGGACACGGCCGTATATTATTGTGCGGGAGATAGTGGGAACT
ACTGGGGTTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCT
CA

SỐ ID TRÌNH TỰ: 236 (cADN VH KL2B467)

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTC
CCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTTACTATGGCAT
GCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCATTTA
TATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGA
TTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAAC
AGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCCCACCTCCCTTAT
AGTGGGAGCTACTGGGCCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCAGGTCAC
CGTCTCTTCA

SỐ ID TRÌNH TỰ: 263 (cADN VH KL2B494)

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTC
CCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGTCATTATGCCATG
AGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAACTAT
TGGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGT
TCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAAC
AGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAACCTCATAT
TGTAATGGTGACTGCTCTTCTCTACGACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGG
GACAATGGTCACCGTCTCCTCA

SỐ ID TRÌNH TỰ: 237 (cADN VL m11B6)

GACATTGTGCTGACACAGAGTCCAGCATCCTTGGCAGTATCTTTGGGGCAG
CGGGCAACAATTTCATGCCGTGCATCTGAAAGTGTGGAGTATTTTGGAACT
TCTCTTATGCACTGGTATCGCCAGAAGCCTGGGCAGCCTCCCAAACTCCTT
ATATATGCCGCTTCCAACGTGGAGTCCGGAGTACCAGCACGCTTTTCCGGC
TCTGGGTCCGGCACAGACTTTTCCCTCAATATCCAACCTGTTGAAGAAGAC
GATTTTTCCATGTATTTTTGCCAACAGACACGCAAGGTTCCATATACATTCG
GCGGCGGCACTAAACTTGAGATCAAA

SỐ ID TRÌNH TỰ: 238 (cADN VL hu11B6)

GACATAGTCTTGACTCAGAGCCCGGATTCCCTTGCTGTGTCTCTGGGAGAA
CGAGCTACGATCAACTGCAAGGCAAGTGAATCCGTAGAATACTTCGGGAC
ATCATTGATGCATTGGTATCAACAGAAACCGGGGCAACCGCCCAAATTGC
TGATATATGCGGCTAGTAATAGAGAATCAGGAGTACCGGATAGGTTTAGT
GGTTCAGGATCAGGTACAGATTTCACCCTGACAATAAGTAGCTTGCAAGCC
GAAGACGTAGCAGTGTATTACTGCCAACAAACCCGAAAGGTGCCATATAC
GTTTGGACAGGGTACAAAGTTGGAAATCAAA

SỐ ID TRÌNH TỰ: 239 (cADN VL HCF3-LCD6)

GACATCGTGCTGACCCAGAGCCCAGACAGCCTGGCCGTGAGCCTGGGCGA
GCGCGCCACCATCAACTGCAAGGCCAGCGAGAGCGTGGAGTACTTCGGCA
CCAGCCTGATGCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGCCACCAAAGCTG
CTGATCTACGCTGCCAGCAACCGCGAGAGCGGCGTGCCAGACCGCTTCAG
CGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCCAGAGCGTGCAGG
CCGAGGACGTCTCCGTGTACTTCTGCCAGCAGACCCGCAAGGTGCCATACA
CCTTCGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATCAAG

SỐ ID TRÌNH TỰ: 240 (cADN VL HCG5-LCB7)

GACATCGTGCTGACCCAGAGCCCAGACAGCCTGGCCGTGAGCCTGGGCGA
GCGCGCCACCATCAACTGCAAGGCCAGCGAGAGCGTGGAGTACTTCGGCA
CCAGCCTGATGCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGCCACCAAAGCTG
CTGATCTACGCTGCCAGCAACCGCGAGAGCGGCGTGCCAGACCGCTTCAG
CGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCGTGCAGG
CCGAGGACGTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGACCCGCAAGGTGCCATAC
ACCTTCGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATCAAG

SỐ ID TRÌNH TỰ: 241 (cADN VL KL2B357)

GACATCGTGCTGACCCAGTCTCCAGACTCTCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAG
AGAGCCACCATCAACTGCAGAGCCTCCGAGTCCGTGGAATACTTCGGCAC
CTCTCTGATGCACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGCCTCCTAAGCTGCT
GATCTACGCCGCCTCCAACGTGGAATCTGGCGTGCCCGATAGATTTTCCGG
CTCTGGCTCTGGCACCGACTTTACCCTGACCATCAGCTCTCTGCAGGCCGA
GGATGTGGCCGTGTACTTCTGTCAGCAGACCCGGAAGGTGCCCTACACATT
TGGCGGCGGAACAAAGGTGGAAATCAAG

SỐ ID TRÌNH TỰ: 242 (cADN VL KL2B358, KL2B359, KL2B360)

GAGATCGTGCTGACCCAGTCTCCTGCCACACTGTCACTGTCTCCAGGCGAG
AGAGCCACCCTCTCTTGTAGAGCCTCCGAGTCCGTGGAATACTTCGGCACC
TCTCTGATGCACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGCCTCCTAGACTGCTG
ATCTACGCCGCCTCCAACGTCGAATCTGGCATCCCCGCTAGATTCTCCGGC
TCTGGCTCTGGCACAGACTTTACCCTGACCATCTCCTCCGTGGAACCCGAG
GATTTCGCTGTGTACTTTTGCCAGCAGACCCGGAAGGTGCCCTACACATTT
GGCGGCGGAACAAAGGTGGAAATCAAG

SỐ ID TRÌNH TỰ: 243 (cADN VL KL2B413)

GAAATCGTACTGACCCAGTCCCCTTCTTTCTTGAGTGCATCAGTTGGGGAT
AGAGTGACCATTACTTGTAGAGCATCTCAAGGTATTTCTTCATACTTGTCTT
GGTATCAACAAAAACCTGGCAAGGCACCCAAACTCTTGATCTACGCCACC
TCTACATTGCAAAGTGGGGTTCCTTCTAGGTTTTCAGGCTCCGGCTCTGGTA
CCGAGTTCACCCTCACTATAAGCAGTCTCCAACCTGAAGATTTCGCTACTT
ATTATTGTCAGCAGCTTAATTCTTATCCCCGAACCTTTGGTCAAGGAACTA
AGGTCGAGATCAAA

SỐ ID TRÌNH TỰ: 244 (cADN VL KL2B30)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCTTCCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC
AGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGGGCATTAGCAGTTATTTAGCC
TGGTATCAGCAAAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGTTCCTGATCTATGCTGC
ATCCACTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGG
GACAGAATTCACTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAAC
TTATTACTGTCAACAGCTTAATAGTTACCCTCTCACTTTCGGCGGAGGGAC
CAAGGTGGAAATCAAA

SỐ ID TRÌNH TỰ: 245 (cADN VL KL2B53)

GACATCGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC
AGAGTCACCATCACTTGCCGGGCGAGTCAGGACATTAGCAATTATTTAGCC
TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGTTCCTGATCTATGCTGCA
TCCACTTTGCACTCTGGGGTCCCATCTCGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGG
ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACT
TATTACTGTCAAAAGTATAACAGTGCCCCGTACACTTTTGGCCAAGGGACA
CGACTGGAGATTAAA

SỐ ID TRÌNH TỰ: 246 (cADN VL KL2B242)

TCCTATGAGCTGACTCAGCCACCCTCAGTGTCCGTGTCCCCAGGAGAGACA
GCCAGCATCACCTGCTCTGGAGATCAATTGGGGGAAAATTATGCTTGCTGG
TATCAGCAGAAGCCAGGCCAGTCCCCTGTGTTGGTCATCTATCAAGATAGT
AAGCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACTCTGGGAAC
ACAGCCACTCTGACCATCAGCGGGACCCAGGCTCTGGATGAGGCTGACTA
TTACTGTCAGGCGTGGGACAACAGTATTGTGGTATTCGGCGGAGGGACCA
AGCTGACCGTCCTA

SỐ ID TRÌNH TỰ: 247 (cADN VL KL2B467)

CAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCAGTGGCCCCCGGGCAGACG
GCCAGTATTACCTGTGGGGGAGACAACATTGGAAGTAAAAGTGTGCACTG
GTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCTGTGCTGGTCGTCTATGATAATA
GCGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACTCTGGGA
CCACGGCCACCCTGACCATCAGCAGGGTCGAAGCCGGGGATGAGGCCGAC
TATTACTGTCAGGTGTGGGATAGTAGTAGTGATCATCCTGTGGTATTCGGC
GGAGGGACCAAGGTCACCGTCCTA

ID TRÌNH TỰ: 271 (ADN KLK2B494_VL)

TCTTCTGAGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCAGTGGCCCCAGGACAGACG
GCCAGGATTACCTGTGGGGGAAACAACATTGGAAGTAAAAGTGTGCACTG
GTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCTGTGCTGGTCGTCTATGATGATA
GCGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACTCTGGGA
ACACGGCCACCCTGACCATCAGCAGGGTCGAAGCCGGGGATGAGGCCGAC
TATTACTGTCAGGTGTGGGATAGTAGTAGTGATCATGTGGTATTCGGCGGA
GGGACCAAGCTGACCGTCCTA

Trình tự VH và VL liên ứng

HÌNH 1 minh họa sự bắt cặp trình tự của các miền VH của mu11B6, hu11B6, KL2B357, KL2B358, KL2B359, KL2B360, HCF3 và HCG5. HÌNH 2 minh họa sự bắt cặp trình tự của các miền VL của mu11B6, hu11B6, KL2B357, KL2B358, KL2B359, KL2B360, LDC6 và LCB7. Trình tự axit amin liên ứng có SỐ ID TRÌNH TỰ: 75 và SỐ ID TRÌNH TỰ:74 được xác định lần lượt cho các miền VH và VL. Các đơn phân HCDR và LCDR được gạch chân.

SỐ ID TRÌNH TỰ: 75

QVQLQESGPGLVKPSX_1TLSLTCX_2VSGNSITSDYAWNWIRQX_3PGKX_4LEWX_5
GYISYSGSTTYNPSLKSRVTX_6SRDTSKNQFSLKLSSVTX_7X_8DTAVYYCATGYY
YGSGFWGQGTLVTVSS

trong đó X_1 là D hoặc Q; X_2 là A hoặc T; X_3 là P hoặc F; X_4 là G hoặc R; X_5 là I hoặc M; X_6 là I hoặc M; X_7 là A hoặc P; hoặc X_8 là V hoặc A.

SỐ ID TRÌNH TỰ: 74

X_1IVLTQSPX_2X_3LX_4X_5SX_6GERATX$_7X_8$C$\underline{X_9ASESVEYFGTSLMH}$WYQQKPGQPP X_{10}LLIY$\underline{AASNX_{11}ES}$GX_{12}PX_{13}RFSGSGSGTDFTLTIX$_{14}$S$X_{15}X_{16}$QX$_{17}$EDX$_{18}X_{19}$VY X_{20}C$\underline{QQTRKVPYT}$FGX_{21}GTKX$_{22}$EIK

trong đó X_1 là D hoặc E; X_2 là D hoặc A; X_3 là S hoặc T; X_4 là A hoặc S; X_5 là V hoặc L; X_6 là L hoặc P; X_7 là I hoặc L; X_8 là N hoặc S; X_9 là R hoặc K; X_{10} là K hoặc R; X_{11} là V hoặc R; X_{12} là V hoặc I; X_{13} là A hoặc D; X_{14} là Q hoặc S; X_{15} là L hoặc V; X_{16} là Q hoặc E; X_{17} là P hoặc A; X_{18} là F hoặc V; X_{19} là A hoặc S, X_{20} là Y hoặc F; X_{21} là Q hoặc G; và X_{22} là L hoặc V

Fab-Fc và scFv

Các vùng VH/VL đặc hiệu với hK2 được kiến tạo dưới dạng VH-CH1-bản lề CH2-CH3 và VL-CL và được biểu hiện dưới dạng IgG2 hoặc IgG4 hoặc được kiến tạo dưới dạng scFv theo định hướng VH-Cầu nối-VL hoặc VL-cầu nối-VH. Cầu nối được sử dụng trong scFv là cầu nối có SỐ ID TRÌNH TỰ: 7 theo mô tả ở trên. scFv được sử dụng để tạo kháng thể đặc hiệu đôi theo mô tả trong Ví dụ 7 hoặc để tạo CAR theo mô tả trong Ví dụ 11.

Bảng 10 thể hiện trình tự axit amin HC của các kháng thể kháng hK2 chọn lọc ở định dạng mAb. Bảng 11 thể hiện trình tự axit amin LC của các kháng thể kháng hK2 chọn lọc ở định dạng mAb. Bảng 12 thể hiện SỐ ID TRÌNH TỰ ADN HC và LC của các kháng thể kháng hK2 chọn lọc ở định dạng mAb. Bảng 13 thể hiện trình tự axit amin của các scFv chọn lọc theo định hướng VH-cầu nối-VL hoặc VL-cầu nối-VH.

Bảng 10. Trình tự axit amin của HC (VH-CH1-bản lề CH2-CH3) của các kháng thể kháng hK2 chọn lọc ở định dạng mAb.

hK2 CHUỖI NẶNG	SỐ ID TRÌNH TỰ protein của HC:	Trình tự axit amin của HC
m11B6_HC	202	DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCTVTGNSITSDYAWNWIRQF PGNRLEWMGYISYSGSTTYSPSLKSRFSITRDTSKNQFFLQL NSVTPEDTATYFCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSAKTTAP SVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLS SGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPAS STKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGPSVFIFPPKIKD VLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQ THREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLPA PIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDF MPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRV EKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK
h11B6_HC	203	QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQP PGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTMSRDTSKNQFSLKL SSVTAVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
KL2B30_HC	210	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPG KGLEWIGYIYYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCAGTTIFGVVTPNFYYGMDVWGQGTTVTV SSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS LGK
K2B53_HC	211	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCVASGFTFSSYDIHWVRQAP GKGLEWVAIISYDGSKKDYTDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MDSLRVEDSAVYSCARESGWSHYYYYGMDVWGQGTMVT VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKT YTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SLGK

KL2B242_HC	212	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWLRQPA GSGLEWIGRLYVSGFTNYNPSLKSRVTLSLDPSRNQLSLKLS SVTAADTAVYYCAGDSGNYWGWFDPWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL PSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
KL2B467_HC	213	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSYYGMHWVRQ APGKGLEWVAFISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCAHLPYSGSYWAFDYWGQGTQVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
Kl2B494_HC	219	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYAMSWVRQA PGKGLEWVSTIGGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCAKPHIVMVTALLYDGMDVWGQGT MVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAA GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK

Bảng 11. Trình tự axit amin của LC (VL-CL) của các kháng thể kháng hK2 chọn lọc ở định dạng mAb (Fab-Fc).

hK2 CHUỖI NHẸ	SỐ ID TRÌNH TỰ PROTEIN CỦA LC:	Trình tự axit amin của LC

m11B6_LC	214	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVEYFGTSLMHWYRQ KPGQPPKLLIYAASNVESGVPARFSGSGSGTDFSLNIQPVEED DFSMYFCQQTRKVPYTFGGGTKLEIKRADAAPTVSIFPPSSEQ LTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTD QDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVK SFNRNEC
h11B6_LC	215	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQ KPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAE DVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
KL2B30_LC	221	DIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGK APKFLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATY YCQQLNSYPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC
KL2B53_LC	222	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLAWYQQKPGK VPKFLIYAASTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATY YCQKYNSAPYTFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC
KL2B242_LC	223	SYELTQPPSVSVSPGETASITCSGDQLGENYACWYQQKPGQS PVLVIYQDSKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQALDEADY YCQAWDNSIVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQA NKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQS NNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPT ECS
KL2B467_LC	224	QSVLTQPPSVSVAPGQTASITCGGDNIGSKSVHWYQQKPGQ APVLVVYDNSDRPSGIPERFSGSNSGTTATLTISRVEAGDEAD YYCQVWDSSSDHPVVFGGGTKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSS EELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTT PSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEK TVAPTECS
KL2b494_LC	220	SSELTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQA PVLVVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADY YCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEEL QANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSK QSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVA PTECS

Bảng 12. SỐ ID TRÌNH TỰ theo trình tự cADN của HC và LC của các kháng thể hK2 chọn lọc

Kháng thể	SỐ ID TRÌNH TỰ Protein của HC:	SỐ ID TRÌNH TỰ Protein của LC:	SỐ ID TRÌNH TỰ ADN của HC:	SỐ ID TRÌNH TỰ ADN của LC:
m11B6	202	214	284	296
hu11B6	203	215	285	297
KL2B30	210	221	292	450
KL2B53	211	222	293	451
KL2B242	212	223	294	305
KL2B467	213	224	295	306
KL2B494	219	220	274	282

SỐ ID TRÌNH TỰ: 284 (cADN HC m11B6)

GATGTGCAGCTTCAGGAGTCTGGACCCGGACTTGTTAAACCAAGTCAGTCT
CTGTCCCTGACCTGTACCGTCACCGGCAACAGCATCACAAGCGATTACGCA
TGGAACTGGATCAGGCAGTTCCCTGGAAATCGACTCGAATGGATGGGCTA
CATTTCATACTCCGGTTCAACCACTTACTCTCCATCCTTGAAATCTAGGTTC
AGCATCACCCGTGATACCTCAAAGAACCAATTTTTTCTGCAACTGAATAGC
GTAACTCCAGAGGACACAGCCACATATTTCTGCGCCACTGGGTATTACTAT
GGCTCAGGTTTCTGGGGTCAGGGCACTCTCGTCACCGTCAGCAGCGCCAAA
ACAACAGCACCAAGTGTCTATCCACTGGCCCCTGTGTGTGGAGATACAACT
GGCTCCTCGGTGACTCTAGGATGCCTGGTCAAGGGTTATTTCCCTGAGCCA
GTGACCTTGACCTGGAACTCTGGATCCCTGTCCAGTGGTGTGCACACCTTC
CCAGCTGTCCTGCAGTCTGACCTCTACACCCTCAGCAGCTCAGTGACTGTA
ACCTCGAGCACCTGGCCCAGCCAGTCCATCACCTGCAATGTGGCCCACCCG
GCAAGCAGCACCAAGGTGGACAAGAAAATTGAGCCCAGAGGGCCCACAA
TCAAGCCCTGTCCTCCATGCAAATGCCCAGCACCTAACCTCTTGGGTGGAC
CATCCGTCTTCATCTTCCCTCCAAAGATCAAGGATGTACTCATGATCTCCCT
GAGCCCCATAGTCACATGTGTGGTGGTGGATGTGAGCGAGGATGACCCAG
ATGTCCAGATCAGCTGGTTTGTGAACAACGTGGAAGTACACACAGCTCAG
ACACAAACCCATAGAGAGGATTACAACAGTACTCTCCGGGTGGTCAGTGC
CCTCCCCATCCAGCACCAGGACTGGATGAGTGGCAAGGAGTTCAAATGCA
AGGTCAACAACAAAGACCTCCCAGCGCCCATCGAGAGAACCATCTCAAAA

CCCAAAGGGTCAGTAAGAGCTCCACAGGTATATGTCTTGCCTCCACCAGA
AGAAGAGATGACTAAGAAACAGGTCACTCTGACCTGCATGGTCACCGACT
TCATGCCTGAAGACATTTACGTGGAGTGGACCAACAACGGGAAAACAGAG
CTAAACTACAAGAACACTGAACCAGTCCTGGACTCTGATGGTTCTTACTTC
ATGTACAGCAAGCTGAGAGTGGAAAAGAAGAACTGGGTGGAAAGAAATA
GCTACTCCTGTTCAGTGGTCCACGAGGGTCTGCACAATCACCACACGACTA
AGAGCTTCTCCCGGACTCCGGGTAAA

SỐ ID TRÌNH TỰ: 285 (cADN HC hu11B6)

CAGGTCCAACTGCAAGAGAGCGGACCGGGCCTGGTAAAGCCATCCGACAC
ATTGTCCCTGACGTGTGCGGTAAGTGGAAACTCTATCACTAGCGACTATGC
GTGGAATTGGATAAGACAACCGCCGGGCAAGGGGCTGGAATGGATAGGAT
ATATCAGCTATTCCGGTTCTACGACATACAATCCTTCCCTGAAAAGCAGAG
TCACTATGTCACGCGACACGTCCAAGAATCAGTTCTCATTGAAATTGTCAT
CCGTAACGGCCGTTGACACTGCGGTTTATTATTGCGCAACCGGATATTACT
ACGGCTCTGGTTTTTGGGGACAGGGAACACTTGTTACTGTTAGTTCAGCCT
CCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCT
CTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAA
CCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACAC
CTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGT
GACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGA
ATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCT
TGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGG
GGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGAT
CTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG
ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAAT
GCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGT
CAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACA
AGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATC
TCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCC
ATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCA

AAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAG
CCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTC
CTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGG
GGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACA
CGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

SỐ ID TRÌNH TỰ: 292 (cADN HC KL2B30)

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGAC
CCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTAGTTACTACTGG
AGCTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGATATAT
CTATTACAGTGGGAGCACCAACTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCAC
CATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGT
GACCGCTGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGGGGACTACGATTTTTGG
AGTGGTTACCCCCAACTTCTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGAC
CACGGTCACCGTCTCCTCAGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCT
GGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCC
TGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGC
GCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGA
CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACG
AAAACCTACACTTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGA
CAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCATGCCCAGCAC
CTGAGGCCGCCGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAAACCCAAGG
ACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACG
TGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTG
GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA
CGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAACG
GCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATC
GAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTA
CACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGA
CCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAG
AGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGA

CTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAG
ATGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCA
CAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA

SỐ ID TRÌNH TỰ: 293 (cADN HC KL2B53)
GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTC
CCTGAGACTCTCCTGTGTAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGTTATGACATA
CACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAATTAT
TTCATATGATGGAAGTAAAAAAGACTATACAGACTCCGTGAAGGGCCGAT
TCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGGAC
AGCCTGAGAGTTGAGGACTCGGCTGTGTATTCCTGTGCGAGAGAAAGTGG
CTGGTCCCACTACTACTATTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACAAT
GGTCACCGTCTCTTCAGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGC
GCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGG
TCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC
CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTC
TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAA
ACCTACACTTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAA
GAGAGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCATGCCCAGCACCTGA
GGCCGCCGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACA
CTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGA
GCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG
GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTA
CCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAA
GGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA
AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACACC
CTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTG
CCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCA
ATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCC
GACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGATG

GCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAA
CCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA

SỐ ID TRÌNH TỰ: 294 (cADN HC KL2B242)

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGAC
CCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTAGTTACTATTGG
AGCTGGCTCCGGCAGCCCGCCGGGTCGGGACTGGAGTGGATTGGGCGTTT
ATATGTCAGTGGGTTCACCAACTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCAC
CTTGTCACTAGACCCGTCCAGGAACCAGTTGTCCCTGAAACTGAGTTCTGT
GACCGCCGCGGACACGGCCGTATATTATTGTGCGGGAGATAGTGGGAACT
ACTGGGGTTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCT
CAGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGA
GCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCC
CCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTG
CACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGC
GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAAACCTACACTTGCAA
CGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCA
AATATGGTCCCCCATGCCCACCATGCCCAGCACCTGAGGCCGCCGGGGGA
CCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCC
CGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCC
CGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA
AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGC
GTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTG
CAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAA
AGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCC
AGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC
TTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGA
GAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTT
CCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGGAGGGGAATG
TCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA
AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA

SỐ ID TRÌNH TỰ: 295 (cADN HC KL2B467)

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTC
CCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTTACTATGGCAT
GCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCATTTA
TATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGA
TTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAAC
AGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCCCACCTCCCTTAT
AGTGGGAGCTACTGGGCCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCAGGTCAC
CGTCTCTTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTC
CTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG
ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCA
GCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCC
TCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTAC
ATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGT
TGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACC
TGAAGCCGCCGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGA
CACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGAGCGT
GAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGG
AGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAC
GTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGG
CAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCG
AGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTAC
ACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGAC
CTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA
GCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGAC
TCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGA
TGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC
AACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

SỐ ID TRÌNH TỰ: 274 (cADN HC KL2B494)

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTC
CCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGTCATTATGCCATG

AGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAACTAT
TGGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGT
TCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAAC
AGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAACCTCATAT
TGTAATGGTGACTGCTCTTCTCTACGACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGG
GACAATGGTCACCGTCTCCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCC
CCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCT
GCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCA
GGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCA
GGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGC
ACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT
GGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCAC
CGTGCCCAGCACCTGAAGCCGCCGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCC
CAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGC
GTGGTGGTGAGCGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTA
CGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAG
CAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG
GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCT
CCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAG
AACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAAC
CAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCC
GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGC
CTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCG
TGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATG
CATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCG
GGTAAA

SỐ ID TRÌNH TỰ: 296 (cADN LC mu11B6)

GACATTGTGCTGACACAGAGTCCAGCATCCTTGGCAGTATCTTTGGGGCAG
CGGGCAACAATTTCATGCCGTGCATCTGAAAGTGTGGAGTATTTTGGAACT
TCTCTTATGCACTGGTATCGCCAGAAGCCTGGGCAGCCTCCCAAACTCCTT
ATATATGCCGCTTCCAACGTGGAGTCCGGAGTACCAGCACGCTTTTCCGGC

TCTGGGTCCGGCACAGACTTTTCCCTCAATATCCAACCTGTTGAAGAAGAC
GATTTTTCCATGTATTTTTGCCAACAGACACGCAAGGTTCCATATACATTCG
GCGGCGGCACTAAACTTGAGATCAAACGGGCTGATGCTGCACCGACTGTG
TCCATCTTCCCACCATCCAGTGAGCAGTTAACATCTGGAGGTGCCTCAGTC
GTGTGCTTCTTGAACAACTTCTACCCCAAAGACATCAATGTCAAGTGGAAG
ATTGATGGCAGTGAACGACAAAATGGCGTCCTGAACAGTTGGACTGATCA
GGACAGCAAAGACAGCACCTACAGCATGAGCAGCACCCTCACGTTGACCA
AGGACGAGTATGAACGACATAACAGCTATACCTGTGAGGCCACTCACAAG
ACATCAACTTCACCCATTGTCAAGAGCTTCAACAGGAATGAGTGT

SỐ ID TRÌNH TỰ: 297 (cADN LC hu11B6)
GACATAGTCTTGACTCAGAGCCCGGATTCCCTTGCTGTGTCTCTGGGAGAA
CGAGCTACGATCAACTGCAAGGCAAGTGAATCCGTAGAATACTTCGGGAC
ATCATTGATGCATTGGTATCAACAGAAACCGGGGCAACCGCCCAAATTGC
TGATATATGCGGCTAGTAATAGAGAATCAGGAGTACCGGATAGGTTTAGT
GGTTCAGGATCAGGTACAGATTTCACCCTGACAATAAGTAGCTTGCAAGCC
GAAGACGTAGCAGTGTATTACTGCCAACAAACCCGAAAGGTGCCATATAC
GTTTGGACAGGGTACAAAGTTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCAT
CTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCT
CTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGT
GGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACA
GAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCT
GAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCC
ATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

SỐ ID TRÌNH TỰ: 450 (cADN LC KL2B30)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCTTCCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC
AGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGGGCATTAGCAGTTATTTAGCC
TGGTATCAGCAAAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGTTCCTGATCTATGCTGC
ATCCACTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGG
GACAGAATTCACTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAAC
TTATTACTGTCAACAGCTTAATAGTTACCCTCTCACTTTCGGCGGAGGGAC
CAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCC

GCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCT
GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACG
CCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAG
GACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTA
CGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCT
CGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

SỐ ID TRÌNH TỰ: 451 (cADN LC KL2B53)
GACATCGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC
AGAGTCACCATCACTTGCCGGGCGAGTCAGGACATTAGCAATTATTTAGCC
TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGTTCCTGATCTATGCTGCA
TCCACTTTGCACTCTGGGGTCCCATCTCGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGG
ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACT
TATTACTGTCAAAAGTATAACAGTGCCCCGTACACTTTTGGCCAAGGGACA
CGACTGGAGATTAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCG
CCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG
AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGC
CCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGG
ACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTAC
GAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTC
GCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

SỐ ID TRÌNH TỰ: 305 (cADN LC KL2B242)
TCCTATGAGCTGACTCAGCCACCCTCAGTGTCCGTGTCCCCAGGAGAGACA
GCCAGCATCACCTGCTCTGGAGATCAATTGGGGGAAAATTATGCTTGCTGG
TATCAGCAGAAGCCAGGCCAGTCCCCTGTGTTGGTCATCTATCAAGATAGT
AAGCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACTCTGGGAAC
ACAGCCACTCTGACCATCAGCGGGACCCAGGCTCTGGATGAGGCTGACTA
TTACTGTCAGGCGTGGGACAACAGTATTGTGGTATTCGGCGGAGGGACCA
AGCTGACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCACCCAGTGTCACTCTGTTCC
CGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCA
TAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCCGATAGC
AGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAA

CAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGA
AGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTG
GAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCA

SỐ ID TRÌNH TỰ: 306 (cADN LC KL2B467)

CAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCAGTGGCCCCCGGGCAGACG
GCCAGTATTACCTGTGGGGGAGACAACATTGGAAGTAAAAGTGTGCACTG
GTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCTGTGCTGGTCGTCTATGATAATA
GCGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACTCTGGGA
CCACGGCCACCCTGACCATCAGCAGGGTCGAAGCCGGGGATGAGGCCGAC
TATTACTGTCAGGTGTGGGATAGTAGTAGTGATCATCCTGTGGTATTCGGC
GGAGGGACCAAGGTCACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCACCCAGTGT
CACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACT
GGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAA
GGCCGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCA
AACAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCT
GAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAAGG
GAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCA

SỐ ID TRÌNH TỰ: 282 (cADN LC KL2B494)

TCTTCTGAGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCAGTGGCCCCAGGACAGACG
GCCAGGATTACCTGTGGGGGAAACAACATTGGAAGTAAAAGTGTGCACTG
GTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCTGTGCTGGTCGTCTATGATGATA
GCGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACTCTGGGA
ACACGGCCACCCTGACCATCAGCAGGGTCGAAGCCGGGGATGAGGCCGAC
TATTACTGTCAGGTGTGGGATAGTAGTAGTGATCATGTGGTATTCGGCGGA
GGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCACCCAGTGTCAC
TCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGT
GTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGG
CCGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAA
CAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGA
GCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGA
GCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCA

Bảng 13. Trình tự axit amin miền biến đổi của các kháng thể scFv kháng hK2 chọn lọc ở định dạng VH-cầu nối-VL (HL) hoặc VL-cầu nối-VH (LH).

Tên scFv	Từ viết tắt	Trình tự axit amin của scFv	SỐ ID TRÌNH TỰ:
scFv1	HCG5_LDC6_HL	QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYA WNWIRQFPGKGLEWMGYISYSGSTTYNPSLKSRV TISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYY GSGFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGG SDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTS LMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGS GSGTDFTLTIQSVQAEDVSVYFCQQTRKVPYTFG QGTKLEIK	8
scFv2	HCG5_hu11B6_HL	QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYA WNWIRQFPGKGLEWMGYISYSGSTTYNPSLKSRV TISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYY GSGFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGG SDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTS LMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFG QGTKLEIK	9
scFv3	HCF3_hu11B6_HL	QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYA WNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRV TISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYY GSGFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGG SDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTS LMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFG QGTKLEIK	10
scFv4	HCG5_LCB7_HL	QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYA WNWIRQFPGKGLEWMGYISYSGSTTYNPSLKSRV TISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYY GSGFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGG SDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTS LMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFG QGTKLEIK	11
scFv5	LCD6_HCG5_LH	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTS LMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGS GSGTDFTLTIQSVQAEDVSVYFCQQTRKVPYTFG QGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQES GPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQF PGKGLEWMGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSK NQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQ GTLVTVSS	12

scFv6	hu11B6_HCF3_LH	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTS LMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFG QGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQES GPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQF PGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSK NQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQ GTLVTVSS	13
scFv7	hu11B6_HCG5_LH	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTS LMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFG QGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQES GPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQF PGKGLEWMGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSK NQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQ GTLVTVSS	14
scFv8	LCB7_HCF3_LH	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTS LMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFG QGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQES GPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQF PGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSK NQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQ GTLVTVSS	15
scFv9	LCB7_HCG5_LH	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTS LMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFG QGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQES GPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQF PGKGLEWMGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSK NQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQ GTLVTVSS	16
scFv10	LCD6_HCF3_LH	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTS LMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGS GSGTDFTLTIQSVQAEDVSVYFCQQTRKVPYTFG QGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQES GPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQF PGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSK NQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQ GTLVTVSS	17
scFv11	hu11B6_LCB7_HL	QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYA WNWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRV TMSRDTSKNQFSLKLSSVTAVDTAVYYCATGYY YGSGFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTG GSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFG TSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFS GSGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQTRKVPYT FGQGTKLEIK	18

scFv12	hu11B6_LCD6_HL	QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYA WNWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRV TMSRDTSKNQFSLKLSSVTAVDTAVYYCATGYY YGSGFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTG GSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFG TSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFS GSGSGTDFTLTIQSVQAEDVSVYFCQQTRKVPYT FGQGTKLEIK	19
scFv13	hu11B6_HL	QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYA WNWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRV TMSRDTSKNQFSLKLSSVTAVDTAVYYCATGYY YGSGFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTG GSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFG TSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFS GSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQTRKVPYT FGQGTKLEIK	20
scFv14	LCD6_hu11B6_LH	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTS LMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGS GSGTDFTLTIQSVQAEDVSVYFCQQTRKVPYTFG QGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQES GPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQP PGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTMSRDTSK NQFSLKLSSVTAVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQ GTLVTVSS	21
scFv15	hu11B6_LH	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTS LMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFG QGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQES GPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQP PGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTMSRDTSK NQFSLKLSSVTAVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQ GTLVTVSS	22
scFv16	LCB7_hu11B6_LH	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTS LMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFG QGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQES GPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQP PGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTMSRDTSK NQFSLKLSSVTAVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQ GTLVTVSS	23
scFv17	KL2B413_HL	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWM TWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSERYYVDSVKG RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARD QNYDILTGHYGMDVWGQGTTVTVSSGGSEGKSS GSGSESKSTGGSEIVLTQSPSFLSASVGDRVTITCR ASQGISSYLSWYQQKPGKAPKLLIYATSTLQSGVP SRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYP RTFGQGTKVEIK	133

scFv18	KL2B413_LH	EIVLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLSWY QQKPGKAPKLLIYATSTLQSGVPSRFSGSGSGTEF TLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPRTFGQGTKVEI KGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEVQLVESGGGLVQ PGGSLRLSCAASGFTFSSYWMTWVRQAPGKGLE WVANIKQDGSERYYVDSVKGRFTISRDNAKNSL YLQMNSLRAEDTAVYYCARDQNYDILTGHYGM DVWGQGTTVTVSS	134
scFv19	KL2B359_HL	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYA WNWIRQFPGKRLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVT ISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYG SGFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGS EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSL MHWYQQKPGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSGSG SGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGG TKVEIK	135
scFv20	KL2B359_LH	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSL MHWYQQKPGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSGSG SGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGG TKVEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGP GLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPG KRLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTL VTVSS	136
scFv21	KL2B357_HL	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYA WNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRV TISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYY GSGFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGG SDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYFGTS LMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCQQTRKVPYTFG GGTKVEIK	318
scFv22	KL2B357_LH	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYFGTSL MHWYQQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCQQTRKVPYTFG GGTKVEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQES GPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFP GKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQG TLVTVSS	319
scFv23	KL2B358_HL	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYA WNWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRV TISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYY GSGFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGG SEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTS LMHWYQQKPGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSGS GSGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGG GTKVEIK	320

scFv24	KL2B358_LH	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSL MHWYQQKPGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSGSG SGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGG TKVEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGP GLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQPPG KGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGT LVTVSS	321
scFv25	KL2B360_HL	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYA WNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRV TISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYY GSGFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGG SEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTS LMHWYQQKPGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSGS GSGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGG GTKVEIK	322
scFv26	KL2B360_LH	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSL MHWYQQKPGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSGSG SGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGG TKVEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGP GLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPG KGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGT LVTVSS	323
scFv27	KL2B467_HL	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSYYG MHWVRQAPGKGLEWVAFISYDGSNKYYADSVK GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAHL PYSGSYWAFDYWGQGTQVTVSSGGSEGKSSGSG SESKSTGGSQSVLTQPPSVSVAPGQTASITCGGDN IGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDNSDRPSGIPER FSGSNSGTTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSS DHPVVFGGGTKVTV	324
scFv28	KL2B467_LH	QSVLTQPPSVSVAPGQTASITCGGDNIGSKSVHW YQQKPGQAPVLVVYDNSDRPSGIPERFSGSNSGT TATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHPVVFGG GTKVTVGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLVESG GGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSYYGMHWVRQAP GKGLEWVAFISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAHLPYSGSYWAF DYWGQGTQVTVSS	325
scFv39	KL2B494_HL	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYAM SWVRQAPGKGLEWVSTIGGSGGSTYYADSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPHI VMVTALLYDGMDVWGQGTMVTVSS GGSEGKSSGSGSESKSTGGSSSELTQPPSVSVAPG QTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVY DDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEA DYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVL	308

scFv40	KL2B494_LH	SSELTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWY QQKPGQAPVLVVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGNT ATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGG TKLTVLGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLVESG GGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYAMSWVRQAP GKGLEWVSTIGGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPHIVMVTALL YDGMDVWGQGTMVTVSS	316
scFv41	KL2B30_HL	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWS WIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTNYNPSLKSRVTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAGTTIFGVV TPNFYYGMDVWGQGTTVTVSSGGSEGKSSGSGS ESKSTGGSDIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQ GISSYLAWYQQKPGKAPKFLIYAASTLQSGVPSRF SGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPLTF GGGTKVEIK	404
scFv42	KL2B30_LH	DIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAW YQQKPGKAPKFLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTE FTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPLTFGGGTKVEI KGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVK PSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWI GYIYYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCAGTTIFGVVTPNFYYGMDVWG QGTTVTVSS	405
scFv43	KL2B53_HL	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCVASGFTFSSYDIH WVRQAPGKGLEWVAIISYDGSKKDYTDSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMDSLRVEDSAVYSCARESGW SHYYYYGMDVWGQGTMVTVSSGGSEGKSSGSG SESKSTGGSDIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QDISNYLAWYQQKPGKVPKFLIYAASTLHSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQKYNSAP YTFGQGTRLEIK	406
scFv44	KL2B53_LH	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLAW YQQKPGKVPKFLIYAASTLHSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDVATYYCQKYNSAPYTFGQGTRLE IKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEVQLVESGGGVV QPGRSLRLSCVASGFTFSSYDIHWVRQAPGKGLE WVAIISYDGSKKDYTDSVKGRFTISRDNSKNTLY LQMDSLRVEDSAVYSCARESGWSHYYYYGMDV WGQGTMVTVSS	407
scFv45	KL2B242_HL	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWS WLRQPAGSGLEWIGRLYVSGFTNYNPSLKSRVTL SLDPSRNQLSLKLSSVTAADTAVYYCAGDSGNY WGWFDPWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKS TGGSSYELTQPPSVSVSPGETASITCSGDQLGENY ACWYQQKPGQSPVLVIYQDSKRPSGIPERFSGSNS GNTATLTISGTQALDEADYYCQAWDNSIVVFGG GTKLTVL	408

scFv46	KL2B242_LH	SYELTQPPSVSVSPGETASITCSGDQLGENYACWY QQKPGQSPVLVIYQDSKRPSGIPERFSGSNSGNTA TLTISGTQALDEADYYCQAWDNSIVVFGGGTKLT VLGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLV KPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWLRQPAGSGLE WIGRLYVSGFTNYNPSLKSRVTLSLDPSRNQLSLK LSSVTAADTAVYYCAGDSGNYWGWFDPWGQGT LVTVSS	409

Ví dụ 3. Đặc điểm lý sinh của kháng thể kháng hK2

Ái lực và độ ổn định nhiệt của kháng thể kháng hK2

Ái lực của kháng thể hK2 chọn lọc đối với hK2 có thể hòa tan được đo bằng cộng hưởng plasmon bề mặt (SPR). SPR là kỹ thuật không có nhãn để nghiên cứu cường độ tương tác giữa hai đối tác liên kết bằng cách đo mức thay đổi khối lượng khi hình thành và phân ly phức hợp. Kháng thể được thu trên chip cảm biến được phủ kháng thể kháng Fc, sau đó tiêm hK2 có thể hòa tan với các nồng độ khác nhau và thời gian liên kết và phân ly xác định. Sau khi phân ly, bề mặt được tái tạo bằng dung dịch thích hợp để chuẩn bị cho tương tác tiếp theo. Thông tin động học (các hằng số tốc độ bật và tốc độ tắt) được trích xuất bằng cách lắp các biểu đồ cảm biến vào mô hình Langmuir 1:1. Ái lực liên kết (K_D) được báo cáo là tỷ lệ của hằng số tốc độ (k_{off}/k_{on}). Giá trị K_D của kháng thể hK2 chọn lọc được liệt kê trong Bảng 14.

Độ ổn định nhiệt được xác định bằng phương pháp Đo flo quét vi sai (NanoDSF) sử dụng thiết bị Prometheus tự động. NanoDSF được sử dụng để đo T_m của phân tử ở nồng độ 0,5 mg/mL trong nước muối đệm photphat, pH 7,4. Phép đo được thực hiện bằng cách nạp các mẫu vào ống mao dẫn 24 lỗ từ đĩa mẫu 384 lỗ. Thực hiện lặp lại quá trình này cho từng mẫu. Quá trình quét nhiệt từ 20 °C đến 95 °C với tốc độ 1,0 °C/phút. Huỳnh quang tryptophan và tyrosine nội tại được theo dõi ở bước sóng phát xạ 330 nm và 350 nm, và tỷ lệ F350/F330 nm được vẽ đồ thị dựa trên nhiệt độ để tạo ra các đường cong mở rộng. Các giá trị Tm đo được được liệt kê trong Bảng 14.

Bảng 14. K_D và Tm của phân tử chọn lọc

Phân tử	K_D (nM)	Tm (°C)
KL2B413 (scFv-LH-Fc)	34,3	67
KL2B359 (scFv-LH-Fc)	0,7 - 1	67
KL2B30 (Fab)	0,460	>70
KL2B242 (Fab)	0,040	>70
KL2B53 (Fab)	0,080	>70
KL2B467 (Fab)	0,078	>70
KL2B494 (Fab)	0,053	>70

scFv KL2B413 được tạo ra từ chiến dịch tạo miễn dịch Ablexis có độ ổn định nhiệt (Tm) là 67 °C khi đo bằng Nano DSF và ái lực liên kết (K_D) với hK2 của người là khoảng 34 nM. Dòng vô tính KL2B359 thu được cho chiến dịch tái nhân tính hóa và đã duy trì ái lực liên kết tương tự như 11B6 ở chuột đã được chuyển đổi thành scFv-Fc và CAR-T cho xét nghiệm định danh bổ sung. scFv KL2B359 cho thấy Tm là 67 °C và ái lực liên kết (K_D) với hK2 là ~ 0,7 - 1nM. Fab KL2B30, KL2B242, KL2B53, KL2B467 và KL2B494 cho thấy ái lực liên kết dưới 0,5 nM và giá trị Tm trên 70 °C.

Ánh xạ Epitope

Epitope và paratope của kháng thể kháng hK2 và kháng thể kháng hK2/CD3 đặc hiệu đôi chọn lọc được xác định bằng phương pháp khối phổ trao đổi hydro-đetơri (HDX-MS). Kháng nguyên KLK2 của người được sử dụng cho thí nghiệm ánh xạ epitope và paratope.

Tóm lại, kháng nguyên KLK2 tinh chế được ủ có và không có kháng thể kháng hK2 hoặc kháng thể kháng hK2/CD3 đặc hiệu đôi trong dung dịch đệm gắn nhãn oxit đetơri. Hỗn hợp trao đổi hydro-đetơri (HDX) được dập tắt tại các thời điểm khác nhau bằng cách thêm 8 M urê, 1 M TCEP, pH 3,0. Mẫu đã dập tắt được đưa qua cột pepsin/FPXIII cố định ở 600 µL/phút được cân bằng với dung dịch đệm A (1 % acetonitril, 0,1 % FA trong H2O) ở nhiệt độ phòng. Các đoạn peptit được nạp vào cột

bẫy đảo pha ở 600 µL/phút với dung dịch đệm A và được khử muối trong 1 phút (600 µL dung dịch đệm A). Các đoạn đã khử muối được tách bằng cột C18 với gradient tuyến tính từ 8 % đến 35 % dung dịch đệm B (95 % acetonitril, 5 % H2O, 0,0025 % TFA) ở 100 µL/phút trong 20 phút và được phân tích bằng phương pháp khối phổ. Các phép phân tích khối phổ được thực hiện bằng máy khối phổ LTQ™ Orbitrap Fusion Lumos (Thermo Fisher Scientific) với nhiệt độ mao quản ở 275 °C, độ phân giải 150.000 và phạm vi khối lượng (m/z) 300 - 1.800. BioPharma Finder 3.0 (Thermo Fisher Scientific) đã được sử dụng để xác định peptit của các mẫu không đoteri hóa trước các thí nghiệm HDX. HDExaminer phiên bản 2.5 (Sierra Analytics, Modesto, CA) được sử dụng để trích xuất giá trị trọng tâm từ tệp dữ liệu thô MS cho các thí nghiệm HDX.

Việc ủ các kháng thể hK2, hu11B6, KL2B494, KL2B467, KL2B30, KL2B413 và KL2B53 với protein hK2 có thể hòa tan dẫn đến các mô hình trao đổi hydro và bảo vệ tổng thể khác nhau. Các đoạn được bảo vệ được ánh xạ vào trình tự của kháng nguyên hK2 để hình dung epitope liên kết (HÌNH 3). KL2B494, KL2B467 và KL2B30 liên kết với trình tự chung của (i) đơn phân 174-178 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 111, KVTEF) (ví dụ: KL2B494, KL2B467 và KL2B30 liên kết ít nhất ba trong số các đơn phân có SỐ ID TRÌNH TỰ: 111, cụ thể là, đơn phân KVT ở 174-176) và (ii) đơn phân 230-234 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 112, HYRKW) (ví dụ: KL2B494, KL2B467 và KL2B30 liên kết ít nhất ba trong số các đơn phân có SỐ ID TRÌNH TỰ: 112, cụ thể là đơn phân HYR ở 230-232). KL2B413 cũng liên kết tất cả các đơn phân có SỐ ID TRÌNH TỰ: 111 và đơn phân KW có SỐ ID TRÌNH TỰ: 112, theo minh họa ở HÌNH 3. Một phương án của sáng chế hiện tại đề xuất protein phân lập bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2, trong đó miền liên kết kháng nguyên đã nói liên kết với hK2 bên trong epitope có trình tự với SỐ ID TRÌNH TỰ: 111 và SỐ ID TRÌNH TỰ: 112; ví dụ: miền liên kết kháng nguyên đã nói liên kết với tất cả các đơn phân, hoặc ít nhất bốn đơn phân, hoặc ít nhất ba đơn phân có SỐ ID TRÌNH TỰ: 111 và liên kết với tất cả các đơn phân, hoặc ít nhất bốn đơn phân, hoặc ít nhất ba đơn phân có SỐ ID TRÌNH TỰ: 112.

KL2B53 cho thấy một mô hình bảo vệ khác và được liên kết với trình tự bao gồm các đơn phân 27-32 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 113, SHGWAH), 60-75 (SỐ ID TRÌNH

TỰ: 114, RHNLFEPEDTGQRVP) và 138-147 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 115, GWGSIEPEE).

Theo một phương án, một protein kháng hK2/kháng CD3 phân lập (ví dụ: hu11B6, KL2B494, KL2B467, KL2B30, KL2B413, hoặc KL2B53) bao gồm miền liên kết kháng nguyên đặc hiệu với hk2 liên kết đặc hiệu với epitope không liên kề (tức là các epitope có các đơn phân được đặt cách xa nhau trong trình tự) của hK2 bao gồm một hoặc nhiều trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SỐ ID TRÌNH TỰ: 111, 112, 113, 114, và 115.

Các paratope của các kháng thể kháng hK2 hu11B6, KL2B494, KL2B467, KL2B413 và kháng thể kháng hK2/CD3 đặc hiệu đôi KLCB113 và KLCB80 được xác định dựa trên sự khác biệt đáng kể trong hấp thu đơteri từ đồ thị đơn phân HDExaminer. KL2BB494 bao gồm ba vùng paratope, hai trong số đó nằm trong miền biến đổi chuỗi nặng KL2B494 (GFTFSH (SỐ ID TRÌNH TỰ: 455) và TAVYYCAKPHIVMVTAL (SỐ ID TRÌNH TỰ: 456)) và một vùng paratope đơn nằm trong miền biến đổi chuỗi nhẹ (YDDSDRPSGIPER (SỐ ID TRÌNH TỰ: 457)). KL2B467 bao gồm ba vùng paratope, hai trong số đó nằm trong miền biến đổi chuỗi nặng KL2B467 (FTFSY (SỐ ID TRÌNH TỰ: 458) và GSYWAFDY (SỐ ID TRÌNH TỰ: 459)) và một vùng paratope đơn trong miền biến đổi chuỗi nhẹ (DNSD (SỐ ID TRÌNH TỰ: 460)). Hu11B6 bao gồm một vùng epitope đơn nằm trong chuỗi nặng (GNSITSDYA (SỐ ID TRÌNH TỰ: 461)). KL2B413 bao gồm hai vùng paratope nằm trong miền biến đổi chuỗi nặng (GFTF (SỐ ID TRÌNH TỰ: 462) và ARDQNYDIL (SỐ ID TRÌNH TỰ: 463)). KL2B30 của KLCB80 đặc hiệu đôi bao gồm một vùng paratope nằm trong chuỗi nặng (bao gồm các đơn phân axit amin TIF và VTPNF (SỐ ID TRÌNH TỰ: 464)) và một vùng paratope nằm trong chuỗi nhẹ (YAASTLQSG (SỐ ID TRÌNH TỰ: 465)). KL2B53 của KLCB113 đặc hiệu đôi bao gồm một vùng paratope đơn nằm trong chuỗi nặng (bao gồm các đơn phân axit amin ESGWSHY (SỐ ID TRÌNH TỰ: 466)). HÌNH 38A-38F minh họa paratope liên kết của các kháng thể kháng hK2 và kháng thể kháng hK2/CD3 đặc hiệu đôi (các trình tự được gạch chân cho biết các vùng CDR và các trình tự được tô sáng cho biết các vùng paratope).

Ví dụ 4: Tạo kháng thể kháng CD3

Tạo miễn dịch

Tạo kháng thể kháng CD3 CD3B376 đã được mô tả trong US20200048349.

Các kháng thể kháng CD3 được tạo ra bằng cách sử dụng nền tảng chuột nhắt biến đổi gen Ablexis. Chuột nhắt Ablexis được tạo miễn dịch với TRCW5 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 338), bao gồm 13 con chuột Kappa và 12 con chuột Lambda. TRCW5 bao gồm vùng ngoại bào của CD3δ được dung hợp bằng cầu nối 26 axit amin với vùng ngoại bào của CD3ε theo báo cáo trong Kim và cộng sự, JMB (2000) 302(4): 899-916. Polypeptit này có miền Fc IgG1 của người ở đầu cuối C của nó với thẻ Avi đầu C được sử dụng để biotinyl hóa đặc hiệu với vị trí (Fairhead & Howarth, Methods Mol Biol (2015); 1266: 171–184).

TRCW5 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 338):

FKIPIEELEDRVFVNCNTSITWVEGTVGTLLSDITRLDLGKRILDPRGIY
RCNGTDIYKDKESTVQVHYRMGSADDAKKDAAKKDDAKKDDAKKDGSDG
NEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGDEDDKNIGSD
EDHLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVSPPSPAPELLGGPS
VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP
REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP
VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKG
GGLNDIFEAQKIEWHE

Chuột nhắt được tạo miễn dịch hai lần mỗi tuần trong thời gian 7 tuần. Vào ngày thứ 42, những con chuột được tăng cường dung hợp tế bào lai bằng cách sử dụng 50 µg TRCW5 và 50 µg CD40 mAb rải trên 8 vị trí, bao gồm 6 mũi tiêm dưới da và 2 mũi tiêm trong da. Đối với mũi tăng cường cuối cùng, những con chuột được tiêm 20 µL tế bào Jurkat, một dòng tế bào T biểu hiện nội sinh phức hợp thụ thể tế bào T, bao gồm CD3ε (Schneider và cộng sự (1977) Int. J. Cancer, 19 (5): 621-6), ở 4,74x107 tế bào/mL.

Các hạch bạch huyết và lách được tách ra từ chuột và dung hợp được thực hiện theo nhóm thuần tập. Tế bào hạch bạch huyết được đếm và kết hợp theo tỷ lệ 1:1

với tế bào u tủy FO (ATCC (CRL-1646)) và ủ trong 10 ngày ở 37 °C trước khi sàng lọc kháng thể. Lớp bề mặt từ tế bào dung hợp tế bào lai được xét nghiệm sau đó bằng ELISA về liên kết với TRCW5 bằng cách sử dụng TRCW5 được cố định không đặc hiệu trên đĩa (ELISA, Thermo cat. # 34022) hoặc bằng cách liên hợp streptavidin với TRCW5 biotinyl hóa (SPARCL ELISA, Lumigen), theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Các xét nghiệm ELISA được thực hiện bằng cách phủ lên đĩa 0,5 ug/mL TRCW5 và 0,5 ug/mL HVEM-Fc (R&D cat. # 365-HV) qua đêm ở 4 °C. Đĩa được chặn bằng cách thêm 0,4 % (w/v) albumin huyết thanh bò (BSA) trong nước muối đệm phosphat (PBS) qua đêm ở 4 °C. Đĩa được rửa bằng 1 X PBS bổ sung 0,02 % (v/v) Tween 20. Đối với mỗi lỗ, 50 uL lớp bề mặt tế bào lai được áp dụng và ủ trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Kháng thể liên kết được phát hiện bằng cách bổ sung Fc kháng IgG chuột của dê được liên hợp với peroxyđaza ở cây cải ngựa (Jackson cat. # 115-036-071) pha loãng 1:10.000 trong khi chặn dung dịch đệm, sau đó ủ trong 30 phút ở nhiệt độ phòng. Dung dịch đệm nền 3, 3′, 5, 5′-tetramethylbenzidine (TMB) (Thermo cat. # 34022) được thêm vào ở mức 25 uL / lỗ và ủ trong bóng tối 10 phút. Các phản ứng dừng lại bằng cách thêm 25 uL / lỗ H_2SO_4 4 M. Độ phát quang được đọc ở mức 450 nm bằng Thiết bị đọc vi đĩa BioTek® Epoch2 Microplate Reader. Những giá trị thành công được chọn có tín hiệu cao hơn ít nhất 3 lần so với giá trị nền.

Hai định dạng xét nghiệm cho kết quả 426 giá trị thành công (264 giá trị thành công từ ELISA, 194 giá trị thành công từ SPARCL ELISA, 70 giá trị thành công được xác định trong cả hai xét nghiệm). Trong số 426 giá trị thành công ban đầu này, 49 giá trị thành công ELISA và 32 giá trị thành công SPARCL ELISA đã được xác nhận. Dung hợp tế bào lai tương ứng với chất liên kết dương tính đã được nạp lại và thử nghiệm về khả năng liên kết với tế bào Jurkat, bằng phương pháp đếm và đo tế bào theo dòng (flow cytometry). Kết quả cho thấy ba kháng thể, bao gồm dòng vô tính 003_F12, dòng vô tính 036_E10 và dòng vô tính 065_D03, thể hiện liên kết đáng kể với tế bào Jurkat, biểu hiện nội sinh CD3, dựa trên chỉ số huỳnh quang trung bình (MFI, xem Bảng 4). Trong khi các dòng vô tính 003_F12 và 036_E10 (từ chuột kappa của người) được ELISA xác nhận dương tính với chuỗi nhẹ kappa của người thì dòng vô tính 065_D03 (từ chuột lambda của người) có kết quả âm tính với lambda của người. Các gen biến đổi của ba dòng vô tính này đã được sắp xếp trình tự sau đó.

Bảng 15. Chỉ số huỳnh quang trung bình (MFI) đối với liên kết của dòng vô tính chọn lọc với tế bào Jurkat

ID dòng	MFI (đơn vị tùy ý)
003_F12	176147
036_E10	43133
065_D03	136269
Không kháng thể	2075,61
10 nM UCHT1	89214,29

Tiếp theo, ba dòng vô tính này được sàng lọc về khả năng liên kết với tế bào T chính của người và khỉ đuôi dài. Nói một cách ngắn gọn, các tế bào T pan chính của người và khỉ đuôi dài đã được tái huyền phù ở 1 X 10^6 tế bào/mL trong dung dịch đệm nhuộm dòng và các tế bào được đặt vào đĩa ở mức 50.000 tế bào/lỗ. Đối với mỗi lỗ, 50 uL lớp bề mặt tế bào lai được thêm vào và hỗn hợp này được ủ trên đá trong 30 phút. Sau khi ủ, 200 µL dung dịch đệm nhuộm được thêm vào và các tế bào được tạo viên bằng ly tâm ở 300 X G trong 5 phút. Kháng IgG chuột liên hợp với Alexa-647 được thêm vào vở mức 2 µg/mL trong dung dịch đệm nhuộm với tổng thể tích 50 µL và ủ trên đá trong 30 phút. 150 µL dung dịch đệm nhuộm được thêm vào và tế bào được tạo viên bằng ly tâm ở 300 X G trong 5 phút. Các tế bào được tái huyền phù trong 30 µL dung dịch đệm chạy có chứa thuốc nhuộm tế bào chết màu xanh lá cây Sytox được pha loãng 1:1.000 và chạy trên máy sàng lọc iQue Screener. Các tế bào bị chặn trên FCS so với SCS để loại bỏ mảnh vụn. Nhóm đơn bị chặn trên SCS-A so với SCS-H và từ quần thể nhóm đơn, các tế bào sống được chọn trên rãnh BL1 cho kết quả âm thấp bằng thuốc nhuộm màu xanh lá cây Sytox. Liên kết CD3 được đánh giá bằng cách so sánh các mẫu thử nghiệm với đối chứng âm bởi các trung bình nhân (geomean) RL1 (Alexa-647). Trong xét nghiệm này, dòng vô tính 065_D03 cho thấy tín hiệu liên kết tế bào cao nhất (HÌNH 4A VÀ HÌNH 4B).

Vùng biến đổi của Dòng vô tính 065_D03 sau đó được nhân bản thành bộ khung IgG1, dẫn đến tạo kháng thể có tên CD3B815 (trình tự được thể hiện trong Bảng 16). CD3B815 được sàng lọc một lần nữa về liên kết với tế bào Jurkat và cho thấy liên kết dương tính với tế bào Jurkat.

Bảng 16. Trình tự axit amin CD3B815.

Protein	SỐ ID TRÌNH TỰ:	Trình tự axit amin
CD3B815 Chuỗi nặng	262	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNMNWVRQAP GKGLEWVSSISTSSNYIYYADSVKGRFTFSRDNAKNSLDLQM SGLRAEDTAIYYCTRGWGPFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
CD3B815 Chuỗi nhẹ	265	DILLTQSPGILSVSPGERVSFSCRARQSIGTAIHWYQQRTNGSP RLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLTINSVESEDIADYYCQ QSNSWPYTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Nhân tính hóa và định dạng scFv của miền liên kết CD3

Chuỗi nhẹ (LC) vùng v của CD3B815 được nhân tính hóa ở định dạng scFv. Tóm lại, LC từ CD3B815 đã được ghép vào dòng mầm IGKV1-39*01-IGKJ2*01 của người và hai vị trí (Y49K và L78V) được xác định cho các đột biến ngược từ người sang chuột. Điều này dẫn đến các biến thể có Y49K hoặc L78V hoặc cả Y49K và L78V. LC từ CD3B815 cũng chứa một mô-típ NS thể hiện nguy cơ khử amit ở các vị trí 92-93. Do đó, một số biến thể được tạo ra cũng chứa N92G. Những biến thể này và các đột biến liên quan được mô tả trong Bảng 17.

Bảng 17. Đột biến trong biến thể scFv nhân tính hóa, được xác định theo hệ thống đánh số Kabat.

Xác định scFv	Mô tả	Đột biến VL

CD3W234	CD3B815-HL-scFV, Chứa VL của chuột	không
CD3W238	CDR của CD3B815 được ghép vào IGKV1D-39*01	không
CD3W241	CDR của CD3B815 được ghép vào IGKV1D-39*01	L78V
CD3W242	CDR của CD3B815 được ghép vào IGKV1D-39*01	Y49K
CD3W243	CDR của CD3B815 được ghép vào IGKV1D-39*01	Y49K, L78V
CD3W244	CDR của CD3B815 được ghép vào IGKV1D-39*01	L78V, N92G
CD3W245	CDR của CD3B815 được ghép vào IGKV1D-39*01	Y49K, N92G
CD3W246	CDR của CD3B815 được ghép vào IGKV1D-39*01	Y49K, L78V, N92G
CD3W247	CDR của CD3B815 được ghép vào IGKV1D-39*01	N92G
CD3W248	CD3B815-HL-scFV, Chứa VL của chuột	N92G

Bảng 18 thể hiện trình tự axit amin của VH và VL của các kháng thể kháng CD3 chọn lọc. Bảng 19 thể hiện trình tự ADN của VH và VL của các kháng thể kháng CD3 chọn lọc. Bảng 20 thể hiện trình tự axit amin Kabat HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của các kháng thể kháng CD3 chọn lọc theo thuật ngữ Kabat. Bảng 21 thể hiện trình tự axit amin Kabat LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của các kháng thể kháng CD3 chọn lọc theo thuật ngữ Kabat. Bảng 22 tóm tắt trình tự CDR, VH và VL của các kháng thể CD3 chọn lọc. HÌNH 6 minh họa sự bắt cặp trong vùng VL của CD3B815, CD3W244, CD3W245, CD3W246 và CD3W247.

Bảng 18. Trình tự axit amin VH và VL của các biến thể scFv kháng CD3 chọn lọc.

mAb (kháng thể đơn dòng)	Tên VH	Trình tự VH	SỐ ID TRÌNH TỰ VH:	Tên VL	Trình tự VL	SỐ ID TRÌNH TỰ VL:
CD3B815	CD3H488	EVQLVESGGGL VKPGGSLRLSCA ASGFTFSRYNMN WVRQAPGKGLE WVSSISTSSNYIY YADSVKGRFTFS RDNAKNSLDLQ MSGLRAEDTAIY YCTRGWGPFDY WGQGTLVTVSS	248	CD3L372	DILLTQSPGILSVS PGERVSFSCRARQ SIGTAIHWYQQRT NGSPRLLIKYASES ISGIPSRFSGSGSGT DFTLTINSVESEDI ADYYCQQSNSWP YTFGGGTKLEIK	249

CD3W244	CD3H488	EVQLVESGGGL VKPGGSLRLSCA ASGFTFSRYNMN WVRQAPGKGLE WVSSISTSSNYIY YADSVKGRFTFS RDNAKNSLDLQ MSGLRAEDTAIY YCTRGWGPFDY WGQGTLVTVSS	248	CD3L394	DIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCRARQ SIGTAIHWYQQKP GKAPKLLIYYASE SISGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSVQPE DFATYYCQQSGS WPYTFGQGTKLEI K	250
CD3W245	CD3H488	EVQLVESGGGL VKPGGSLRLSCA ASGFTFSRYNMN WVRQAPGKGLE WVSSISTSSNYIY YADSVKGRFTFS RDNAKNSLDLQ MSGLRAEDTAIY YCTRGWGPFDY WGQGTLVTVSS	248	CD3L395	DIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCRARQ SIGTAIHWYQQKP GKAPKLLIKYASE SISGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQSGS WPYTFGQGTKLEI K	251
CD3W246	CD3H488	EVQLVESGGGL VKPGGSLRLSCA ASGFTFSRYNMN WVRQAPGKGLE WVSSISTSSNYIY YADSVKGRFTFS RDNAKNSLDLQ MSGLRAEDTAIY YCTRGWGPFDY WGQGTLVTVSS	248	CD3L396	DIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCRARQ SIGTAIHWYQQKP GKAPKLLIKYASE SISGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSVQPE DFATYYCQQSGS WPYTFGQGTKLEI K	252
CD3W247	CD3H488	EVQLVESGGGL VKPGGSLRLSCA ASGFTFSRYNMN WVRQAPGKGLE WVSSISTSSNYIY YADSVKGRFTFS RDNAKNSLDLQ MSGLRAEDTAIY YCTRGWGPFDY WGQGTLVTVSS	248	CD3L397	DIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCRARQ SIGTAIHWYQQKP GKAPKLLIYYASE SISGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQSGS WPYTFGQGTKLEI K	253

CD3W248	CD3H488	EVQLVESGGGL VKPGGSLRLSCA ASGFTFSRYNMN WVRQAPGKGLE WVSSISTSSNYIY YADSVKGRFTFS RDNAKNSLDLQ MSGLRAEDTAIY YCTRGWGPFDY WGQGTLVTVSS	248	CD3L398	DILLTQSPGILSVS PGERVSFSCRARQ SIGTAIHWYQQRT NGSPRLLIKYASES ISGIPSRFSGSGSGT DFTLTINSVESEDI ADYYCQQSGSWP YTFGGGTKLEIK	254
CD3B376	CD3H219	QVQLQQSGPRL VRPSQTLSLTCAI SGDSVFNNNAA WSWIRQSPSRGL EWLGRTYYRSK WLYDYAVSVKS RITVNPDTSRNQ FTLQLNSVTPED TALYYCARGYSS SFDYWGQGTLV TVSS	122	CD3L150	QSALTQPASVSGS PGQSITISCTGTSS NIGTYKFVSWYQ QHPDKAPKVLLYE VSKRPSGVSSRFS GSKSGNTASLTISG LQAEDQADYHCV SYAGSGTLLFGGG TKLTVL	123

Bảng 19. Trình tự axit nucleic VH và VL của các biến thể scFv nhân tính hóa.

Tên miền liên kết	Trình tự axit nucleic VH	SỐ ID TRÌNH TỰ VH:	Trình tự axit nucleic VL	SỐ ID TRÌNH TỰ VL:

CD3B815	GAGGTGCAACTGGTGG AGTCTGGGGGAGGCCT GGTCAAGCCTGGGGGG TCCCTGAGACTCTCCTG TGCAGCCTCTGGATTCA CCTTCAGTAGATATAA CATGAACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGGAAGG GGCTGGAGTGGGTCTC ATCCATTAGTACTAGTA GTAATTACATATACTAC GCAGACTCAGTGAAGG GCCGATTCACCTTCTCC AGAGACAACGCCAAGA ACTCACTGGATCTGCA AATGAGCGGCCTGAGA GCCGAGGACACGGCTA TTTATTACTGTACGAGA GGCTGGGGGCCTTTTG ACTACTGGGGCCAGGG AACCCTGGTCACCGTCT CCTCA	273	GATATACTTCTTACCCAG AGTCCCGGCATCCTCTCC GTTAGCCCTGGGGAGAGA GTCTCATTCTCATGCCGA GCCAGACAGTCAATTGGT ACCGCAATACACTGGTAT CAACAGCGGACCAATGGT TCTCCCCGACTTCTGATA AAGTACGCATCAGAATCA ATTAGTGGAATACCATCA AGATTTAGTGGCTCAGGG AGTGGAACCGATTTTACT CTGACCATCAACTCAGTG GAATCTGAGGACATTGCC GACTACTACTGTCAACAA AGCAATAGTTGGCCATAT ACCTTCGGAGGCGGAACT AAATTGGAGATAAAA	276
CD3W244	GAGGTGCAACTGGTGG AGTCTGGGGGAGGCCT GGTCAAGCCTGGGGGG TCCCTGAGACTCTCCTG TGCAGCCTCTGGATTCA CCTTCAGTAGATATAA CATGAACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGGAAGG GGCTGGAGTGGGTCTC ATCCATTAGTACTAGTA GTAATTACATATACTAC GCAGACTCAGTGAAGG GCCGATTCACCTTCTCC AGAGACAACGCCAAGA ACTCACTGGATCTGCA AATGAGCGGCCTGAGA GCCGAGGACACGGCTA TTTATTACTGTACGAGA GGCTGGGGGCCTTTTG ACTACTGGGGCCAGGG AACCCTGGTCACCGTCT CCTCA	273	GACATCCAGATGACACAG TCACCTTCTAGTTTGTCTG CTTCTGTAGGCGACCGTG TAACTATCACCTGTCGAG CCCGTCAAAGTATTGGTA CTGCCATTCACTGGTACC AACAAAAACCTGGCAAA GCTCCAAAACTCTTGATC TACTATGCCTCCGAAAGC ATATCAGGGGTCCCAAGC AGATTCTCAGGCAGTGGC AGTGGCACTGACTTCACT CTCACCATTTCTAGCGTG CAACCAGAGGACTTCGCC ACTTATTACTGCCAACAG TCAGGGAGCTGGCCCTAC ACCTTCGGCCAAGGTACA AAACTGGAGATCAAA	277

CD3W245	GAGGTGCAACTGGTGG AGTCTGGGGGAGGCCT GGTCAAGCCTGGGGGG TCCCTGAGACTCTCCTG TGCAGCCTCTGGATTCA CCTTCAGTAGATATAA CATGAACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGGAAGG GGCTGGAGTGGGTCTC ATCCATTAGTACTAGTA GTAATTACATATACTAC GCAGACTCAGTGAAGG GCCGATTCACCTTCTCC AGAGACAACGCCAAGA ACTCACTGGATCTGCA AATGAGCGGCCTGAGA GCCGAGGACACGGCTA TTTATTACTGTACGAGA GGCTGGGGGCCTTTTG ACTACTGGGGCCAGGG AACCCTGGTCACCGTCT CCTCA	273	GACATACAAATGACACA ATCACCCTCTTCTCTTTCT GCAAGCGTTGGCGACCGT GTCACTATCACTTGTCGA GCCCGCCAGTCCATAGGT ACTGCCATTCACTGGTAT CAACAGAAGCCTGGCAA GGCTCCCAAACTCCTGAT TAAGTATGCCAGCGAGAG CATTTCCGGCGTACCTTC AAGATTTTCCGGCTCCGG TAGTGGGACAGATTTCAC TCTCACTATATCTAGCCT CCAACCAGAAGATTTCGC CACTTACTACTGTCAACA ATCAGGTTCATGGCCTTA CACTTTCGGCCAGGGGAC AAAATTGGAGATCAAG	278
CD3W246	GAGGTGCAACTGGTGG AGTCTGGGGGAGGCCT GGTCAAGCCTGGGGGG TCCCTGAGACTCTCCTG TGCAGCCTCTGGATTCA CCTTCAGTAGATATAA CATGAACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGGAAGG GGCTGGAGTGGGTCTC ATCCATTAGTACTAGTA GTAATTACATATACTAC GCAGACTCAGTGAAGG GCCGATTCACCTTCTCC AGAGACAACGCCAAGA ACTCACTGGATCTGCA AATGAGCGGCCTGAGA GCCGAGGACACGGCTA TTTATTACTGTACGAGA GGCTGGGGGCCTTTTG ACTACTGGGGCCAGGG AACCCTGGTCACCGTCT CCTCA	273	GACATCCAAATGACTCAA TCACCTAGCAGCCTCTCC GCCTCCGTTGGAGATAGA GTGACAATAACTTGCCGA GCCCGGCAAAGTATCGGA ACTGCTATTCACTGGTAT CAACAAAAACCTGGAAA GGCACCTAAGCTCTTGAT TAAATACGCTTCTGAGTC CATCTCCGGCGTGCCTTC ACGATTCAGCGGCAGCGG TAGTGGTACTGACTTTAC CCTCACTATTAGTTCTGTT CAGCCAGAGGACTTCGCA ACTTATTACTGCCAACAG AGTGGTTCCTGGCCATAC ACTTTTGGCCAGGGGACT AAATTGGAAATCAAA	279

CD3W247	GAGGTGCAACTGGTGG AGTCTGGGGGAGGCCT GGTCAAGCCTGGGGGG TCCCTGAGACTCTCCTG TGCAGCCTCTGGATTCA CCTTCAGTAGATATAA CATGAACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGGAAGG GGCTGGAGTGGGTCTC ATCCATTAGTACTAGTA GTAATTACATATACTAC GCAGACTCAGTGAAGG GCCGATTCACCTTCTCC AGAGACAACGCCAAGA ACTCACTGGATCTGCA AATGAGCGGCCTGAGA GCCGAGGACACGGCTA TTTATTACTGTACGAGA GGCTGGGGGCCTTTTG ACTACTGGGGCCAGGG AACCCTGGTCACCGTCT CCTCA	273	GACATCCAAATGACTCAA AGCCCCTCTAGTTTGAGT GCATCTGTAGGTGACCGG GTAACAATCACCTGCCGT GCCCGGCAAAGTATAGGT ACTGCAATCCACTGGTAC CAGCAAAAACCCGGCAA AGCACCAAAGCTGCTCAT ATACTATGCTAGTGAGAG CATTTCTGGCGTTCCTAG TCGATTTTCTGGATCAGG GAGTGGAACTGATTTTAC ACTGACAATCAGCAGCCT CCAACCCGAAGACTTCGC CACCTACTATTGTCAGCA GTCTGGGTCCTGGCCTTA CACATTCGGTCAAGGAAC TAAATTGGAGATCAAA	280
CD3W248	GAGGTGCAACTGGTGG AGTCTGGGGGAGGCCT GGTCAAGCCTGGGGGG TCCCTGAGACTCTCCTG TGCAGCCTCTGGATTCA CCTTCAGTAGATATAA CATGAACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGGAAGG GGCTGGAGTGGGTCTC ATCCATTAGTACTAGTA GTAATTACATATACTAC GCAGACTCAGTGAAGG GCCGATTCACCTTCTCC AGAGACAACGCCAAGA ACTCACTGGATCTGCA AATGAGCGGCCTGAGA GCCGAGGACACGGCTA TTTATTACTGTACGAGA GGCTGGGGGCCTTTTG ACTACTGGGGCCAGGG AACCCTGGTCACCGTCT CCTCA	273	GACATTTTGCTGACACAG AGCCCTGGTATCCTCTCA GTCAGTCCAGGGGAACGC GTTTCATTTAGCTGCCGT GCTCGACAGAGCATTGGG ACCGCAATCCACTGGTAC CAACAAAGAACTAACGG TTCACCACGGCTTTTGAT TAAGTATGCCTCCGAATC CATCAGTGGCATTCCTAG TCGTTTTTCTGGATCAGG ATCAGGCACCGACTTTAC TCTCACAATTAATAGTGT CGAAAGTGAGGACATTGC AGACTATTATTGTCAGCA ATCCGGTTCCTGGCCCTA TACTTTTGGTGGTGGTAC TAAGTTGGAAATTAAA	281

CD3B376	CAGGTGCAGCTGCAGC AGTCTGGCCCTAGACT CGTGCGGCCTTCCCAG ACCCTGTCTCTGACCTG TGCCATCTCCGGCGACT CCGTGTTCAACAACAA CGCCGCCTGGTCCTGG ATCCGGCAGAGCCCTT CTAGAGGCCTGGAATG GCTGGGCCGGACCTAC TACCGGTCCAAGTGGC TGTACGACTACGCCGT GTCCGTGAAGTCCCGG ATCACCGTGAACCCTG ACACCTCCCGGAACCA GTTCACCCTGCAGCTG AACTCCGTGACCCCTG AGGACACCGCCCTGTA CTACTGCGCCAGAGGC TACTCCTCCTCCTTCGA CTATTGGGGCCAGGGC ACCCTCGTGACCGTGTC CTCT	275	AGTCTGCTCTGACCCAGC CTGCCTCCGTGTCTGGCT CTCCCGGCCAGTCCATCA CCATCAGCTGTACCGGCA CCTCCTCCAACATCGGCA CCTACAAGTTCGTGTCCT GGTATCAGCAGCACCCCG ACAAGGCCCCCAAAGTGC TGCTGTACGAGGTGTCCA AGCGGCCCTCTGGCGTGT CCTCCAGATTCTCCGGCT CCAAGTCTGGCAACACCG CCTCCCTGACCATCAGCG GACTGCAGGCTGAGGACC AGGCCGACTACCACTGTG TGTCCTACGCTGGCTCTG GCACCCTGCTGTTTGGCG GAGGCACCAAGCTGACC GTGCTG	283

Bảng 20. Trình tự axit amin HCDR1, HCDR2 và HCDR3 của các kháng thể scFv kháng CD3 chọn lọc bằng thuật ngữ Kabat.

mAb (kháng thể đơn dòng)	HCDR1	SỐ ID TRÌNH TỰ:	HCDR2	SỐ ID TRÌNH TỰ:	HCDR3	SỐ ID TRÌNH TỰ:
CD3B815	RYNMN	255	SISTSSNYIYYADSVKG	256	GWGPFDY	257
CD3W244	RYNMN	255	SISTSSNYIYYADSVKG	256	GWGPFDY	257
CD3W245	RYNMN	255	SISTSSNYIYYADSVKG	256	GWGPFDY	257
CD3W246	RYNMN	255	SISTSSNYIYYADSVKG	256	GWGPFDY	257
CD3W247	RYNMN	255	SISTSSNYIYYADSVKG	256	GWGPFDY	257
CD3W248	RYNMN	255	SISTSSNYIYYADSVKG	256	GWGPFDY	257
CD3B376	NNNAAWS	116	RTYYRSKWLYDYAVS VKS	117	GYSSSFDY	118

Bảng 21. Trình tự axit amin LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của các kháng thể scFv kháng CD3 chọn lọc bằng thuật ngữ Kabat.

mAb (kháng thể đơn dòng)	LCDR1	SỐ ID TRÌNH TỰ:	LCDR2	SỐ ID TRÌNH TỰ:	LCDR3	SỐ ID TRÌNH TỰ:
CD3B815	RARQSIGTAIH	258	YASESIS	259	QQSNSWPYT	260
CD3W244	RARQSIGTAIH	258	YASESIS	259	QQSGSWPYT	261
CD3W245	RARQSIGTAIH	258	YASESIS	259	QQSGSWPYT	261
CD3W246	RARQSIGTAIH	258	YASESIS	259	QQSGSWPYT	261
CD3W247	RARQSIGTAIH	258	YASESIS	259	QQSGSWPYT	261
CD3W248	RARQSIGTAIH	258	YASESIS	259	QQSGSWPYT	261
CD3B376	TGTSSNIGTYKFVS	119	EVSKRPS	120	VSYAGSGTLL	121

Bảng 22. HCDR1, HCDR2, HCD3, LCD1, LCD2, LCD3, VH và VL của các kháng thể kháng CD3

Kháng thể	Khu vực	Các trình tự axit amin	SỐ ID TRÌNH TỰ:
CD3B815	HCDR1	RYNMN	255
	HCDR2	SISTSSNYIYYADSVKG	256
	HCDR3	GWGPFDY	257
	LCDR1	RARQSIGTAIH	258
	LCDR2	YASESIS	259
	LCDR3	QQSNSWPYT	260
	VH (CD3H488)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNMN WVRQAPGKGLEWVSSISTSSNYIYYADSVKGRFTF SRDNAKNSLDLQMSGLRAEDTAIYYCTRGWGPFD YWGQGTLVTVSS	248
	VL (CD3L372)	DILLTQSPGILSVSPGERVSFSCRARQSIGTAIHWYQ QRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLTI NSVESEDIADYYCQQSNSWPYTFGGGTKLEIK	249
CD3W244	HCDR1	RYNMN	255
	HCDR2	SISTSSNYIYYADSVKG	256
	HCDR3	GWGPFDY	257

	LCDR1	RARQSIGTAIH	258
	LCDR2	YASESIS	259
	LCDR3	QQSGSWPYT	261
	VH (CD3H488)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNMN WVRQAPGKGLEWVSSISTSSNYIYYADSVKGRFTF SRDNAKNSLDLQMSGLRAEDTAIYYCTRGWGPFD YWGQGTLVTVSS	248
	VL (CD3L394)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRARQSIGTAIHWY QQKPGKAPKLLIYYASESISGVPSRFSGSGSGTDFTL TISSVQPEDFATYYCQQSGSWPYTFGQGTKLEIK	250
CD3BW245	HCDR1	RYNMN	255
	HCDR2	SISTSSNYIYYADSVKG	256
	HCDR3	GWGPFDY	257
	LCDR1	RARQSIGTAIH	258
	LCDR2	YASESIS	259
	LCDR3	QQSGSWPYT	261
	VH (CD3H488)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNMN WVRQAPGKGLEWVSSISTSSNYIYYADSVKGRFTF SRDNAKNSLDLQMSGLRAEDTAIYYCTRGWGPFD YWGQGTLVTVSS	248
	VL (CD3L395)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRARQSIGTAIHWY QQKPGKAPKLLIKYASESISGVPSRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYCQQSGSWPYTFGQGTKLEIK	251
CD3BW246	HCDR1	RYNMN	255
	HCDR2	SISTSSNYIYYADSVKG	256
	HCDR3	GWGPFDY	257
	LCDR1	RARQSIGTAIH	258
	LCDR2	YASESIS	259
	LCDR3	QQSGSWPYT	261
	VH (CD3H488)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNMN WVRQAPGKGLEWVSSISTSSNYIYYADSVKGRFTF SRDNAKNSLDLQMSGLRAEDTAIYYCTRGWGPFD YWGQGTLVTVSS	248
	VL (CD3L396)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRARQSIGTAIHWY QQKPGKAPKLLIKYASESISGVPSRFSGSGSGTDFTL TISSVQPEDFATYYCQQSGSWPYTFGQGTKLEIK	252
CD3BW247	HCDR1	RYNMN	255
	HCDR2	SISTSSNYIYYADSVKG	256
	HCDR3	GWGPFDY	257
	LCDR1	RARQSIGTAIH	258

	LCDR2	YASESIS	259
	LCDR3	QQSGSWPYT	261
	VH (CD3H488)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNMN WVRQAPGKGLEWVSSISTSSNYIYYADSVKGRFTF SRDNAKNSLDLQMSGLRAEDTAIYYCTRGWGPFD YWGQGTLVTVSS	248
	VL (CD3L397)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRARQSIGTAIHWY QQKPGKAPKLLIYYASESISGVPSRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYCQQSGSWPYTFGQGTKLEIK	253
CD3BW248	HCDR1	RYNMN	255
	HCDR2	SISTSSNYIYYADSVKG	256
	HCDR3	GWGPFDY	257
	LCDR1	RARQSIGTAIH	258
	LCDR2	YASESIS	259
	LCDR3	QQSGSWPYT	261
	VH (CD3H488)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNMN WVRQAPGKGLEWVSSISTSSNYIYYADSVKGRFTF SRDNAKNSLDLQMSGLRAEDTAIYYCTRGWGPFD YWGQGTLVTVSS	248
	VL (CD3L398)	DILLTQSPGILSVSPGERVSFSCRARQSIGTAIHWYQ QRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLTI NSVESEDIADYYCQQSGSWPYTFGGGTKLEIK	254
CD3B376	HCDR1	NNNAAWS	116
	HCDR2	RTYYRSKWLYDYAVSVKS	117
	HCDR3	GYSSSFDY	118
	LCDR1	TGTSSNIGTYKFVS	119
	LCDR2	EVSKRPS	120
	LCDR3	VSYAGSGTLL	121
	VH (CD3H219)	QVQLQQSGPRLVRPSQTLSLTCAISGDSVFNNNAA WSWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWLYDYAVSVKS RITVNPDTSRNQFTLQLNSVTPEDTALYYCARGYSS SFDYWGQGTLVTVSS	122
	VL (CD3L150)	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSNIGTYKFVSW YQQHPDKAPKVLLYEVSKRPSGVSSRFSGSKSGNT ASLTISGLQAEDQADYHCVSYAGSGTLLFGGGTKL TVL	123

Trình tự liên ứng

HÌNH 6 minh họa sự bắt cặp trong các vùng VL của CD3B815, CD3W244, CD3W245, CD3W246 và CD3W247. Các đơn phân HCDR và LCDR được gạch chân. Trình tự axit amin liên ứng có SỐ ID TRÌNH TỰ: 157 được xác định cho vùng VL và

SỐ ID TRÌNH TỰ: 157

DIQX$_1$TQSPX$_2$X$_3$LSX$_4$SX$_5$GX$_6$RVX$_7$X$_8$X$_9$CRARQSIGTAIHWYQQKX$_{10}$X$_{11}$X$_{12}$X$_{13}$PX$_{14}$LLIX$_{15}$YASESISGX$_{16}$PSRFSGSGSGTDFTLTIX$_{17}$SX$_{18}$QX$_{19}$EDX$_{20}$AX$_{21}$YYCQQSX$_{22}$SWPYTFGX$_{23}$GTKLEIK

trong đó X$_1$ là L hoặc M; X$_2$ là G hoặc S; X$_3$ là I hoặc S; X$_4$ là V hoặc A; X$_5$ là P hoặc V; X$_6$ là E hoặc D; X$_7$ là S hoặc T; X$_8$ là F hoặc I; X$_9$ là S hoặc T; X$_{10}$ là T hoặc P; X$_{11}$ là N hoặc G; X$_{12}$ là G hoặc K; X$_{13}$ là S hoặc A; X$_{14}$ là R hoặc K; X$_{15}$ là K hoặc Y; X$_{16}$ là I hoặc V; X$_{17}$ là N hoặc S; X$_{18}$ là V hoặc L; X$_{19}$ là S hoặc P; X$_{20}$ là I hoặc F; X$_{21}$ là D hoặc T; X$_{22}$ là N hoặc G; hoặc X$_{23}$ là G hoặc Q.

Liên kết của biến thể scFv kháng CD3 nhân tính hóa với CD3 sau khi sốc nhiệt.

Các vùng biến đổi của phân tử kháng CD3 được định dạng là scFv theo định hướng VH-cầu nối-VL sử dụng cầu nối GTEGKSSGSGSESKST (SỐ ID TRÌNH TỰ: 108) để biểu hiện ở E.coli., và sau đó được sàng lọc về liên kết với CD3 tái tổ hợp (CD3εγ-Fc đồng đime, CD3W147, SỐ ID TRÌNH TỰ: 339), liên kết với tế bào T và khả năng ổn định nhiệt.

CD3W147 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 339):

QDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGDEDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVGSADDAKKDAAKKDDAKKDDAKKDGSQSIKGNHLVKVYDYQEDGSVLLTCDAEAKNITWFKDGKMIGFLTEDKKKWNLGSNAKDPRGMYQCKGSQNKSKPLQVYYRMGSGSLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTFPPSQEEMTKNQVSLRCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTKPVLDSDGSFRLESRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSGGHHHHHH

Nói một cách ngắn gọn, trình tự mã hóa scFv được nhân bản thành vectơ pADL™ -22c có trình tự PelB dẫn đầu cho quá trình tiết. Tế bào E. coli được biến đổi bằng plasmid và phát triển qua đêm ở 37 °C trong môi trường tăng trưởng vi sinh 2xYT được bổ sung 100 µg/mL Carbenicillin. Biểu hiện protein được tạo ra bằng cách bổ sung 1 mM IPTG và mẫu nuôi cấy phát triển qua đêm. Sau khi biểu hiện, tế bào được tạo viên bằng ly tâm ở 2.200 X g trong 5 phút và lớp bề mặt được thu gom và thử nghiệm trực tiếp về liên kết với CD3W147 biotinyl hóa bằng ELISA.

Trình tự của các protein scFv -HL biểu hiện ở E.coli được trình bày trong Bảng 24.

Bảng 24. Trình tự axit amin scFv-HL E.coli.

scFv	SỐ ID TRÌNH TỰ:	Trình tự axit amin
CD3W234-HL-E.c.	342	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNMNWVR QAPGKGLEWVSSISTSSNYIYYADSVKGRFTFSRDNAKNS LDLQMSGLRAEDTAIYYCTRGWGPFDYWGQGTLVTVSS GTEGKSSGSGSESKSTDILLTQSPGILSVSPGERVSFSCRAR QSIGTAIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSG TDFTLTINSVESEDIADYYCQQSNSWPYTFGGGTKLEIKG PGGQHHHHHHGAYPYDVPDYAS
CD3W238-HL-E.c.	343	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNMNWVR QAPGKGLEWVSSISTSSNYIYYADSVKGRFTFSRDNAKNS LDLQMSGLRAEDTAIYYCTRGWGPFDYWGQGTLVTVSS GTEGKSSGSGSESKSTDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRA RQSIGTAIHWYQQKPGKAPKLLIYYASESISGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSNSWPYTFGQGTKLEI KGPGGQHHHHHHGAYPYDVPDYAS
CD3W242-HL-E.c.	344	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNMNWVR QAPGKGLEWVSSISTSSNYIYYADSVKGRFTFSRDNAKNS LDLQMSGLRAEDTAIYYCTRGWGPFDYWGQGTLVTVSS GTEGKSSGSGSESKSTDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRA RQSIGTAIHWYQQKPGKAPKLLIKYASESISGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSNSWPYTFGQGTKLEI KGPGGQHHHHHHGAYPYDVPDYAS

CD3W243-HL-E.c.	345	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNMNWVR QAPGKGLEWVSSISTSSNYIYYADSVKGRFTFSRDNAKNS LDLQMSGLRAEDTAIYYCTRGWGPFDYWGQGTLVTVSS GTEGKSSGSGSESKSTDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRA RQSIGTAIHWYQQKPGKAPKLLIKYASESISGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSVQPEDFATYYCQQSNSWPYTFGQGTKLEI KGPGGQHHHHHHGAYPYDVPDYAS
CD3W244-HL-E.c.	346	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNMNWVR QAPGKGLEWVSSISTSSNYIYYADSVKGRFTFSRDNAKNS LDLQMSGLRAEDTAIYYCTRGWGPFDYWGQGTLVTVSS GTEGKSSGSGSESKSTDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRA RQSIGTAIHWYQQKPGKAPKLLIYYASESISGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSVQPEDFATYYCQQSGSWPYTFGQGTKLEI KGPGGQHHHHHHGAYPYDVPDYAS
CD3W245-HL-E.c.	347	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNMNWVR QAPGKGLEWVSSISTSSNYIYYADSVKGRFTFSRDNAKNS LDLQMSGLRAEDTAIYYCTRGWGPFDYWGQGTLVTVSS GTEGKSSGSGSESKSTDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRA RQSIGTAIHWYQQKPGKAPKLLIKYASESISGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSGSWPYTFGQGTKLEI KGPGGQHHHHHHGAYPYDVPDYAS
CD3W246-HL-E.c.	348	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNMNWVR QAPGKGLEWVSSISTSSNYIYYADSVKGRFTFSRDNAKNS LDLQMSGLRAEDTAIYYCTRGWGPFDYWGQGTLVTVSS GTEGKSSGSGSESKSTDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRA RQSIGTAIHWYQQKPGKAPKLLIKYASESISGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSVQPEDFATYYCQQSGSWPYTFGQGTKLEI KGPGGQHHHHHHGAYPYDVPDYAS
CD3W247-HL-E.c.	349	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNMNWVR QAPGKGLEWVSSISTSSNYIYYADSVKGRFTFSRDNAKNS LDLQMSGLRAEDTAIYYCTRGWGPFDYWGQGTLVTVSS GTEGKSSGSGSESKSTDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRA RQSIGTAIHWYQQKPGKAPKLLIYYASESISGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSGSWPYTFGQGTKLEI KGPGGQHHHHHHGAYPYDVPDYAS
CD3W248-HL-E.c.	350	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNMNWVR QAPGKGLEWVSSISTSSNYIYYADSVKGRFTFSRDNAKNS LDLQMSGLRAEDTAIYYCTRGWGPFDYWGQGTLVTVSS GTEGKSSGSGSESKSTDILLTQSPGILSVSPGERVSFSCRAR QSIGTAIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSG TDFTLTINSVESEDIADYYCQQSGSWPYTFGGGTKLEIKG PGGQHHHHHHGAYPYDVPDYAS

Liên kết của các biến thể scFv kháng CD3 với CD3 được xác định bằng ELISA. CD3W147 biotinyl hóa (SỐ ID TRÌNH TỰ: 339) được cố định trên đĩa với nồng độ từ 0,039 µg/mL đến 2,5 µg/mL trong các dung dịch pha loãng gấp 2 lần, sau

đó ủ ở nhiệt độ phòng trong 45 phút. scFv liên kết được phát hiện bằng cách sử dụng peroxyđaza kháng HA ở cây cải ngựa của gà, sau đó được phát hiện với chất nền phát quang hóa học. Tất cả các phân tử scFv được thử nghiệm có nguồn gốc từ CD3ϵ liên kết với CD3B815 (HÌNH 5).

Các phân tử scFv sau đó đã được thử nghiệm về khả năng liên kết với tế bào T, bằng phương pháp đếm và đo tế bào theo dòng (flow cytometry). Nói một cách ngắn gọn, các tế bào T của người được rã đông và tái huyền phù vào dung dịch đệm nhuộm dòng ở 1 X 10^6 tế bào/mL và được đặt vào đĩa ở mức 50.000 tế bào/lỗ. Đối chứng dương, CD3W36 bao gồm kháng thể kháng CD3 SP34 có định dạng là \scFv-LH và đối chứng âm, B23, là scFv nhắm mục tiêu kháng F-glycoprotein từ vi rút hợp bào hô hấp, được sử dụng để so sánh. Lớp bề mặt E. coli được thêm vào ở 150 µL/lỗ và ủ ở 4 °C trong 1 giờ. Sau khi ủ, đĩa được rửa bằng dung dịch đệm nhuộm và được phát hiện bằng kháng thể kháng His liên hợp với Alexa-647 trong dung dịch đệm nhuộm. Sau khi ủ, 200 µL dung dịch đệm chạy IntelliCyt được thêm vào hỗn hợp và các tế bào được tái huyền phù trong 30 µL dung dịch đệm chạy có chứa thuốc nhuộm tế bào chết màu xanh lá cây Sytox 1:1.000 và được phân tích trên máy sàng lọc iQue Screener. Chặn và phân tích được thực hiện như trên. Tất cả các phân tử scFv có nguồn gốc từ CD3B815 cho thấy chỉ số huỳnh quang trung bình phù hợp với liên kết tế bào T (Bảng 25).

Bảng 25. Liên kết dựa trên tế bào T của phân tử scFv nhân tính hóa.

Protein	MFI (n=2)
CD3W245-HL-E.c.	178140,0
CD3W244-HL-E.c.	165631,0
CD3W246-HL-E.c.	153895,8
CD3W238-HL-E.c.	137380,4
CD3W242-HL-E.c.	126105,9
CD3W243-HL-E.c.	111347,6
CD3W241-HL-E.c.	120793,8
CD3W247-HL-E.c.	110932,3
CD3W248-HL-E.c.	60437,1

CD3W234-HL-E.c.	66790,3
B23	51,8
CD3W36	99451,6

Xác định Epitope

Epitope trên CD3 được xác định bằng phương pháp khối phổ trao đổi hydro-đetori (HDX-MS). Dòng kháng thể OKT3 được sử dụng làm đối chứng cho thí nghiệm HDX, vì epitope trên CD3ε được biết đến từ cấu trúc tinh thể (PDB ID 1SY6) (Kjer-Nielsen, L. *và cộng sự; Proc Natl Acad Sci U S A* 101, 7675-7680).

On-Exchange Experiment for HDX-MS (Thí nghiệm Có Trao đổi đối với HDX-MS). Phản ứng có trao đổi được bắt đầu bằng cách trộn 10 µL CD3W220 10 µM (SỐ ID TRÌNH TỰ: 340), bao gồm CD3εγ được dung hợp với vùng cầu nối 26-aa dung hợp trên miền albumin huyết thanh, có hoặc không vượt quá 1,2 mol phối tử và 30 µL H_2O hoặc dung dịch đệm đơteri hóa (MES 20 mM, pH 6,4, NaCl 150 mM trong 95 % D2O hoặc Tris 20 mM, pH 8,4, NaCl 150 mM trong 95 % D2O). Hỗn hợp phản ứng được ủ trong 15, 50, 150, 500 hoặc 1.500 giây ở 1,2 °C. Dung dịch cps trao đổi được dập tắt bằng cách thêm 40 µL urê 8 M đã được làm lạnh, TCEP 1 M, pH 3.0 và được phân tích ngay lập tức.

CD3W220 (CD3εγ-HSA-6xHis) (SỐ ID TRÌNH TỰ: 340):

QDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGDE
DDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVGSAD
DAKKDAAKKDDAKKDDAKKDGSQSIKGNHLVKVYDYQEDGSVLLTCDAEA
KNITWFKDGKMIGFLTEDKKKWNLGSNAKDPRGMYQCKGSQNKSKPLQVY
YRMGGGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFEDHVKLVNE
VTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPE
RNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYF
YAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKCA
SLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLEC
ADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLA
ADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLE

KCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVR
YTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCV
LHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTL
SEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCCKADDKETC
FAEEGKKLVAASQAALGLGGGSHHHHHHHH

Quy trình thu nhận dữ liệu HDX-MS chung. Chuẩn bị mẫu HDX-MS được thực hiện với hệ thống HDx tự động (LEAP Technologies, Morrisville, NC). Các cột và máy bơm là; protease, protease loại XIII (protease từ Aspergillus saitoi, loại XIII) /cột pepsin (w/w, 1:1; 2,1 x 30 mm) (NovaBioAssays Inc., Woburn, MA); bẫy, Cột trước ACQUITY UPLC BEH C18 VanGuard (2,1 x 5 mm) (Waters, Milford, MA), phân tích, Accucore C18 (2,1 x 100 mm) (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA); và bơm LC, VH-P10-A (Thermo Fisher Scientific). Bơm nạp (từ cột protease đến cột bẫy) được đặt ở 600 µL/phút với 99 % nước, 1 % acetonitril, 0,1 % axit formic. Bơm gradient (từ cột bẫy đến cột phân tích) được đặt từ 8 % đến 28 % axetonitril trong axit formic chứa nước 0,1 % trong 20 phút ở 100 µL/phút.

Thu nhận dữ liệu MS. Các phép phân tích khối phổ được thực hiện bằng máy khối phổ LTQ™ Orbitrap Fusion Lumos (Thermo Fisher Scientific) với nhiệt độ mao quản ở 275 °C, độ phân giải 150.000 và phạm vi khối lượng (m/z) 300 - 1.800.

Trích xuất dữ liệu HDX-MS. BioPharma Finder 3.0 (Thermo Fisher Scientific) đã được sử dụng để xác định peptit của các mẫu không đoteri hóa trước các thí nghiệm HDX. HDExaminer phiên bản 2.5 (Sierra Analytics, Modesto, CA) được sử dụng để trích xuất giá trị trọng tâm từ tệp dữ liệu thô MS cho các thí nghiệm HDX.

Phân tích dữ liệu HDX-MS. Dữ liệu HDX-MS trích xuất được phân tích thêm trong Excel. Tất cả các thời điểm trao đổi (ở pH 6,4 hoặc pH 8,4 ở 1,2 °C) được chuyển đổi thành các thời điểm tương đương ở pH 7,4 và 23 °C (ví dụ: 15 giây ở pH 6,4 ở 1,2 °C tương đương với 0,15 giây ở pH 7,4 ở 23 °C; Bảng 23).

Bảng 23. Điều kiện phản ứng HDX và thời gian trao đổi so với thời gian trao đổi được hiệu chỉnh theo pH 7,4 và 23 °C.

Thời gian được điều chỉnh theo pH 7,4, 23 °C (giây)	pH 6,4 1,2 °C (giây)	pH 8,4 1,2 °C (giây)
0,015	-----	-----
0,05	-----	-----
0,15	15	-----
0,5	50	-----
1,5	150	-----
5	500	-----
15	1.500	15
50	-----	50
150	-----	150
500	-----	500
1.500	-----	1.500

Kết quả. Ủ KLCB91, các kháng thể đặc hiệu đôi bao gồm CD3W245 là nhánh kháng CD3 được mô tả trong Ví dụ 5, với CD3ε tái tổ hợp (SỐ ID TRÌNH TỰ: 340) dẫn đến các mô hình bảo vệ tổng thể và mức độ bảo vệ khác nhau ở các đoạn đặc hiệu của kháng nguyên. KLCB91 và OKT3 đều là các đoạn không liền kề được bảo vệ (HÌNH 7) cho biết các epitope không giống hệt nhau về mặt cấu hình. Các đoạn được bảo vệ được ánh xạ vào cấu trúc tinh thể của CD3ε (PDB 1SY6) để hình dung các epitope liên kết trong không gian ba chiều.

Phù hợp với cấu trúc tinh thể của OKT3 liên kết với CD3ε (ID Uniprot P07766), epitope của OKT3 được tìm thấy bao gồm các peptit bao phủ các đơn phân nối qua 29-37, 79-84 và 87-89 của CD3ε (SỐ ID TRÌNH TỰ: 340 và HÌNH 7). CD3W245 liên kết với một epitope chồng lên một phần với OKT3 và bao gồm các đơn phân axit amin 29-37 (PQYPGSEIL, SỐ ID TRÌNH TỰ 341), 55-63 (GSDEDHLSL, SỐ ID TRÌNH TỰ:448), và 79-84 (PRGSKP, SỐ ID TRÌNH TỰ: 449) của CD3ε có SỐ ID TRÌNH TỰ: 340 (HÌNH 7).

Ví dụ 5: Tạo kháng thể hK2xCD3 đặc hiệu đôi

Vùng VH/VL của kháng thể kháng hK2 được tạo ra trong Ví dụ 1-3 và vùng VH/VL của kháng thể kháng CD3 trong Ví dụ 4 được kiến tạo thành định dạng đặc hiệu đôi và được biểu hiện là IgG1.

Kiến tạo scFv CD3 để tạo hK2/CD3 đặc hiệu đôi

Các vùng VH/VL CD3 được kiến tạo là scFv theo định hướng VH-Cầu nối-VL hoặc VL-cầu nối-VH bằng cách sử dụng cầu nối có SỐ ID TRÌNH TỰ: 7 (Bảng 1). Trình tự axit amin của phân tử kháng CD3 ở định dạng scFv được trình bày trong Bảng 26. Các phân tử scFv VH-Cầu nối-VL hoặc VL-cầu nối-VH liên kết với CD3 được kiến tạo tiếp thành định dạng scFv-bản lề-CH2-CH3 bao gồm đột biến làm câm Fc (L234A/L235A/D265S) và đột biến T350V/L351Y/F405A/Y407V được thiết kế để thúc đẩy quá trình dị đime hóa chọn lọc. Polypeptit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 109 được sử dụng làm bản lề-CH2-CH3 miền hằng định. Trình tự axit amin của phân tử kháng CD3 ở định dạng scFv-bản lề-CH2-CH3 (scFv-Fc) được thể hiện trong Bảng 27. ADN có SỐ ID TRÌNH TỰ: của các phân tử kháng CD3 ở định dạng scFv và định dạng scFv-bản lề-CH2-CH3 (scFv-Fc) được thể hiện trong Bảng 28.

SỐ ID TRÌNH TỰ: 109 (huIgG1_G1m(17)-bản lề-Fc_C220S_AAS_ZWA)
EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHE
DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFS
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

Bảng 26. Trình tự ScFv của các kháng thể kháng CD3 chọn lọc

Tên scFv	Từ viết tắt	Trình tự axit amin của scFv	SỐ ID TRÌNH TỰ:

scFv29	CD3W244_HL	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNM NWVRQAPGKGLEWVSSISTSSNYIYYADSVKGRF TFSRDNAKNSLDLQMSGLRAEDTAIYYCTRGWGP FDYWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSD IQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRARQSIGTAIHWYQ QKPGKAPKLLIYYASESISGVPSRFSGSGSGTDFTL TISSVQPEDFATYYCQQSGSWPYTFGQGTKLEIK	328
scFv30	CD3W244_LH	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRARQSIGTAIHWY QQKPGKAPKLLIYYASESISGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSVQPEDFATYYCQQSGSWPYTFGQGTKLEIK GGSEGKSSGSGSESKSTGGSEVQLVESGGGLVKPG GSLRLSCAASGFTFSRYNMNWVRQAPGKGLEWV SSISTSSNYIYYADSVKGRFTFSRDNAKNSLDLQMS GLRAEDTAIYYCTRGWGPFDYWGQGTLVTVSS	329
scFv31	CD3W245_HL	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNM NWVRQAPGKGLEWVSSISTSSNYIYYADSVKGRF TFSRDNAKNSLDLQMSGLRAEDTAIYYCTRGWGP FDYWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSD IQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRARQSIGTAIHWYQ QKPGKAPKLLIKYASESISGVPSRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYCQQSGSWPYTFGQGTKLEIK	330
scFv32	CD3W245_LH	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRARQSIGTAIHWY QQKPGKAPKLLIKYASESISGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSGSWPYTFGQGTKLEIK GGSEGKSSGSGSESKSTGGSEVQLVESGGGLVKPG GSLRLSCAASGFTFSRYNMNWVRQAPGKGLEWV SSISTSSNYIYYADSVKGRFTFSRDNAKNSLDLQMS GLRAEDTAIYYCTRGWGPFDYWGQGTLVTVSS	331
scFv33	CD3W246_HL	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNM NWVRQAPGKGLEWVSSISTSSNYIYYADSVKGRF TFSRDNAKNSLDLQMSGLRAEDTAIYYCTRGWGP FDYWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSD IQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRARQSIGTAIHWYQ QKPGKAPKLLIKYASESISGVPSRFSGSGSGTDFTL TISSVQPEDFATYYCQQSGSWPYTFGQGTKLEIK	332
scFv34	CD3W246_LH	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRARQSIGTAIHWY QQKPGKAPKLLIKYASESISGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSVQPEDFATYYCQQSGSWPYTFGQGTKLEIK GGSEGKSSGSGSESKSTGGSEVQLVESGGGLVKPG GSLRLSCAASGFTFSRYNMNWVRQAPGKGLEWV SSISTSSNYIYYADSVKGRFTFSRDNAKNSLDLQMS GLRAEDTAIYYCTRGWGPFDYWGQGTLVTVSS	333

scFv35	CD3W247_HL	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNM NWVRQAPGKGLEWVSSISTSSNYIYYADSVKGRF TFSRDNAKNSLDLQMSGLRAEDTAIYYCTRGWGP FDYWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSD IQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRARQSIGTAIHWYQ QKPGKAPKLLIYYASESISGVPSRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYCQQSGSWPYTFGQGTKLEIK	334
scFv36	CD3W247_LH	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRARQSIGTAIHWY QQKPGKAPKLLIYYASESISGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSGSWPYTFGQGTKLEIK GGSEGKSSGSGSESKSTGGSEVQLVESGGGLVKPG GSLRLSCAASGFTFSRYNMNWVRQAPGKGLEWV SSISTSSNYIYYADSVKGRFTFSRDNAKNSLDLQMS GLRAEDTAIYYCTRGWGPFDYWGQGTLVTVSS	335
scFv37	CD3W248_HL	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNM NWVRQAPGKGLEWVSSISTSSNYIYYADSVKGRF TFSRDNAKNSLDLQMSGLRAEDTAIYYCTRGWGP FDYWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSD ILLTQSPGILSVSPGERVSFSCRARQSIGTAIHWYQQ RTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLTIN SVESEDIADYYCQQSGSWPYTFGGGTKLEIK	336
scFv38	CD3W248_LH	DILLTQSPGILSVSPGERVSFSCRARQSIGTAIHWYQ QRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLTI NSVESEDIADYYCQQSGSWPYTFGGGTKLEIKGGS EGKSSGSGSESKSTGGSEVQLVESGGGLVKPGGSL RLSCAASGFTFSRYNMNWVRQAPGKGLEWVSSIS TSSNYIYYADSVKGRFTFSRDNAKNSLDLQMSGLR AEDTAIYYCTRGWGPFDYWGQGTLVTVSS	337

Bảng 27. SỐ ID TRÌNH TỰ và trình tự axit amin của kháng thể kháng CD3 scFv-Fc (scFv-bản lề CH2-CH3)

Tên scFv	Tên kháng thể	Trình tự axit amin scFv-Fc (scFv-bản lề CH2-CH3)	SỐ ID TRÌNH TỰ:

scFv29	CD3W244-HL-Fc	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNMN WVRQAPGKGLEWVSSISTSSNYIYYADSVKGRFTFS RDNAKNSLDLQMSGLRAEDTAIYYCTRGWGPFDY WGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSDIQMT QSPSSLSASVGDRVTITCRARQSIGTAIHWYQQKPGK APKLLIYYASESISGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSVQPE DFATYYCQQSGSWPYTFGQGTKLEIKEPKSSDKTHT CPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF ALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK	326
scFv30	CD3W244-LH-Fc	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRARQSIGTAIHWYQ QKPGKAPKLLIYYASESISGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSVQPEDFATYYCQQSGSWPYTFGQGTKLEIKGGSE GKSSGSGSESKSTGGSEVQLVESGGGLVKPGGSLRL SCAASGFTFSRYNMNWVRQAPGKGLEWVSSISTSSN YIYYADSVKGRFTFSRDNAKNSLDLQMSGLRAEDT AIYYCTRGWGPFDYWGQGTLVTVSSEPKSSDKTHT CPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF ALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK	327
scFv31	CD3W245-HL-Fc	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNMN WVRQAPGKGLEWVSSISTSSNYIYYADSVKGRFTFS RDNAKNSLDLQMSGLRAEDTAIYYCTRGWGPFDY WGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSDIQMT QSPSSLSASVGDRVTITCRARQSIGTAIHWYQQKPGK APKLLIKYASESISGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQSGSWPYTFGQGTKLEIKEPKSSDKTHT CPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF ALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK	375

scFv32	CD3W245-LH-Fc	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRARQSIGTAIHWYQ QKPGKAPKLLIKYASESISGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQSGSWPYTFGQGTKLEIKGGSE GKSSGSGSESKSTGGSEVQLVESGGGLVKPGGSLRL SCAASGFTFSRYNMNWVRQAPGKGLEWVSSISTSSN YIYYADSVKGRFTFSRDNAKNSLDLQMSGLRAEDT AIYYCTRGWGPFDYWGQGTLVTVSSEPKSSDKTHT CPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF ALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK	376
scFv33	CD3W246-HL-Fc	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNMN WVRQAPGKGLEWVSSISTSSNYIYYADSVKGRFTFS RDNAKNSLDLQMSGLRAEDTAIYYCTRGWGPFDY WGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSDIQMT QSPSSLSASVGDRVTITCRARQSIGTAIHWYQQKPGK APKLLIKYASESISGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSVQPE DFATYYCQQSGSWPYTFGQGTKLEIKEPKSSDKTHT CPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF ALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK	377
scFv34	CD3W246-LH-Fc	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRARQSIGTAIHWYQ QKPGKAPKLLIKYASESISGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSVQPEDFATYYCQQSGSWPYTFGQGTKLEIKGGSE GKSSGSGSESKSTGGSEVQLVESGGGLVKPGGSLRL SCAASGFTFSRYNMNWVRQAPGKGLEWVSSISTSSN YIYYADSVKGRFTFSRDNAKNSLDLQMSGLRAEDT AIYYCTRGWGPFDYWGQGTLVTVSSEPKSSDKTHT CPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF ALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK	453

scFv35	CD3W247-HL-Fc	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNMN WVRQAPGKGLEWVSSISTSSNYIYYADSVKGRFTFS RDNAKNSLDLQMSGLRAEDTAIYYCTRGWGPFDY WGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSDIQMT QSPSSLSASVGDRVTITCRARQSIGTAIHWYQQKPGK APKLLIYYASESISGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQSGSWPYTFGQGTKLEIKEPKSSDKTHT CPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF ALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK	379
scFv36	CD3W247-LH-Fc	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRARQSIGTAIHWYQ QKPGKAPKLLIYYASESISGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQSGSWPYTFGQGTKLEIKGGSE GKSSGSGSESKSTGGSEVQLVESGGGLVKPGGSLRL SCAASGFTFSRYNMNWVRQAPGKGLEWVSSISTSSN YIYYADSVKGRFTFSRDNAKNSLDLQMSGLRAEDT AIYYCTRGWGPFDYWGQGTLVTVSSEPKSSDKTHT CPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF ALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK	380
scFv37	CD3W248-HL-Fc	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNMN WVRQAPGKGLEWVSSISTSSNYIYYADSVKGRFTFS RDNAKNSLDLQMSGLRAEDTAIYYCTRGWGPFDY WGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSDILLT QSPGILSVSPGERVSFSCRARQSIGTAIHWYQQRTNG SPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLTINSVESE DIADYYCQQSGSWPYTFGGGTKLEIKEPKSSDKTHT CPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF ALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK	381

scFv38	CD3W248-LH-Fc	DILLTQSPGILSVSPGERVSFSCRARQSIGTAIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLTINSVESEDIADYYCQQSGSWPYTFGGGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNMNWVRQAPGKGLEWVSSISTSSNYIYYADSVKGRFTFSRDNAKNSLDLQMSGLRAEDTAIYYCTRGWGPFDYWGQGTLVTVSSEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	382

Bảng 28. SỐ ID TRÌNH TỰ ADN kháng thể kháng CD3 ở định dạng scFv và scFv-bản lề-CH2-CH3 (scFv-Fc)

Tên kháng thể	SỐ ID TRÌNH TỰ ADN scFv	SỐ ID TRÌNH TỰ ADN scFv-Fc
CD3W244_HL	384	394
CD3W244_LH	385	395
CD3W245_HL	386	396
CD3W245_LH	387	397
CD3W246_HL	388	398
CD3W246_LH	389	399
CD3W247_HL	390	400
CD3W247_LH	391	401
CD3W248_HL	392	402
CD3W248_LH	393	403

SỐ ID TRÌNH TỰ: 384 (scFv CD3W244_HL)

GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGTGGCGGTCTGGTGAAGCCAGGTGGCAG
CCTGCGCCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGTTTCACCTTCAGCCGCTACAACAT
GAACTGGGTGCGCCAAGCCCCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCAGCA
TCAGCACCAGCAGCAACTACATCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGC

TTCACCTTCAGCCGCGACAACGCCAAGAACAGCCTGGACCTGCAGATGAG
CGGTCTGCGCGCCGAGGACACCGCCATCTACTACTGCACCCGCGGTTGGG
GCCCATTCGACTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGCGGC
GGATCTGAGGGAAAGTCCAGCGGCTCCGGCAGCGAAAGCAAGTCCACCGG
CGGAAGCGACATCCAGATGACCCAGAGCCCAAGCAGCCTGAGCGCCAGCG
TCGGCGACCGCGTGACCATCACCTGTCGTGCCCGCCAGAGCATCGGCACC
GCCATCCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAGGCCCCAAAGCTGCTGAT
CTACTACGCCAGCGAGAGCATCAGCGGTGTGCCAAGCCGCTTCAGCGGCA
GCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCGTGCAGCCAGAG
GACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCGGCAGCTGGCCATACACCTTC
GGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATCAAG

SỐ ID TRÌNH TỰ: 385 (scFv CD3W244_LH)

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCAAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTCGGCGA
CCGCGTGACCATCACCTGTCGTGCCCGCCAGAGCATCGGCACCGCCATCCA
CTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAGGCCCCAAAGCTGCTGATCTACTACG
CCAGCGAGAGCATCAGCGGTGTGCCAAGCCGCTTCAGCGGCAGCGGCAGC
GGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCGTGCAGCCAGAGGACTTCGC
CACCTACTACTGCCAGCAGAGCGGCAGCTGGCCATACACCTTCGGCCAGG
GCACCAAGCTGGAGATCAAGGGCGGATCTGAGGGAAAGTCCAGCGGCTCC
GGCAGCGAAAGCAAGTCCACCGGCGGAAGCGAGGTGCAGCTGGTGGAGA
GCGGTGGCGGTCTGGTGAAGCCAGGTGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGTGCC
GCCAGCGGTTTCACCTTCAGCCGCTACAACATGAACTGGGTGCGCCAAGCC
CCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCAGCATCAGCACCAGCAGCAACTA
CATCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGCTTCACCTTCAGCCGCGACA
ACGCCAAGAACAGCCTGGACCTGCAGATGAGCGGTCTGCGCGCCGAGGAC
ACCGCCATCTACTACTGCACCCGCGGTTGGGGCCCATTCGACTACTGGGGC
CAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGC

SỐ ID TRÌNH TỰ: 386 (scFv CD3W245_HL)

GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGTGGCGGTCTGGTGAAGCCAGGTGGCAG
CCTGCGCCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGTTTCACCTTCAGCCGCTACAACAT

GAACTGGGTGCGCCAAGCCCCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCAGCA
TCAGCACCAGCAGCAACTACATCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGC
TTCACCTTCAGCCGCGACAACGCCAAGAACAGCCTGGACCTGCAGATGAG
CGGTCTGCGCGCCGAGGACACCGCCATCTACTACTGCACCCGCGGTTGGG
GCCCATTCGACTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGCGGC
GGATCTGAGGGAAAGTCCAGCGGCTCCGGCAGCGAAAGCAAGTCCACCGG
CGGAAGCGACATCCAGATGACCCAGAGCCCAAGCAGCCTGAGCGCCAGCG
TCGGCGACCGCGTGACCATCACCTGTCGTGCCCGCCAGAGCATCGGCACC
GCCATCCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAGGCCCCAAAGCTGCTGAT
CAAGTACGCCAGCGAGAGCATCAGCGGTGTGCCAAGCCGCTTCAGCGGCA
GCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCAGAG
GACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCGGCAGCTGGCCATACACCTTC
GGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATCAAG

SỐ ID TRÌNH TỰ: 387 (scFv CD3W245_LH)

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCAAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTCGGCGA
CCGCGTGACCATCACCTGTCGTGCCCGCCAGAGCATCGGCACCGCCATCCA
CTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAGGCCCCAAAGCTGCTGATCAAGTACG
CCAGCGAGAGCATCAGCGGTGTGCCAAGCCGCTTCAGCGGCAGCGGCAGC
GGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCAGAGGACTTCGC
CACCTACTACTGCCAGCAGAGCGGCAGCTGGCCATACACCTTCGGCCAGG
GCACCAAGCTGGAGATCAAGGGCGGATCTGAGGGAAAGTCCAGCGGCTCC
GGCAGCGAAAGCAAGTCCACCGGCGGAAGCGAGGTGCAGCTGGTGGAGA
GCGGTGGCGGTCTGGTGAAGCCAGGTGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGTGCC
GCCAGCGGTTTCACCTTCAGCCGCTACAACATGAACTGGGTGCGCCAAGCC
CCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCAGCATCAGCACCAGCAGCAACTA
CATCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGCTTCACCTTCAGCCGCGACA
ACGCCAAGAACAGCCTGGACCTGCAGATGAGCGGTCTGCGCGCCGAGGAC
ACCGCCATCTACTACTGCACCCGCGGTTGGGGCCCATTCGACTACTGGGGC
CAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGC

SỐ ID TRÌNH TỰ: 388 (scFv CD3W246_HL)

GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGTGGCGGTCTGGTGAAGCCAGGTGGCAG
CCTGCGCCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGTTTCACCTTCAGCCGCTACAACAT
GAACTGGGTGCGCCAAGCCCCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCAGCA
TCAGCACCAGCAGCAACTACATCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGC
TTCACCTTCAGCCGCGACAACGCCAAGAACAGCCTGGACCTGCAGATGAG
CGGTCTGCGCGCCGAGGACACCGCCATCTACTACTGCACCCGCGGTTGGG
GCCCATTCGACTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGCGGC
GGATCTGAGGGAAAGTCCAGCGGCTCCGGCAGCGAAAGCAAGTCCACCGG
CGGAAGCGACATCCAGATGACCCAGAGCCCAAGCAGCCTGAGCGCCAGCG
TCGGCGACCGCGTGACCATCACCTGTCGTGCCCGCCAGAGCATCGGCACC
GCCATCCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAGGCCCCAAAGCTGCTGAT
CAAGTACGCCAGCGAGAGCATCAGCGGTGTGCCAAGCCGCTTCAGCGGCA
GCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCGTGCAGCCAGAG
GACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCGGCAGCTGGCCATACACCTTC
GGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATCAAG

SỐ ID TRÌNH TỰ: 389 (scFv CD3W246_LH)

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCAAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTCGGCGA
CCGCGTGACCATCACCTGTCGTGCCCGCCAGAGCATCGGCACCGCCATCCA
CTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAGGCCCCAAAGCTGCTGATCAAGTACG
CCAGCGAGAGCATCAGCGGTGTGCCAAGCCGCTTCAGCGGCAGCGGCAGC
GGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCGTGCAGCCAGAGGACTTCGC
CACCTACTACTGCCAGCAGAGCGGCAGCTGGCCATACACCTTCGGCCAGG
GCACCAAGCTGGAGATCAAGGGCGGATCTGAGGGAAAGTCCAGCGGCTCC
GGCAGCGAAAGCAAGTCCACCGGCGGAAGCGAGGTGCAGCTGGTGGAGA
GCGGTGGCGGTCTGGTGAAGCCAGGTGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGTGCC
GCCAGCGGTTTCACCTTCAGCCGCTACAACATGAACTGGGTGCGCCAAGCC
CCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCAGCATCAGCACCAGCAGCAACTA
CATCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGCTTCACCTTCAGCCGCGACA
ACGCCAAGAACAGCCTGGACCTGCAGATGAGCGGTCTGCGCGCCGAGGAC
ACCGCCATCTACTACTGCACCCGCGGTTGGGGCCCATTCGACTACTGGGGC
CAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGC

SỐ ID TRÌNH TỰ: 390 (scFv CD3W247_HL)

GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGTGGCGGTCTGGTGAAGCCAGGTGGCAG
CCTGCGCCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGTTTCACCTTCAGCCGCTACAACAT
GAACTGGGTGCGCCAAGCCCCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCAGCA
TCAGCACCAGCAGCAACTACATCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGC
TTCACCTTCAGCCGCGACAACGCCAAGAACAGCCTGGACCTGCAGATGAG
CGGTCTGCGCGCCGAGGACACCGCCATCTACTACTGCACCCGCGGTTGGG
GCCCATTCGACTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGCGGC
GGATCTGAGGGAAAGTCCAGCGGCTCCGGCAGCGAAAGCAAGTCCACCGG
CGGAAGCGACATCCAGATGACCCAGAGCCCAAGCAGCCTGAGCGCCAGCG
TCGGCGACCGCGTGACCATCACCTGTCGTGCCCGCCAGAGCATCGGCACC
GCCATCCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAGGCCCCAAAGCTGCTGAT
CTACTACGCCAGCGAGAGCATCAGCGGTGTGCCAAGCCGCTTCAGCGGCA
GCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCAGAG
GACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCGGCAGCTGGCCATACACCTTC
GGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATCAAG

SỐ ID TRÌNH TỰ: 391 (scFv CD3W247_LH)

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCAAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTCGGCGA
CCGCGTGACCATCACCTGTCGTGCCCGCCAGAGCATCGGCACCGCCATCCA
CTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAGGCCCCAAAGCTGCTGATCTACTACG
CCAGCGAGAGCATCAGCGGTGTGCCAAGCCGCTTCAGCGGCAGCGGCAGC
GGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCAGAGGACTTCGC
CACCTACTACTGCCAGCAGAGCGGCAGCTGGCCATACACCTTCGGCCAGG
GCACCAAGCTGGAGATCAAGGGCGGATCTGAGGGAAAGTCCAGCGGCTCC
GGCAGCGAAAGCAAGTCCACCGGCGGAAGCGAGGTGCAGCTGGTGGAGA
GCGGTGGCGGTCTGGTGAAGCCAGGTGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGTGCC
GCCAGCGGTTTCACCTTCAGCCGCTACAACATGAACTGGGTGCGCCAAGCC
CCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCAGCATCAGCACCAGCAGCAACTA
CATCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGCTTCACCTTCAGCCGCGACA
ACGCCAAGAACAGCCTGGACCTGCAGATGAGCGGTCTGCGCGCCGAGGAC

ACCGCCATCTACTACTGCACCCGCGGTTGGGGCCCATTCGACTACTGGGGC
CAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGC

SỐ ID TRÌNH TỰ: 392 (scFv CD3W248_HL)

GAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTC
CCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATATAACAT
GAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCA
TTAGTACTAGTAGTAATTACATATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGAT
TCACCTTCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGGATCTGCAAATGAGC
GGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTATTTATTACTGTACGAGAGGCTGGGG
GCCTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGCGG
ATCTGAGGGAAAGTCCAGCGGCTCCGGCAGCGAAAGCAAGTCCACCGGCG
GAAGCGACATCTTGCTGACTCAGTCTCCAGGCATCCTGTCTGTGAGTCCAG
GAGAAAGAGTCAGTTTCTCCTGCAGGGCCAGACAGAGCATTGGCACAGCC
ATACACTGGTATCAGCAAAGAACAAATGGTTCTCCAAGGCTTCTCATAAAG
TATGCTTCTGAGTCTATCTCTGGGATCCCTTCCAGGTTTAGCGGCAGTGGAT
CAGGGACAGATTTTACTCTTACCATCAACAGTGTGGAGTCTGAAGATATTG
CAGATTATTACTGTCAACAAAGTGGGAGCTGGCCGTACACGTTCGGAGGG
GGGACCAAGCTGGAAATAAAA

SỐ ID TRÌNH TỰ: 393 (scFv CD3W248_LH)

GACATCTTGCTGACTCAGTCTCCAGGCATCCTGTCTGTGAGTCCAGGAGAA
AGAGTCAGTTTCTCCTGCAGGGCCAGACAGAGCATTGGCACAGCCATACA
CTGGTATCAGCAAAGAACAAATGGTTCTCCAAGGCTTCTCATAAAGTATGC
TTCTGAGTCTATCTCTGGGATCCCTTCCAGGTTTAGCGGCAGTGGATCAGG
GACAGATTTTACTCTTACCATCAACAGTGTGGAGTCTGAAGATATTGCAGA
TTATTACTGTCAACAAAGTGGGAGCTGGCCGTACACGTTCGGAGGGGGGA
CCAAGCTGGAAATAAAAGGCGGATCTGAGGGAAAGTCCAGCGGCTCCGGC
AGCGAAAGCAAGTCCACCGGCGGAAGCGAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGG
GGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTC
TGGATTCACCTTCAGTAGATATAACATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGG
GAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTACTAGTAGTAATTACATATA

CTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTCACCTTCTCCAGAGACAACGCCA
AGAACTCACTGGATCTGCAAATGAGCGGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCT
ATTTATTACTGTACGAGAGGCTGGGGGCCTTTTGACTACTGGGGCCAGGGA
ACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

SỐ ID TRÌNH TỰ: 394 (CD3W244_HL-scFv-Fc)

GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGTGGCGGTCTGGTGAAGCCAGGTGGCAG
CCTGCGCCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGTTTCACCTTCAGCCGCTACAACAT
GAACTGGGTGCGCCAAGCCCCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCAGCA
TCAGCACCAGCAGCAACTACATCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGC
TTCACCTTCAGCCGCGACAACGCCAAGAACAGCCTGGACCTGCAGATGAG
CGGTCTGCGCGCCGAGGACACCGCCATCTACTACTGCACCCGCGGTTGGG
GCCCATTCGACTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGCGGC
GGATCTGAGGGAAAGTCCAGCGGCTCCGGCAGCGAAAGCAAGTCCACCGG
CGGAAGCGACATCCAGATGACCCAGAGCCCAAGCAGCCTGAGCGCCAGCG
TCGGCGACCGCGTGACCATCACCTGTCGTGCCCGCCAGAGCATCGGCACC
GCCATCCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAGGCCCCAAAGCTGCTGAT
CTACTACGCCAGCGAGAGCATCAGCGGTGTGCCAAGCCGCTTCAGCGGCA
GCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCGTGCAGCCAGAG
GACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCGGCAGCTGGCCATACACCTTC
GGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATCAAGGAGCCCAAATCTAGCGACAAAA
CTCACACATGTCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCAGGGGGACCGTCA
GTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACC
CCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGAGCGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGT
CAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA
AGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTC
ACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGT
CTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCA
AAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACGTGTACCCCCCATCCCGGGAG
GAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTA
TCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACA
ACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCGCCCTCG

TGAGCAAGCTCACCGTGGACAAGTCTAGATGGCAGCAGGGGAACGTCTTC
TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAG
CCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

SỐ ID TRÌNH TỰ: 395 (CD3W244_LH-scFv-Fc)

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCAAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTCGGCGA
CCGCGTGACCATCACCTGTCGTGCCCGCCAGAGCATCGGCACCGCCATCCA
CTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAGGCCCCAAAGCTGCTGATCTACTACG
CCAGCGAGAGCATCAGCGGTGTGCCAAGCCGCTTCAGCGGCAGCGGCAGC
GGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCGTGCAGCCAGAGGACTTCGC
CACCTACTACTGCCAGCAGAGCGGCAGCTGGCCATACACCTTCGGCCAGG
GCACCAAGCTGGAGATCAAGGGCGGATCTGAGGGAAAGTCCAGCGGCTCC
GGCAGCGAAAGCAAGTCCACCGGCGGAAGCGAGGTGCAGCTGGTGGAGA
GCGGTGGCGGTCTGGTGAAGCCAGGTGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGTGCC
GCCAGCGGTTTCACCTTCAGCCGCTACAACATGAACTGGGTGCGCCAAGCC
CCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCAGCATCAGCACCAGCAGCAACTA
CATCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGCTTCACCTTCAGCCGCGACA
ACGCCAAGAACAGCCTGGACCTGCAGATGAGCGGTCTGCGCGCCGAGGAC
ACCGCCATCTACTACTGCACCCGCGGTTGGGGCCCATTCGACTACTGGGGC
CAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGCGAGCCCAAATCTAGCGACAAAAC
TCACACATGTCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCAGGGGGACCGTCAG
TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCC
CTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGAGCGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTC
AAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA
GCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCA
CCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTC
TCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAA
AGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACGTGTACCCCCCATCCCGGGAGG
AGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT
CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACA
ACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCGCCCTCG
TGAGCAAGCTCACCGTGGACAAGTCTAGATGGCAGCAGGGGAACGTCTTC

TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAG
CCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

SỐ ID TRÌNH TỰ: 396 (CD3W245_HL-scFv-Fc)

GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGTGGCGGTCTGGTGAAGCCAGGTGGCAG
CCTGCGCCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGTTTCACCTTCAGCCGCTACAACAT
GAACTGGGTGCGCCAAGCCCCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCAGCA
TCAGCACCAGCAGCAACTACATCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGC
TTCACCTTCAGCCGCGACAACGCCAAGAACAGCCTGGACCTGCAGATGAG
CGGTCTGCGCGCCGAGGACACCGCCATCTACTACTGCACCCGCGGTTGGG
GCCCATTCGACTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGCGGC
GGATCTGAGGGAAAGTCCAGCGGCTCCGGCAGCGAAAGCAAGTCCACCGG
CGGAAGCGACATCCAGATGACCCAGAGCCCAAGCAGCCTGAGCGCCAGCG
TCGGCGACCGCGTGACCATCACCTGTCGTGCCCGCCAGAGCATCGGCACC
GCCATCCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAGGCCCCAAAGCTGCTGAT
CAAGTACGCCAGCGAGAGCATCAGCGGTGTGCCAAGCCGCTTCAGCGGCA
GCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCAGAG
GACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCGGCAGCTGGCCATACACCTTC
GGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATCAAGGAGCCCAAATCTAGCGACAAAA
CTCACACATGTCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCAGGGGGACCGTCA
GTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACC
CCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGAGCGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGT
CAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA
AGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTC
ACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGT
CTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCA
AAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACGTGTACCCCCCATCCCGGGAG
GAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTA
TCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACA
ACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCGCCCTCG
TGAGCAAGCTCACCGTGGACAAGTCTAGATGGCAGCAGGGGAACGTCTTC

TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAG
CCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

SỐ ID TRÌNH TỰ: 397 (CD3W245_LH-scFv-Fc)

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCAAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTCGGCGA
CCGCGTGACCATCACCTGTCGTGCCCGCCAGAGCATCGGCACCGCCATCCA
CTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAGGCCCCAAAGCTGCTGATCAAGTACG
CCAGCGAGAGCATCAGCGGTGTGCCAAGCCGCTTCAGCGGCAGCGGCAGC
GGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCAGAGGACTTCGC
CACCTACTACTGCCAGCAGAGCGGCAGCTGGCCATACACCTTCGGCCAGG
GCACCAAGCTGGAGATCAAGGGCGGATCTGAGGGAAAGTCCAGCGGCTCC
GGCAGCGAAAGCAAGTCCACCGGCGGAAGCGAGGTGCAGCTGGTGGAGA
GCGGTGGCGGTCTGGTGAAGCCAGGTGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGTGCC
GCCAGCGGTTTCACCTTCAGCCGCTACAACATGAACTGGGTGCGCCAAGCC
CCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCAGCATCAGCACCAGCAGCAACTA
CATCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGCTTCACCTTCAGCCGCGACA
ACGCCAAGAACAGCCTGGACCTGCAGATGAGCGGTCTGCGCGCCGAGGAC
ACCGCCATCTACTACTGCACCCGCGGTTGGGGCCCATTCGACTACTGGGGC
CAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGCGAGCCCAAATCTAGCGACAAAAC
TCACACATGTCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCAGGGGGACCGTCAG
TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCC
CTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGAGCGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTC
AAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA
GCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCA
CCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTC
TCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAA
AGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACGTGTACCCCCCATCCCGGGAGG
AGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT
CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACA
ACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCGCCCTCG
TGAGCAAGCTCACCGTGGACAAGTCTAGATGGCAGCAGGGGAACGTCTTC

TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAG
CCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

SỐ ID TRÌNH TỰ: 398 (CD3W246_HL-scFv-Fc)

GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGTGGCGGTCTGGTGAAGCCAGGTGGCAG
CCTGCGCCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGTTTCACCTTCAGCCGCTACAACAT
GAACTGGGTGCGCCAAGCCCCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCAGCA
TCAGCACCAGCAGCAACTACATCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGC
TTCACCTTCAGCCGCGACAACGCCAAGAACAGCCTGGACCTGCAGATGAG
CGGTCTGCGCGCCGAGGACACCGCCATCTACTACTGCACCCGCGGTTGGG
GCCCATTCGACTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGCGGC
GGATCTGAGGGAAAGTCCAGCGGCTCCGGCAGCGAAAGCAAGTCCACCGG
CGGAAGCGACATCCAGATGACCCAGAGCCCAAGCAGCCTGAGCGCCAGCG
TCGGCGACCGCGTGACCATCACCTGTCGTGCCCGCCAGAGCATCGGCACC
GCCATCCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAGGCCCCAAAGCTGCTGAT
CAAGTACGCCAGCGAGAGCATCAGCGGTGTGCCAAGCCGCTTCAGCGGCA
GCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCGTGCAGCCAGAG
GACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCGGCAGCTGGCCATACACCTTC
GGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATCAAGGAGCCCAAATCTAGCGACAAAA
CTCACACATGTCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCAGGGGGACCGTCA
GTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACC
CCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGAGCGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGT
CAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA
AGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTC
ACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGT
CTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCA
AAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACGTGTACCCCCCATCCCGGGAG
GAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTA
TCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACA
ACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCGCCCTCG
TGAGCAAGCTCACCGTGGACAAGTCTAGATGGCAGCAGGGGAACGTCTTC

TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAG
CCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

SỐ ID TRÌNH TỰ: 399 (CD3W246_LH-scFv-Fc)

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCAAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTCGGCGA
CCGCGTGACCATCACCTGTCGTGCCCGCCAGAGCATCGGCACCGCCATCCA
CTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAGGCCCCAAAGCTGCTGATCAAGTACG
CCAGCGAGAGCATCAGCGGTGTGCCAAGCCGCTTCAGCGGCAGCGGCAGC
GGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCGTGCAGCCAGAGGACTTCGC
CACCTACTACTGCCAGCAGAGCGGCAGCTGGCCATACACCTTCGGCCAGG
GCACCAAGCTGGAGATCAAGGGCGGATCTGAGGGAAAGTCCAGCGGCTCC
GGCAGCGAAAGCAAGTCCACCGGCGGAAGCGAGGTGCAGCTGGTGGAGA
GCGGTGGCGGTCTGGTGAAGCCAGGTGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGTGCC
GCCAGCGGTTTCACCTTCAGCCGCTACAACATGAACTGGGTGCGCCAAGCC
CCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCAGCATCAGCACCAGCAGCAACTA
CATCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGCTTCACCTTCAGCCGCGACA
ACGCCAAGAACAGCCTGGACCTGCAGATGAGCGGTCTGCGCGCCGAGGAC
ACCGCCATCTACTACTGCACCCGCGGTTGGGGCCCATTCGACTACTGGGGC
CAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGCGAGCCCAAATCTAGCGACAAAAC
TCACACATGTCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCAGGGGGACCGTCAG
TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCC
CTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGAGCGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTC
AAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA
GCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCA
CCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTC
TCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAA
AGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACGTGTACCCCCCATCCCGGGAGG
AGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT
CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACA
ACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCGCCCTCG
TGAGCAAGCTCACCGTGGACAAGTCTAGATGGCAGCAGGGGAACGTCTTC

TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAG
CCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

SỐ ID TRÌNH TỰ: 400 (CD3W247_HL-scFv-Fc)

GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGTGGCGGTCTGGTGAAGCCAGGTGGCAG
CCTGCGCCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGTTTCACCTTCAGCCGCTACAACAT
GAACTGGGTGCGCCAAGCCCCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCAGCA
TCAGCACCAGCAGCAACTACATCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGC
TTCACCTTCAGCCGCGACAACGCCAAGAACAGCCTGGACCTGCAGATGAG
CGGTCTGCGCGCCGAGGACACCGCCATCTACTACTGCACCCGCGGTTGGG
GCCCATTCGACTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGCGGC
GGATCTGAGGGAAAGTCCAGCGGCTCCGGCAGCGAAAGCAAGTCCACCGG
CGGAAGCGACATCCAGATGACCCAGAGCCCAAGCAGCCTGAGCGCCAGCG
TCGGCGACCGCGTGACCATCACCTGTCGTGCCCGCCAGAGCATCGGCACC
GCCATCCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAGGCCCCAAAGCTGCTGAT
CTACTACGCCAGCGAGAGCATCAGCGGTGTGCCAAGCCGCTTCAGCGGCA
GCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCAGAG
GACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCGGCAGCTGGCCATACACCTTC
GGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATCAAGGAGCCCAAATCTAGCGACAAAA
CTCACACATGTCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCAGGGGGACCGTCA
GTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACC
CCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGAGCGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGT
CAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA
AGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTC
ACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGT
CTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCA
AAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACGTGTACCCCCCATCCCGGGAG
GAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTA
TCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACA
ACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCGCCCTCG
TGAGCAAGCTCACCGTGGACAAGTCTAGATGGCAGCAGGGGAACGTCTTC

TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAG
CCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

SỐ ID TRÌNH TỰ: 401 (CD3W247_LH-scFv-Fc)

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCAAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTCGGCGA
CCGCGTGACCATCACCTGTCGTGCCCGCCAGAGCATCGGCACCGCCATCCA
CTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAGGCCCCAAAGCTGCTGATCTACTACG
CCAGCGAGAGCATCAGCGGTGTGCCAAGCCGCTTCAGCGGCAGCGGCAGC
GGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCAGAGGACTTCGC
CACCTACTACTGCCAGCAGAGCGGCAGCTGGCCATACACCTTCGGCCAGG
GCACCAAGCTGGAGATCAAGGGCGGATCTGAGGGAAAGTCCAGCGGCTCC
GGCAGCGAAAGCAAGTCCACCGGCGGAAGCGAGGTGCAGCTGGTGGAGA
GCGGTGGCGGTCTGGTGAAGCCAGGTGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGTGCC
GCCAGCGGTTTCACCTTCAGCCGCTACAACATGAACTGGGTGCGCCAAGCC
CCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCAGCATCAGCACCAGCAGCAACTA
CATCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGCTTCACCTTCAGCCGCGACA
ACGCCAAGAACAGCCTGGACCTGCAGATGAGCGGTCTGCGCGCCGAGGAC
ACCGCCATCTACTACTGCACCCGCGGTTGGGGCCCATTCGACTACTGGGGC
CAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGCGAGCCCAAATCTAGCGACAAAAC
TCACACATGTCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCAGGGGGACCGTCAG
TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCC
CTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGAGCGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTC
AAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA
GCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCA
CCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTC
TCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAA
AGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACGTGTACCCCCCATCCCGGGAGG
AGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT
CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACA
ACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCGCCCTCG
TGAGCAAGCTCACCGTGGACAAGTCTAGATGGCAGCAGGGGAACGTCTTC

TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAG
CCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

SỐ ID TRÌNH TỰ: 402 (CD3W248_HL-scFv-Fc)

GAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTC
CCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATATAACAT
GAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCA
TTAGTACTAGTAGTAATTACATATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGAT
TCACCTTCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGGATCTGCAAATGAGC
GGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTATTTATTACTGTACGAGAGGCTGGGG
GCCTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGCGG
ATCTGAGGGAAAGTCCAGCGGCTCCGGCAGCGAAAGCAAGTCCACCGGCG
GAAGCGACATCTTGCTGACTCAGTCTCCAGGCATCCTGTCTGTGAGTCCAG
GAGAAAGAGTCAGTTTCTCCTGCAGGGCCAGACAGAGCATTGGCACAGCC
ATACACTGGTATCAGCAAAGAACAAATGGTTCTCCAAGGCTTCTCATAAAG
TATGCTTCTGAGTCTATCTCTGGGATCCCTTCCAGGTTTAGCGGCAGTGGAT
CAGGGACAGATTTTACTCTTACCATCAACAGTGTGGAGTCTGAAGATATTG
CAGATTATTACTGTCAACAAAGTGGGAGCTGGCCGTACACGTTCGGAGGG
GGGACCAAGCTGGAAATAAAAGAGCCCAAATCTAGCGACAAAACTCACAC
ATGTCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCAGGGGGACCGTCAGTCTTCCT
CTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGT
CACATGCGTGGTGGTGAGCGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCA
ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGG
GAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT
GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACA
AAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAG
CCCCGAGAACCACAGGTGTACGTGTACCCCCCATCCCGGGAGGAGATGAC
CAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCG
ACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA
GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCGCCCTCGTGAGCAA
GCTCACCGTGGACAAGTCTAGATGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTC

CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCT
GTCTCCGGGTAAA

SỐ ID TRÌNH TỰ: 403 (CD3W248_LH-scFv-Fc)

GACATCTTGCTGACTCAGTCTCCAGGCATCCTGTCTGTGAGTCCAGGAGAA
AGAGTCAGTTTCTCCTGCAGGGCCAGACAGAGCATTGGCACAGCCATACA
CTGGTATCAGCAAAGAACAAATGGTTCTCCAAGGCTTCTCATAAAGTATGC
TTCTGAGTCTATCTCTGGGATCCCTTCCAGGTTTAGCGGCAGTGGATCAGG
GACAGATTTTACTCTTACCATCAACAGTGTGGAGTCTGAAGATATTGCAGA
TTATTACTGTCAACAAAGTGGGAGCTGGCCGTACACGTTCGGAGGGGGGA
CCAAGCTGGAAATAAAAGGCGGATCTGAGGGAAAGTCCAGCGGCTCCGGC
AGCGAAAGCAAGTCCACCGGCGGAAGCGAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGG
GGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTC
TGGATTCACCTTCAGTAGATATAACATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGG
GAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTACTAGTAGTAATTACATATA
CTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTCACCTTCTCCAGAGACAACGCCA
AGAACTCACTGGATCTGCAAATGAGCGGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCT
ATTTATTACTGTACGAGAGGCTGGGGGCCTTTTGACTACTGGGGCCAGGGA
ACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGAGCCCAAATCTAGCGACAAAACTCACACA
TGTCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCAGGGGGACCGTCAGTCTTCCTC
TTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC
ACATGCGTGGTGGTGAGCGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA
CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGG
AGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTG
CACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAA
AGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC
CCCGAGAACCACAGGTGTACGTGTACCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACC
AAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGA
CATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAG
ACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCGCCCTCGTGAGCAAG
CTCACCGTGGACAAGTCTAGATGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCC

GTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCT
GTCTCCGGGTAAA

Kiến tạo Fab CD3 để tạo hK2/CD3 đặc hiệu đôi

Các vùng VH và VL đặc hiệu với CD3 được kiến tạo ở định dạng VH-CH1-bản lề-CH2-CH3 và VL-CL tương ứng và được biểu hiện là IgG1. Polypeptit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 158 bao gồm đột biến làm câm Fc L234A/L235A/D265S và đột biến CH3 T350V/L351Y/F405A/Y407V được thiết kế để thúc đẩy quá trình dị đime hóa chọn lọc được sử dụng để tạo ra VH-CH1-bản lề-CH2-CH3 đặc hiệu với CD3 (Bảng 29)

SỐ ID TRÌNH TỰ: 158 (huIgG1_G1m(17)_AAS_ZWA)

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT
HTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA
LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH
NHYTQKSLSLSPGK

Polypeptit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 309 hoặc 447 được sử dụng để tạo VL-CL đặc hiệu với CD3 (Bảng 30)

SỐ ID TRÌNH TỰ: 309 (chuỗi nhẹ kappa của người)

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG
EC

SỐ ID TRÌNH TỰ: 447 (chuỗi nhẹ lambda của người)

GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGV
ETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

SỐ ID TRÌNH TỰ: của trình tự ADN của phân tử kháng CD3 ở định dạng VH-CH1-bản lề-CH2-CH3 và Vl-CL được thể hiện trong Bảng 31.

Bảng 29. VH-CH1-bản lề-CH2-CH3. trình tự axit amin chuỗi nặng của các kháng thể kháng CD3 chọn lọc

Protein HC	SỐ ID TRÌNH TỰ:	Trình tự axit amin của HC
CD3W244 HC, CD3W245 HC, CD3W246 HC, CD3W247 HC, CD3W248 HC,	264	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNMNWVRQA PGKGLEWVSSISTSSNYIYYADSVKGRFTFSRDNAKNSLDLQ MSGLRAEDTAIYYCTRGWGPFDYWGQGTLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALVSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
CD3B376 HC	359	QVQLQQSGPRLVRPSQTLSLTCAISGDSVFNNNAAWSWIRQ SPSRGLEWLGRTYYRSKWLYDYAVSVKSRITVNPDTSRNQF TLQLNSVTPEDTALYYCARGYSSSFDYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALVS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

Bảng 30. Trình tự axit amin chuỗi nhẹ VL-CL của các kháng thể kháng CD3 chọn lọc

Protein HC	SỐ ID TRÌNH TỰ:	Trình tự axit amin của LC
CD3W244 LC	266	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRARQSIGTAIHWYQQKPGK APKLLIYYASESISGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSVQPEDFATY YCQQSGSWPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC

CD3W245 LC	267	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRARQSIGTAIHWYQQKPGK APKLLIKYASESISGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQSGSWPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
CD3W246 LC	268	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRARQSIGTAIHWYQQKPGK APKLLIKYASESISGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSVQPEDFATY YCQQSGSWPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
CD3W247 LC	269	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRARQSIGTAIHWYQQKPGK APKLLIYYASESISGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQSGSWPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
CD3W248 LC	270	DILLTQSPGILSVSPGERVSFSCRARQSIGTAIHWYQQRTNGSP RLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLTINSVESEDIADYYCQ QSGSWPYTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
CD3B376 LC	272	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSNIGTYKFVSWYQQHPD KAPKVLLYEVSKRPSGVSSRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDQA DYHCVSYAGSGTLLFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSK QSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVA PTECS

Bảng 31. SỐ ID TRÌNH TỰ cADN của các kháng thể kháng CD3 HC ở định dạng VH-CH1-bản lề-CH2-CH3 (HC) và LC ở định dạng VL-CL (LC).

Kháng thể	SỐ ID TRÌNH TỰ ADN của HC:	SỐ ID TRÌNH TỰ ADN của LC:
CD3W244	471	311
CD3W245	471	452
CD3W246	471	313
CD3W247	471	314
CD3W248	471	315
CD3B376	471	317

SỐ ID TRÌNH TỰ: 471 (cADN HC CD3W244, CDRW245, CD3W246, CD3W247, CD3W248)

GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGTGGCGGTCTGGTGAAGCCAGGTGGCAG
CCTGCGCCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGTTTCACCTTCAGCCGCTACAACAT
GAACTGGGTGCGCCAAGCCCCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCAGCA
TCAGCACCAGCAGCAACTACATCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGC
TTCACCTTCAGCCGCGACAACGCCAAGAACAGCCTGGACCTGCAGATGAG
CGGTCTGCGCGCCGAGGACACCGCCATCTACTACTGCACCCGCGGTTGGG
GCCCATTCGACTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGCGCC
TCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACC
TCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGA
ACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACA
CCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGG
TGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGA
ATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCT
TGTGACAAAACTCACACATGTCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCAGG
GGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGAT
CTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGAGCGTGAGCCACGAAG
ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAAT
GCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGT
CAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACA
AGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATC
TCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACGTGTACCCCCC
ATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCA
AAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAG
CCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTC
CTTCGCCCTCGTGAGCAAGCTCACCGTGGACAAGTCTAGATGGCAGCAGG
GGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACA
CGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

SỐ ID TRÌNH TỰ: 311 (cADN LC CD3W244)

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCAAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTCGGCGA
CCGCGTGACCATCACCTGTCGTGCCCGCCAGAGCATCGGCACCGCCATCCA
CTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAGGCCCCAAAGCTGCTGATCTACTACG
CCAGCGAGAGCATCAGCGGTGTGCCAAGCCGCTTCAGCGGCAGCGGCAGC
GGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCGTGCAGCCAGAGGACTTCGC
CACCTACTACTGCCAGCAGAGCGGCAGCTGGCCATACACCTTCGGCCAGG
GCACCAAGCTGGAGATCAAGCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCT
TCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCC
TGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGAT
AACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAG
CAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAG
ACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTG
AGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

SỐ ID TRÌNH TỰ: 452 (cADN LC CD3W245)

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCAAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTCGGCGA
CCGCGTGACCATCACCTGTCGTGCCCGCCAGAGCATCGGCACCGCCATCCA
CTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAGGCCCCAAAGCTGCTGATCAAGTACG
CCAGCGAGAGCATCAGCGGTGTGCCAAGCCGCTTCAGCGGCAGCGGCAGC
GGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCAGAGGACTTCGC
CACCTACTACTGCCAGCAGAGCGGCAGCTGGCCATACACCTTCGGCCAGG
GCACCAAGCTGGAGATCAAGCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCT
TCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCC
TGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGAT
AACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAG
CAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAG
ACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTG
AGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

SỐ ID TRÌNH TỰ: 313 (cADN LC CD3W246)

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCAAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTCGGCGA
CCGCGTGACCATCACCTGTCGTGCCCGCCAGAGCATCGGCACCGCCATCCA

CTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAGGCCCCAAAGCTGCTGATCAAGTACG
CCAGCGAGAGCATCAGCGGTGTGCCAAGCCGCTTCAGCGGCAGCGGCAGC
GGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCGTGCAGCCAGAGGACTTCGC
CACCTACTACTGCCAGCAGAGCGGCAGCTGGCCATACACCTTCGGCCAGG
GCACCAAGCTGGAGATCAAGCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCT
TCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCC
TGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGAT
AACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAG
CAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAG
ACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTG
AGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

SỐ ID TRÌNH TỰ: 314 (cADN LC CD3W247)

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCAAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTCGGCGA
CCGCGTGACCATCACCTGTCGTGCCCGCCAGAGCATCGGCACCGCCATCCA
CTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAGGCCCCAAAGCTGCTGATCTACTACG
CCAGCGAGAGCATCAGCGGTGTGCCAAGCCGCTTCAGCGGCAGCGGCAGC
GGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCAGAGGACTTCGC
CACCTACTACTGCCAGCAGAGCGGCAGCTGGCCATACACCTTCGGCCAGG
GCACCAAGCTGGAGATCAAGCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCT
TCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCC
TGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGAT
AACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAG
CAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAG
ACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTG
AGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

SỐ ID TRÌNH TỰ: 315 (cADN LC CD3W248)

GACATCTTGCTGACTCAGTCTCCAGGCATCCTGTCTGTGAGTCCAGGAGAA
AGAGTCAGTTTCTCCTGCAGGGCCAGACAGAGCATTGGCACAGCCATACA
CTGGTATCAGCAAAGAACAAATGGTTCTCCAAGGCTTCTCATAAAGTATGC
TTCTGAGTCTATCTCTGGGATCCCTTCCAGGTTTAGCGGCAGTGGATCAGG

GACAGATTTTACTCTTACCATCAACAGTGTGGAGTCTGAAGATATTGCAGA
TTATTACTGTCAACAAAGTGGGAGCTGGCCGTACACGTTCGGAGGGGGGA
CCAAGCTGGAAATAAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCC
CGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGC
TGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAAC
GCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAA
GGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACT
ACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGC
TCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

Kiến tạo scFv-Fc hK2 để tạo hK2/CD3 đặc hiệu đôi

Các vùng VH/VL hK2 được kiến tạo là scFv theo định hướng VH-Cầu nối-VL hoặc VL-cầu nối-VH bằng cách sử dụng cầu nối có SỐ ID TRÌNH TỰ: 7 (Bảng 1) theo mô tả trong Ví dụ 2 được kiến tạo tiếp thành định dạng scFv-bản lề-CH2-CH3 bao gồm đột biến làm câm Fc (L234A/L235A/D265S) và đột biến T350V/T366L/K392L/T394W được thiết kế để thúc đẩy quá trình dị đime hóa chọn lọc và được biểu hiện là IgG1. Polypeptit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 110 được sử dụng làm bản lề-CH2-CH3 miền hằng định.

SỐ ID TRÌNH TỰ: 110 (huIgG1_G1m(17)-bản lề-Fc_C220S_AAS_ZWB)

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
SVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
1GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPPSREEMTKNQVSLLC
LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

Trình tự axit amin của phân tử kháng hK2 ở định dạng scFv-bản lề-CH2-CH3 (scFv-Fc) được thể hiện trong Bảng 32.

Bảng 32. Trình tự axit amin của phân tử kháng hK2 ở định dạng scFv-Fc được sử dụng để tạo hK2/CD3 đặc hiệu đôi

Protein	SỐ ID TRÌNH TỰ:	Trình tự axit amin
KL2B359-LH-scFv-Fc	351	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLMH WYQQKPGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFT LTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIKGGS EGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSQTLSLT CTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKRLEWIGYISYSGSTT YNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCA TGYYYGSGFWGQGTLVTVSSEPKSSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYVLPPSREEMTKNQVSLLCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
KL2B413-LH-scFv-Fc	352	EIVLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLSWYQQK PGKAPKLLIYATSTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQ PEDFATYYCQQLNSYPRTFGQGTKVEIKGGSEGKSSGS GSESKSTGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFT FSSYWMTWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSERYYVDS VKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARD QNYDILTGHYGMDVWGQGTTVTVSSEPKSSDKTHTC PPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVS VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYVLPPSREEMTKNQVSLLCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
KL2B467-LH-scFv-Fc	353	QSVLTQPPSVSVAPGQTASITCGGDNIGSKSVHWYQQ KPGQAPVLVVYDNSDRPSGIPERFSGSNSGTTATLTISR VEAGDEADYYCQVWDSSSDHPVVFGGGTKVTVLGGS EGKSSGSGSESKSTGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFTFSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAFISYDGSN KYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAHLPYSGSYWAFDYWGQGTQVTVSSEPKSSDKTH TCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYVLPPSREEMTKNQVSLLCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

KL2B494-LH-scFv-Fc	357	SSELTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQK PGQAPVLVVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRV EAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVLGGSEG KSSGSGSESKSTGGSQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFSHYAMSWVRQAPGKGLEWVSTIGGSGGSTY YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKPHIVMVTALLYDGMDVWGQGTMVTVSSEPKSSDK THTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYVLPPSREEMTKNQVSLLCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G

Kiến tạo Fab-Fc hK2 để tạo hK2/CD3 đặc hiệu đôi

Các vùng VH và VL đặc hiệu với hK2 được kiến tạo ở định dạng VH-CH1-bản lề-CH2-CH3 và VL-CL tương ứng. Polypeptit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 378 bao gồm đột biến làm câm Fc L234A/L235A/D265S và đột biến CH3 T350V/T366L/K392L/T394W được thiết kế để thúc đẩy quá trình dị đime hóa chọn lọc được sử dụng để tạo ra VH-CH1-bản lề-CH2-CH3 đặc hiệu với KLK2).

SỐ ID TRÌNH TỰ: 378 (huIgG1_G1m(17)_AAS_ZWB)

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT
HTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA
LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPPSREEMTKNQVSLLCLVKGFYPSDIAVEW
ESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH
NHYTQKSLSLSPGK

Polypeptit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 309 hoặc 447 được sử dụng để tạo VL-CL đặc hiệu với hK2.

SỐ ID TRÌNH TỰ: 309 (chuỗi nhẹ kappa của người)

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG
EC

SỐ ID TRÌNH TỰ: 447 (chuỗi nhẹ lambda của người)

GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGV
ETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

Trình tự axit amin của HC Fab-Fc hK2 được trình bày trong Bảng 33.

Bảng 33. Trình tự axit amin của HC Fab-Fc hK2 (VH-CH1-bản lề-CH2-CH3) để tạo hK2/CD3 đặc hiệu đôi

Protein	SỐ ID TRÌNH TỰ:	Trình tự axit amin
KL2B30 Fab HC	354	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIR QPPGKGLEWIGYIYYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCAGTTIFGVVTPNFYYGMD VWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPPSREEMTKNQVSL LCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG
KL2B242 Fab HC	355	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWLR QPAGSGLEWIGRLYVSGFTNYNPSLKSRVTLSLDPSRN QLSLKLSSVTAADTAVYYCAGDSGNYWGWFDPWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYVLPPSREEMTKNQVSLLCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G

KL2B53 Fab HC	356	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCVASGFTFSSYDIHWV RQAPGKGLEWVAIISYDGSKKDYTDSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMDSLRVEDSAVYSCARESGWSHYYYYGM DVWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPPSREEMTKNQVS LLCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG
KL2B30 Fab có K477	361	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIR QPPGKGLEWIGYIYYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCAGTTIFGVVTPNFYYGMD VWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPPSREEMTKNQVSL LCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK

hK2/CD3 đặc hiệu đôi

CD3B376 và CD3W245, được kiến tạo thành Fab và vùng VH/VL hK2 của KL2B359, KL2B413, KL2B467 và KL2B494 được kiến tạo thành scFv theo cả hai định hướng theo mô tả ở trên, được biểu hiện để tạo ra kháng thể đặc hiệu đôi, tạo ra kháng thể hK2/CD3 đặc hiệu đôi với nhánh liên kết hK2 ở định dạng scFv-bản lề-CH2-CH3 và nhánh liên kết CD3 ở định dạng của: chuỗi nặng: VH-CH1-bản lề-CH2-CH3 và chuỗi nhẹ: VL-CL. Ngoài ra, vùng VH/VL của kháng thể kháng CD3 CD3W245 được kiến tạo thành scFv theo định hướng LH-cầu nối-VH và vùng VH/VL của kháng thể kháng hK2 KL2B30, KL2B242 và KL2B53 được kiến tạo thành Fab theo mô tả ở trên, được biểu hiện để tạo ra kháng thể đặc hiệu đôi, tạo ra kháng thể hK2/CD3 đặc hiệu đôi với nhánh liên kết hK2 ở định dạng VH-CH1-bản lề-CH2-CH3 chuỗi nặng và VL-CL chuỗi nhẹ và nhánh liên kết CD3 ở định dạng scFv-bản lề-CH2-CH3. Cầu nối được sử dụng để tạo kháng scFv là cầu nối có **SỐ ID TRÌNH TỰ**: 7.

Đột biến T350V_L351Y_F405A_Y407V CH3 được kiến tạo thành một chuỗi nặng và đột biến T350V_T366L_K392L_T394W CH3 được kiến tạo thành chuỗi nặng khác theo mô tả ở trên. Ngoài ra, cả hai nhánh liên kết HK2 và CD3 đều được kiến tạo để chứa các đột biến làm câm của tế bào thực thi Fc L234A_L235A_D265S theo mô tả ở trên.

Chuỗi nhẹ KL2B242, thuộc dòng mầm lamda-3 của người, chứa một đơn phân Cys tự do bị đột biến thành Ser (C33S) để loại bỏ các Cys tự do không tạo cặp và ngăn chặn các vấn đề tiềm ẩn về khả năng sản xuất.

Các chuỗi kiến tạo được biểu hiện, và các kháng thể đặc hiệu đôi thu được được tinh chế bằng các phương pháp tiêu chuẩn. Các kháng thể đặc hiệu đôi được đặc trưng về liên kết với hK2 và CD3, và cơ chế gây độc tế bào *trong ống nghiệm* và *trong cơ thể sống* theo mô tả trong Ví dụ 8 và 9. Bảng 34 thể hiện SỐ ID TRÌNH TỰ CDR: của các kháng thể kháng hKL2/CD3 đặc hiệu đôi chọn lọc. Bảng 35 thể hiện SỐ ID TRÌNH TỰ VH, VL và scFv: của các kháng thể kháng hKL2/CD3 đặc hiệu đôi chọn lọc. Bảng 36 thể hiện SỐ ID TRÌNH TỰ HC1, HC2, LC1 và LC2 của các kháng thể kháng hKL2/CD3 đặc hiệu đôi chọn lọc. HC1 và LC1 đề cập đến chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của nhánh liên kết hKL2. Ngoài ra, HC1 cũng có thể đề cập đến scFv-bản lề -CH2-CH3 của nhánh liên kết hKl2. HC2 và LC2 đề cập đến chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của nhánh liên kết CD3. Ngoài ra, HC2 cũng có thể đề cập đến scFv-bản lề -CH2-CH3 của nhánh liên kết CD3. Bảng 37 trình tự axit amin của HC1, LC1, HC2 và LC2. Bảng 37 trình tự cADN của HC1, LC1, HC2 và LC2.

Bảng 34. SỐ ID TRÌNH TỰ Kabat CDR của kháng thể hK2/CD3 đặc hiệu đôi

Kháng thể đặc hiệu đôi	Mẹ (nhánh hK2/nhánh CD3)	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3
KLCB91	KL2B359-LH-scFv	63	65	66	67	69	71
	Fab CD3W245	255	256	257	258	259	261
KLCB105	KL2B359-LH-scFv	63	65	66	67	69	71
	Fab CD3B376	116	117	118	119	120	121
KLCB95	KL2B413-LHscFv	141	142	143	144	145	146

	Fab CD3W245	255	256	257	258	259	261
KLCB96	KL2B413-LH-scFv	141	142	143	144	145	146
	Fab CD3B376	116	117	118	119	120	121
KLCB170	KL2B467-LH-scFv	188	189	190	191	192	193
	Fab CD3W245	255	256	257	258	259	261
KLCB80	Fab KL2B30	170	171	172	173	174	175
	CD3W245-LH-scFv	255	256	257	258	259	261
KLCB81	Fab KL2B242 LC_C33S	170	183	184	185	186	187
	CD3W245-LH-scFv	255	256	257	258	259	261
KLCB113	Fab KL2B53	176	177	178	179	180	181
	CD3W245-LH-scFv	255	256	257	258	259	261
KLCB281	KL2B467-LH-scFv	188	189	190	191	192	193
	CD3B376-Fab	116	117	118	119	120	121
KLCB174	KL2B494-LH-scFv	206	207	208	182	470	209
	CD3B376-Fab	116	117	118	119	120	121
KLCB153	KL2B494-LH-scFv	206	207	208	182	470	209
	CD3W245-Fab	255	256	257	258	259	261
KLCB245	KL2B30-Fab có K447	170	171	172	173	174	175
	CD3W245-LH-scFv có K447	255	256	257	258	259	261

Bảng 35. SỐ TRÌNH TỰ ID vùng biến đổi của nhánh hK2 và nhánh CD3 của kháng thể KL2/CD3 đặc hiệu đôi chọn lọc.

Tên đặc hiệu đôi	Nhánh hK2				Nhánh CD3			
	Tên	SỐ ID TRÌNH TỰ VH1:	SỐ ID TRÌNH TỰ VL1:	SỐ ID TRÌNH TỰ scFv	Tên	SỐ ID TRÌNH TỰ VH2:	SỐ ID TRÌNH TỰ VL2:	SỐ ID TRÌNH TỰ scFv:
KLCB91	KL2B359-LH-scFv(scFv20)			136	Fab CD3W245	248	251	
KLCB105	KL2B359-LHscFv (scFv20)			136	Fab CD3B376	122	123	
KLCB95	KL2B413-LH-scFv (scFv18)			134	Fab CD3W245	248	251	

KLCB96	KL2B413-LH-scFv(scFv18)			134	Fab CD3B376	122	123	
KLCB170	KL2B467-LH-scFv(scFv28)			325	Fab CD3W245	248	251	
KLCB80	Fab KL2B30	162	163		CD3W245-LH-scFv (scFv32)			331
KLCB81	Fab KL2B242LC_C33S	166	444		CD3W245-LH-scFv (scFv32)			331
KLCB113	Fab KL2B53	164	165		CD3W245-LH-scFv (scFv32)			331
KLCB281	KL2B467-LH-scFv (scFv28)			325	Fab CD3B376	122	123	
KLCB174	KL2B494-LH-scFv			316	CD3B376-Fab	122	123	
KLCB153	KL2B494-LH-scFv			316	CD3W245-Fab	248	251	
KLCB245	KL2B30-Fab có K447	162	163		CD3W245-LH-scFv có K447			331

Bảng 36. SỐ TỰ TRÌNH TỰ Axit amin HC và LC của kháng thể hK2/CD3 đặc hiệu đôi

Tên đặc hiệu đôi	Nhánh hK2			Nhánh CD3		
	Tên	SỐ ID TRÌNH TỰ HC1 hoặc scFv -Fc:	SỐ ID TRÌNH TỰ LC1:	Tên	SỐ ID TRÌNH TỰ HC2 hoặc scFv - Fc:	SỐ ID TRÌNH TỰ LC2:
KLCB91	KL2B359 LH-Fc	351		Fab CD3W245	358	267
KLCB105	KL2B359-LH-Fc	351		Fab CD3B376	359	272
KLCB95	KL2B413-LH-Fc	352		Fab CD3W245	358	267
KLCB96	KL2B413-LH-Fc	352		Fab CD3B376	359	272
KLCB170	KL2B467-LH-Fc	353		Fab CD3W245	358	267
KLCB80	Fab KL2B30	354	221	CD3W245- LH-scFv-Fc	360	
KLCB81	Fab KL2B242LC_C33S	355	445	CD3W245- LH-scFv-Fc	360	
KLCB113	Fab KL2B53	356	222	CD3W245- LH-scFv-Fc	360	

KLCB281	KL2B467-LH-scFv (scFv28)	353		Fab CD3B376	359	272
KLCB174	KL2B494-LH-scFv	357		CD3B376-Fab	359	272
KLCB153	KL2B494-LH-scFv	357		CD3W245-Fab	358	267
KLCB245	KL2B30-Fab có K447	361	221	CD3W245-LH-scFv có K447	362	

Bảng 37. Trình tự axit amin HC1 và HC2 đặc hiệu đôi

Protein	SỐ ID TRÌNH TỰ:	Trình tự axit amin
KL2B359-LH-scFv-Fc	351	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLMHW YQQKPGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTI SSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIKGGSEGK SSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVS GNSITSDYAWNWIRQFPGKRLEWIGYISYSGSTTYNPSL KSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYY GSGFWGQGTLVTVSSEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPPS REEMTKNQVSLLCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYL TWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPG
KL2B413-LH-scFv-Fc	352	EIVLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLSWYQQKP GKAPKLLIYATSTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPE DFATYYCQQLNSYPRTFGQGTKVEIKGGSEGKSSGSGS ESKSTGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YWMTWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSERYYVDSVKGR FTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDQNYDIL TGHYGMDVWGQGTTVTVSSEPKSSDKTHTCPPCPAPEA AGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YVLPPSREEMTKNQVSLLCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

KL2B467-LH-scFv-Fc	353	QSVLTQPPSVSVAPGQTASITCGGDNIGSKSVHWYQQK PGQAPVLVVYDNSDRPSGIPERFSGSNSGTTATLTISRVE AGDEADYYCQVWDSSSDHPVVFGGGTKVTVLGGSEGK SSGSGSESKSTGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS GFTFSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAFISYDGSNKYYA DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAHL PYSGSYWAFDYWGQGTQVTVSSEPKSSDKTHTCPPCPA PEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYVLPPSREEMTKNQVSLLCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
KL2B30 Fab HC	354	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQ PPGKGLEWIGYIYYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCAGTTIFGVVTPNFYYGMDVW GQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYVLPPSREEMTKNQVSLLCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
KL2B242 Fab HC	355	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWLRQ PAGSGLEWIGRLYVSGFTNYNPSLKSRVTLSLDPSRNQL SLKLSSVTAADTAVYYCAGDSGNYWGWFDPWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYVLPPSREEMTKNQVSLLCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
KL2B242LC_C33S_Fab VH	445	SYELTQPPSVSVSPGETASITCSGDQLGENYASWYQQKP GQSPVLVIYQDSKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQA LDEADYYCQAWDNSIVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVT LFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSC QVTHEGSTVEKTVAPTECS

KL2B53 Fab HC	356	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCVASGFTFSSYDIHWVR QAPGKGLEWVAIISYDGSKKDYTDSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMDSLRVEDSAVYSCARESGWSHYYYYGMDV WGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYVLPPSREEMTKNQVSLLCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
KL2B494-LH-scfV-Fc	357	SSELTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKP GQAPVLVVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVE AGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVLGGSEGKS SGSGSESKSTGGSQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSHYAMSWVRQAPGKGLEWVSTIGGSGGSTYYAD SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPH IVMVTALLYDGMDVWGQGTMVTVSSEPKSSDKTHTCP PCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYVLPPSREEMTKNQVSLLCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
KL2B30 Fab có K477	361	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQ PPGKGLEWIGYIYYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCAGTTIFGVVTPNFYYGMDVW GQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYVLPPSREEMTKNQVSLLCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
Fab HC CD3W245	358	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNMNWV RQAPGKGLEWVSSISTSSNYIYYADSVKGRFTFSRDNAK NSLDLQMSGLRAEDTAIYYCTRGWGPFDYWGQGTLVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYVYPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

Fab CD3B376	359	QVQLQQSGPRLVRPSQTLSLTCAISGDSVFNNNAAWSW IRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWLYDYAVSVKSRITVNPD TSRNQFTLQLNSVTPEDTALYYCARGYSSSFDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYVYPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
CD3W245-LH-scfv-Fc	360	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRARQSIGTAIHWYQQK PGKAPKLLIKYASESISGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQSGSWPYTFGQGTKLEIKGGSEGKSSGSG SESKSTGGSEVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS RYNMNWVRQAPGKGLEWVSSISTSSNYIYYADSVKGR FTFSRDNAKNSLDLQMSGLRAEDTAIYYCTRGWGPFDY WGQGTLVTVSSEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPG
CD3W245-LH-scfv-Fc có K447	362	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRARQSIGTAIHWYQQK PGKAPKLLIKYASESISGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQSGSWPYTFGQGTKLEIKGGSEGKSSGSG SESKSTGGSEVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS RYNMNWVRQAPGKGLEWVSSISTSSNYIYYADSVKGR FTFSRDNAKNSLDLQMSGLRAEDTAIYYCTRGWGPFDY WGQGTLVTVSSEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK

Bảng 38. SỐ TỰ TRÌNH TỰ HC và LC của kháng thể hK2/CD3 đặc hiệu đôi

Tên đặc hiệu đôi	Nhánh hK2			Nhánh CD3		
	Tên	SỐ ID TRÌNH TỰ ADN HC1 hoặc	SỐ ID TRÌNH TỰ ADN LC1:	Tên	SỐ ID TRÌNH TỰ ADN HC2 hoặc scFv - Fc:	SỐ ID TRÌNH TỰ ADN LC2:

		scFv -Fc:				
KLCB91	KL2B359 LH - scFv - Fc	363		Fab CD3W245	371	312
KLCB105	KL2B359 – LH – scFv - Fc	363		Fab CD3B376	372	317
KLCB95	KL2B413 – LH – scFv - Fc	364		Fab CD3W245	371	312
KLCB96	KL2B413-LH-scFv-Fc	364		Fab CD3B376	372	317
KLCB170	KL2B467-LH-scFv-Fc	365		Fab CD3W245	371	312
KLCB80	Fab KL2B30	367	303	CD3W245-LH-scFv- Fc	373	
KLCB81	Fab KL2B242LC_C33S	369	446	CD3W245-LH-scFv- Fc	373	
KLCB113	Fab KL2B53	368	304	CD3W245-LH-scFv- Fc	373	
KLCB281	KL2B467-LH-scFv-Fc	365		Fab CD3B376	372	317
KLCB174	KL2B494-LH-scFv	366		CD3B376-Fab	372	317
KLCB153	KL2B494-LH-scFv	366		CD3W245-Fab	371	312
KLCB245	KL2B30-Fab có K447	370	303	CD3W245-LH-scFv-Fc có K447	374	

SỐ ID TRÌNH TỰ: 363 (KL2B359-LH-scFv-Fc)

GAGATTGTTCTCACCCAATCCCCAGCTACTCTCTCTCTTTCACCCGGTGAGC
GGGCAACCCTCTCCTGTAGAGCCAGCGAGAGCGTGGAGTATTTTGGCACA
TCCCTGATGCACTGGTATCAGCAAAAACCAGGACAACCCCCCAGACTCCTC
ATATATGCCGCCTCAAATGTCGAGAGTGGGATACCTGCACGGTTTTCAGGA
AGCGGCAGCGGTACTGACTTCACATTGACTATATCCTCTGTAGAGCCAGAG
GATTTTGCAGTCTACTTCTGCCAGCAAACTAGGAAGGTTCCATATACTTTT
GGGGGCGGTACAAAAGTTGAGATAAAGGGCGGCTCCGAGGGCAAGAGCA
GCGGCAGCGGCAGCGAGAGCAAGAGCACCGGCGGCAGCCAAGTACAGCT
CCAGGAGTCAGGACCTGGGCTCGTCAAACCATCTCAGACATTGTCCCTGAC
ATGCACAGTTTCCGGCAACAGTATTACTTCCGACTATGCTTGGAATTGGAT
CAGGCAATTCCCAGGAAAGCGGCTCGAGTGGATAGGTTATATTTCTTACTC
TGGATCTACTACCTACAATCCCAGTTTGAAGTCTCGCGTGACAATTAGCCG

GGACACATCAAAAAATCAATTCTCACTTAAACTTAGTTCTGTAACCGCTGC
CGATACAGCCGTGTACTACTGCGCCACTGGTTATTATTATGGAAGCGGATT
TTGGGGGCAAGGAACTTTGGTGACCGTCTCTTCCGAGCCCAAATCTAGCGA
CAAAACTCACACATGTCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCAGGGGGAC
CGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCC
GGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGAGCGTGAGCCACGAAGACCCT
GAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAA
GACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCG
TCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGC
AAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAA
AGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACGTGCTGCCCCCATCCC
GGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGCTGTGCCTGGTCAAAGGC
TTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGA
GAACAACTACCTCACCTGGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTT
CCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGTCTAGATGGCAGCAGGGGAACG
TCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGA
AGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

SỐ ID TRÌNH TỰ: 364 (KL2B413 – LH – scFv – Fc)

GAGGTACAACTTGTCGAAAGTGGCGGTGGAGTCGTCCAGCCTGGGCGATC
ACTTCGCCTCTCCTGTGTAGCCTCTGGTTTCACTTTCTCATCTTACGACATA
CACTGGGTCCGCCAGGCACCTGGTAAGGGGCTGGAGTGGGTTGCCATCAT
TAGTTACGATGGCTCCAAAAAAGATTACACCGATAGCGTAAAGGGCAGAT
TTACCATTTCCAGGGATAATTCAAAGAACACCCTGTATCTGCAAATGGACA
GCCTCCGCGTCGAAGACTCTGCAGTTTATAGCTGTGCCAGGGAGTCAGGCT
GGTCCCATTATTACTATTATGGTATGGACGTTTGGGGCCAGGGAACCATGG
TCACTGTTAGTTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAC
CCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCA
AGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTG
ACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTAC
TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACC

TACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAA
AGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGTCCACCGTGCCCAGC
ACCTGAAGCAGCAGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAA
GGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGAG
CGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCG
TGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAG
CACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAA
TGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCA
TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG
TACGTGCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCT
GCTGTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA
GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACCTCACCTGGCCTCCCGTGCTGG
ACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGTCTA
GATGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGC
ACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

SỐ ID TRÌNH TỰ: 365 (KL2B467-LH-scFv-Fc)
CAGAGCGTACTTACCCAGCCTCCCAGCGTGTCTGTAGCCCCAGGACAGAC
AGCCAGTATTACATGCGGTGGTGACAATATAGGTTCCAAATCCGTGCATTG
GTACCAGCAGAAGCCAGGGCAAGCTCCCGTGCTCGTGGTATATGATAATT
CCGACCGCCCTTCCGGCATTCCCGAACGGTTTAGTGGTTCAAATTCAGGCA
CCACAGCAACTCTGACCATAAGCAGAGTCGAAGCTGGAGACGAAGCCGAC
TACTACTGTCAGGTATGGGACTCTAGTAGTGACCACCCTGTCGTCTTCGGT
GGGGGAACCAAAGTGACCGTTCTGGGCGGCTCCGAGGGCAAGAGCAGCG
GCAGCGGCAGCGAGAGCAAGAGCACCGGCGGCAGCCAGGTCCAGCTCGT
AGAAAGTGGGGGCGGCGTAGTTCAGCCAGGCAGGAGTCTCCGGCTGAGTT
GTGCAGCCAGCGGCTTTACTTTTTCCTACTATGGAATGCACTGGGTACGTC
AGGCACCCGGCAAAGGTTTGGAGTGGGTCGCATTCATTTCTTATGATGGAT
CAAATAAGTATTATGCCGATAGTGTAAAGGGCAGATTTACAATAAGTCGA
GACAACTCAAAGAACACTCTCTACCTCCAAATGAATAGTCTTCGGGCAGA
GGATACTGCAGTGTACTATTGTGCTCATCTTCCTTATTCCGGTTCTTACTGG
GCATTCGATTATTGGGGGCAAGGGACACAAGTTACCGTGTCTAGCGAGCC

CAAATCTAGCGACAAAACTCACACATGTCCACCGTGCCCAGCACCTGAAG
CAGCAGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCC
TCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGAGCGTGAGCC
ACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTG
CATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACC
GTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAG
GAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAA
AACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACGTGC
TGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGCTGTGC
CTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAA
TGGGCAGCCGGAGAACAACTACCTCACCTGGCCTCCCGTGCTGGACTCCG
ACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGTCTAGATGGC
AGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACC
ACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

SỐ ID TRÌNH TỰ: 366 (KL2B494-LH-scFv-Fc)

AGCAGCGAATTGACCCAACCACCTTCCGTCAGCGTCGCACCAGGGCAAAC
CGCCCGCATCACATGCGGTGGGAACAATATAGGAAGCAAATCTGTCCACT
GGTACCAGCAAAAACCAGGACAAGCCCCTGTTCTGGTCGTCTATGATGAC
AGCGACAGACCAAGTGGTATTCCCGAGAGATTCTCCGGTAGCAACTCTGG
AAATACAGCTACTTTGACCATCTCCAGAGTTGAGGCTGGTGACGAGGCAG
ATTACTATTGCCAGGTCTGGGACAGCTCCAGCGACCACGTCGTATTCGGTG
GCGGGACCAAGCTGACTGTGCTGGGCGGCTCCGAGGGCAAGAGCAGCGGC
AGCGGCAGCGAGAGCAAGAGCACCGGCGGCAGCCAGGTGCAGTTGGTAG
AGTCAGGAGGGGGCCTCGTTCAACCTGGTGGCAGCCTCCGTTTGTCTTGTG
CTGCCAGTGGATTTACTTTCAGTCACTACGCAATGAGCTGGGTGAGACAAG
CACCTGGCAAGGGCCTTGAGTGGGTCTCCACTATCGGCGGTTCAGGGGGG
AGCACTTACTACGCTGACTCTGTAAAAGGTCGCTTTACTATATCTAGAGAT
AACTCTAAAAACACACTCTACTTGCAGATGAACAGCCTGCGAGCCGAAGA
TACAGCCGTGTACTACTGCGCCAAGCCTCATATTGTAATGGTCACTGCCCT
CTTGTATGATGGCATGGATGTTTGGGGCCAAGGGACAATGGTGACAGTCTC
AAGCGAGCCCAAATCTAGCGACAAAACTCACACATGTCCACCGTGCCCAG

CACCTGAAGCAGCAGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCA
AGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGA
GCGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGC
GTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA
GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGA
ATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCC
ATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGT
GTACGTGCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCC
TGCTGTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGG
AGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACCTCACCTGGCCTCCCGTGCTG
GACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGTCT
AGATGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
CACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

SỐ ID TRÌNH TỰ: 367 (cADN HC Fab KLK2B30)

CAGGTTCAACTTCAAGAATCCGGGCCAGGTCTGGTCAAGCCTTCAGAGACT
TTGTCCCTTACTTGCACAGTGAGCGGTGGCTCTATCTCAAGTTACTACTGGT
CATGGATACGGCAGCCCCCAGGAAAGGGGCTTGAGTGGATTGGGTACATT
TATTACTCAGGGTCAACAAACTACAATCCCTCCCTCAAATCCCGAGTGACA
ATTAGTGTCGATACATCTAAAAACCAGTTTTCCCTGAAATTGAGCTCAGTC
ACCGCAGCTGATACTGCAGTCTATTATTGTGCTGGCACAACAATCTTCGGG
GTAGTAACTCCAAACTTCTACTACGGGATGGACGTGTGGGGGCAAGGAAC
AACCGTAACAGTAAGTAGTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCT
GGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCC
TGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGC
GCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGA
CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACC
CAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGA
CAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGTCCACCGT
GCCCAGCACCTGAAGCAGCAGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAA
AACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTG
GTGGTGAGCGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGT

GGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAG
TACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGAC
TGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCC
AGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAAC
CACAGGTGTACGTGCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG
GTCAGCCTGCTGTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTG
GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACCTCACCTGGCCTCC
CGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGA
CAAGTCTAGATGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGA
GGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

SỐ ID TRÌNH TỰ: 303 (cADN LC Fab KLK2B30)
GATATTCAAATGACCCAGTCACCATCATTCCTGTCCGCCTCAGTGGGAGAT
CGCGTCACTATTACTTGTCGTGCTAGCCAGGGGATATCATCATATTTGGCTT
GGTATCAACAAAAGCCAGGAAAGGCCCCAAAATTCCTTATATATGCAGCT
AGTACACTCCAGAGTGGTGTTCCTAGCCGGTTCTCTGGCAGCGGCTCAGGG
ACCGAGTTCACCCTGACAATCTCCAGCTTGCAGCCCGAAGACTTTGCAACC
TACTATTGCCAGCAACTGAACTCCTATCCTCTGACTTTCGGGGGAGGAACC
AAGGTTGAGATTAAACGGACAGTGGCCGCTCCTTCCGTGTTCATCTTCCCA
CCTTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCTTCTGTCGTGTGCCTGCTG
AACAACTTCTACCCTCGGGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGC
CCTGCAGTCCGGCAACTCCCAAGAGTCTGTGACCGAGCAGGACTCCAAGG
ACAGCACCTACAGCCTGTCCTCCACACTGACCCTGTCCAAGGCCGACTACG
AGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCATCAGGGCCTGTCTAGC
CCTGTGACCAAGTCTTTCAACCGGGGCGAGTGT

SỐ ID TRÌNH TỰ: 368 (cADN HC Fab KL2B53)
GAGGTACAACTTGTCGAAAGTGGCGGTGGAGTCGTCCAGCCTGGGCGATC
ACTTCGCCTCTCCTGTGTAGCCTCTGGTTTCACTTTCTCATCTTACGACATA
CACTGGGTCCGCCAGGCACCTGGTAAGGGGCTGGAGTGGGTTGCCATCAT

TAGTTACGATGGCTCCAAAAAAGATTACACCGATAGCGTAAAGGGCAGAT
TTACCATTTCCAGGGATAATTCAAAGAACACCCTGTATCTGCAAATGGACA
GCCTCCGCGTCGAAGACTCTGCAGTTTATAGCTGTGCCAGGGAGTCAGGCT
GGTCCCATTATTACTATTATGGTATGGACGTTTGGGGCCAGGGAACCATGG
TCACTGTTAGTTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAC
CCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCA
AGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTG
ACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTAC
TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACC
TACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAA
AGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGTCCACCGTGCCCAGC
ACCTGAAGCAGCAGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAA
GGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGAG
CGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCG
TGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAG
CACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAA
TGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCA
TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG
TACGTGCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCT
GCTGTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA
GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACCTCACCTGGCCTCCCGTGCTGG
ACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGTCTA
GATGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGC
ACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

SỐ ID TRÌNH TỰ: 304 (cADN LC Fab KL2B53)

GATATTGTAATGACTCAGTCACCCTCTTCACTGAGTGCATCAGTAGGTGAT
CGCGTTACCATCACTTGCCGTGCCAGTCAAGACATTTCAAATTACCTTGCA
TGGTACCAACAAAAGCCCGGAAAAGTGCCAAAGTTTTTGATTTATGCCGCT
TCAACACTCCATTCAGGAGTGCCCTCTCGTTTCAGTGGATCTGGCAGTGGC
ACCGATTTTACTCTCACAATAAGCAGTCTCCAGCCTGAGGATGTAGCCACC

TATTATTGCCAAAAATATAATTCAGCCCCCTATACTTTTGGACAGGGCACA
CGCCTTGAGATTAAACGGACAGTGGCCGCTCCTTCCGTGTTCATCTTCCCA
CCTTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCTTCTGTCGTGTGCCTGCTG
AACAACTTCTACCCTCGGGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGC
CCTGCAGTCCGGCAACTCCCAAGAGTCTGTGACCGAGCAGGACTCCAAGG
ACAGCACCTACAGCCTGTCCTCCACACTGACCCTGTCCAAGGCCGACTACG
AGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCATCAGGGCCTGTCTAGC
CCTGTGACCAAGTCTTTCAACCGGGGCGAGTGT

SỐ ID TRÌNH TỰ: 369 (cADN HC Fab KLK2B242 và HC Fab KL2B242LC_C33S)
CAAGTACAACTTCAAGAGTCTGGCCCTGGGCTTGTTAAGCCCTCAGAGACC
TTGTCACTGACCTGTACCGTATCAGGCGGGTCAATTTCATCTTACTACTGG
AGTTGGCTTCGTCAGCCTGCCGGATCTGGACTGGAGTGGATAGGTAGACTG
TATGTTTCCGGCTTTACAAATTACAACCCATCTTTGAAAAGCCGTGTGACT
CTCAGCCTCGACCCTTCTCGGAATCAACTTTCACTTAAATTGTCTTCTGTTA
CAGCTGCCGACACTGCAGTATATTATTGTGCAGGGGACTCAGGCAACTATT
GGGGATGGTTTGATCCTTGGGGGCAGGGGACCCTGGTAACCGTGAGTTCTG
CCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCA
CCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG
AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCAC
ACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTG
GTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG
AATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATC
TTGTGACAAAACTCACACATGTCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCAG
GGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGA
TCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGAGCGTGAGCCACGAA
GACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAA
TGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGG
TCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC
AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCAT
CTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACGTGCTGCCCC

CATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGCTGTGCCTGGTC
AAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA
GCCGGAGAACAACTACCTCACCTGGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTC
CTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGTCTAGATGGCAGCAGGG
GAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACAC
GCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

SỐ ID TRÌNH TỰ: 446 (cADN LC Fab KLK2B242LC_C33S)
AGTTATGAGCTGACTCAACCACCCAGTGTCAGCGTATCCCCAGGAGAAAC
TGCCTCTATAACATGCAGCGGAGACCAGTTGGGAGAAAATTACGCCTCCT
GGTACCAACAGAAGCCTGGACAAAGTCCTGTCCTCGTTATTTATCAAGATT
CTAAACGTCCCTCTGGGATCCCCGAACGATTCTCCGGCTCTAACTCTGGGA
ATACCGCTACCTTGACAATAAGTGGTACACAGGCACTTGATGAAGCTGATT
ATTACTGCCAGGCATGGGATAACAGCATTGTGGTTTTCGGGGGCGGCACCA
AACTCACAGTTCTCGGTCAGCCCAAGGCTGCACCCAGTGTCACTCTGTTCC
CGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCA
TAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCCGATAGC
AGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAA
CAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGA
AGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTG
GAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCA

SỐ ID TRÌNH TỰ: 370 (cADN HC Fab KLK2B30 wK477)
CAGGTTCAGCTGCAAGAGTCTGGCCCTGGCCTGGTCAAGCCTTCCGAGACA
CTGTCTCTGACCTGCACCGTGTCTGGCGGCTCCATCTCCTCCTACTACTGGT
CCTGGATCAGACAGCCTCCTGGCAAAGGCCTGGAATGGATCGGCTACATC
TACTACTCCGGCTCCACCAACTACAACCCCAGCCTGAAGTCCAGAGTGACC
ATCTCCGTGGACACCTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGTCCTCCGTG
ACCGCTGCTGATACCGCCGTGTACTATTGTGCTGGCACCACCATCTTCGGC
GTGGTCACCCCTAACTTCTACTACGGCATGGACGTGTGGGGCCAAGGCAC

AACAGTGACAGTCTCTTCTGCCTCCACCAAGGGTCCATCGGTCTTCCCCCT
GGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCC
TGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGC
GCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGA
CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACC
CAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGA
CAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACTTGTCCACCGTG
CCCAGCACCTGAAGCAGCAGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAA
ACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGT
GGTGAGCGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGG
ACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTA
CAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTG
GCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGCCCTCCCAG
CCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCA
CAGGTGTACGTGCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGT
CAGCCTGCTGTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGA
GTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACCTCACCTGGCCTCCCG
TGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACA
AGTCCAGATGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG
GCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGTCTCTCTCCCTGTCTCCGGGAAAA

SỐ ID TRÌNH TỰ: 373 (cADN CD3W245 – LH-scFv-Fc)

GACATACAAATGACACAATCACCCTCTTCTCTTTCTGCAAGCGTTGGCGAC
CGTGTCACTATCACTTGTCGAGCCCGCCAGTCCATAGGTACTGCCATTCAC
TGGTATCAACAGAAGCCTGGCAAGGCTCCCAAACTCCTGATTAAGTATGCC
AGCGAGAGCATTTCCGGCGTACCTTCAAGATTTTCCGGCTCCGGTAGTGGG
ACAGATTTCACTCTCACTATATCTAGCCTCCAACCAGAAGATTTCGCCACT
TACTACTGTCAACAATCAGGTTCATGGCCTTACACTTTCGGCCAGGGGACA
AAATTGGAGATCAAGGGCGGCTCCGAGGGCAAGAGCAGCGGCAGCGGCA
GCGAGAGCAAGAGCACCGGCGGCAGCGAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGG
GGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTC

TGGATTCACCTTCAGTAGATATAACATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGG
GAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTACTAGTAGTAATTACATATA
CTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTCACCTTCTCCAGAGACAACGCCA
AGAACTCACTGGATCTGCAAATGAGCGGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCT
ATTTATTACTGTACGAGAGGCTGGGGGCCTTTTGACTACTGGGGCCAGGGA
ACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGAGCCCAAATCTAGCGACAAAACTCACACA
TGTCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCAGGGGGACCGTCAGTCTTCCTC
TTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC
ACATGCGTGGTGGTGAGCGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA
CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGG
AGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTG
CACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAA
AGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC
CCCGAGAACCACAGGTGTACGTGTACCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACC
AAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGA
CATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAG
ACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCGCCCTCGTGAGCAAG
CTCACCGTGGACAAGTCTAGATGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCC
GTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCT
GTCTCCGGGT

SỐ ID TRÌNH TỰ: 374 (CD3W245-LH-scFv-Fc có K447)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCTCTGTCCGCCTCTGTGGGCGAC
AGAGTGACCATTACCTGCCGGGCCAGACAGTCTATCGGCACCGCTATCCAC
TGGTATCAGCAGAAGCCTGGCAAGGCCCCTAAGCTGCTGATTAAGTACGC
CTCCGAGTCCATCTCCGGCGTGCCCTCCAGATTTTCTGGCTCTGGATCTGGC
ACCGACTTTACCCTGACAATCTCCAGCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCCACC
TACTACTGTCAGCAGTCCGGCTCTTGGCCTTACACCTTTGGTCAGGGCACC
AAGCTGGAAATCAAGGGCGGATCTGAGGGAAAGTCCAGCGGCTCCGGCAG
CGAAAGCAAGTCCACCGGCGGAAGCGAGGTGCAGCTGGTTGAATCTGGCG
GAGGACTGGTTAAGCCTGGCGGCTCTCTGAGACTGTCTTGTGCTGCTTCTG

GCTTCACCTTCAGCCGGTACAACATGAACTGGGTCCGACAGGCTCCTGGCA
AAGGCCTGGAATGGGTGTCCTCCATCTCCACCTCCAGCAACTACATCTACT
ACGCCGACTCCGTGAAGGGCAGATTCACCTTCTCCAGAGACAACGCCAAG
AACTCCCTGGACCTGCAGATGTCTGGCCTGAGAGCTGAGGACACCGCTATC
TACTACTGCACCAGAGGCTGGGGACCCTTCGATTATTGGGGCCAGGGAAC
CCTGGTCACCGTGTCATCTGAGCCCAAATCTAGCGACAAAACTCACACTTG
TCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCAGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTT
CCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCAC
ATGCGTGGTGGTGAGCGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACT
GGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGA
GGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGC
ACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAA
GCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCC
CCGAGAACCACAGGTGTACGTGTACCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCA
AGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGAC
ATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGA
CCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCGCCCTCGTGAGCAAGC
TCACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCC
GTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGTCTCTCTCCCTG
TCTCCGGGAAAA

SỐ ID TRÌNH TỰ: 371 (CD3W245 Fab-HC-Fc)

GAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTC
CCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATATAACAT
GAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCA
TTAGTACTAGTAGTAATTACATATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGAT
TCACCTTCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGGATCTGCAAATGAGC
GGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTATTTATTACTGTACGAGAGGCTGGGG
GCCTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCCTC
CACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTC
TGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAAC

CGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACC
TTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTG
ACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT
CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTG
TGACAAAACTCACACATGTCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCAGGGG
GACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCT
CCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGAGCGTGAGCCACGAAGAC
CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGC
CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCA
GCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAG
TGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCC
AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACGTGTACCCCCCATC
CCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAG
GCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCG
GAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTC
GCCCTCGTGAGCAAGCTCACCGTGGACAAGTCTAGATGGCAGCAGGGGAA
CGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCA
GAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

SỐ ID TRÌNH TỰ: 312 (CD3W245 Fab-LC-Fc)

GACATACAAATGACACAATCACCCTCTTCTCTTTCTGCAAGCGTTGGCGAC
CGTGTCACTATCACTTGTCGAGCCCGCCAGTCCATAGGTACTGCCATTCAC
TGGTATCAACAGAAGCCTGGCAAGGCTCCCAAACTCCTGATTAAGTATGCC
AGCGAGAGCATTTCCGGCGTACCTTCAAGATTTTCCGGCTCCGGTAGTGGG
ACAGATTTCACTCTCACTATATCTAGCCTCCAACCAGAAGATTTCGCCACT
TACTACTGTCAACAATCAGGTTCATGGCCTTACACTTTCGGCCAGGGGACA
AAATTGGAGATCAAGCGGACAGTGGCCGCTCCTTCCGTGTTCATCTTCCCA
CCTTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCTTCTGTCGTGTGCCTGCTG
AACAACTTCTACCCTCGGGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGC
CCTGCAGTCCGGCAACTCCCAAGAGTCTGTGACCGAGCAGGACTCCAAGG
ACAGCACCTACAGCCTGTCCTCCACACTGACCCTGTCCAAGGCCGACTACG

AGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCATCAGGGCCTGTCTAGC
CCTGTGACCAAGTCTTTCAACCGGGGCGAGTGT

SỐ ID TRÌNH TỰ: 372 (CD3B376 Fab-HC-Fc)

CAGGTGCAGCTCCAACAGAGTGGTCCCAGACTCGTGAGACCCTCTCAAAC
ACTCAGTTTGACTTGTGCCATCTCAGGCGATTCAGTTTTCAACAACAATGC
AGCTTGGAGCTGGATTAGGCAGTCACCTAGTCGCGGTCTTGAATGGCTTGG
GCGTACATACTATCGCTCTAAATGGTTGTATGATTACGCTGTGTCCGTGAA
GAGCCGAATCACCGTAAACCCTGATACCTCCAGGAATCAGTTCACATTGCA
ACTGAATAGTGTGACTCCCGAGGATACTGCACTCTATTATTGTGCCCGAGG
ATATAGCAGTAGCTTCGACTATTGGGGACAAGGGACACTCGTTACCGTTAG
TTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAA
GAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACT
TCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC
GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGC
AGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGC
AACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCC
CAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGTCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGC
AGCAGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCT
CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGAGCGTGAGCC
ACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTG
CATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACC
GTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAG
GAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAA
AACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACGTGT
ACCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGC
CTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAA
TGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCG
ACGGCTCCTTCGCCCTCGTGAGCAAGCTCACCGTGGACAAGTCTAGATGGC
AGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACC
ACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

SỐ ID TRÌNH TỰ: 317 (CD3B376 Fab-LC-Fc)

CAGTCTGCTCTGACCCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGCTCTCCCGGCCAGTCC
ATCACCATCAGCTGTACCGGCACCTCCTCCAACATCGGCACCTACAAGTTC
GTGTCCTGGTATCAGCAGCACCCCGACAAGGCCCCCAAAGTGCTGCTGTAC
GAGGTGTCCAAGCGGCCCTCTGGCGTGTCCTCCAGATTCTCCGGCTCCAAG
TCTGGCAACACCGCCTCCCTGACCATCAGCGGACTGCAGGCTGAGGACCA
GGCCGACTACCACTGTGTGTCCTACGCTGGCTCTGGCACCCTGCTGTTTGG
CGGAGGCACCAAGCTGACCGTGCTGGGTCAGCCCAAGGCTGCACCCAGTG
TCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACAC
TGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGA
AGGCCGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCC
AAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCC
TGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAAG
GGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCA

Ví dụ 6: Đặc điểm lý sinh của kháng thể hK2xCD3 đặc hiệu đôi

Ái lực của kháng thể hK2 x CD3 đặc hiệu đôi chọn lọc

Ái lực của kháng thể hK2xCD3 đặc hiệu đôi chọn lọc đối với hK2 hoặc CD3 của người được đo bằng cộng hưởng plasmon bề mặt (SPR). SPR là kỹ thuật không có nhãn để nghiên cứu cường độ tương tác giữa hai đối tác liên kết bằng cách đo mức thay đổi khối lượng khi hình thành và phân ly phức hợp. Kháng thể được thu trên chip cảm biến được phủ kháng thể kháng Fc, sau đó tiêm hK2 có thể hòa tan hoặc CD3 tái tổ hợp có thể hòa tan của người với các nồng độ khác nhau và thời gian liên kết và phân ly xác định. Sau khi phân ly, bề mặt được tái tạo bằng dung dịch thích hợp để chuẩn bị cho tương tác tiếp theo. Thông tin động học (các hằng số tốc độ bật và tốc độ tắt) được trích xuất bằng cách lắp các biểu đồ cảm biến vào mô hình Langmuir 1:1. Ái

lực liên kết (KD) được báo cáo là tỷ lệ của hằng số tốc độ (koff/kon). Giá trị KD của kháng thể hK2/CD3 đặc hiệu đôi chọn lọc được liệt kê trong **Bảng 39**.

Bảng 39. Giá trị K_D của kháng thể hK2/CD3 đặc hiệu đôi chọn lọc đối với nhánh liên kết tương ứng

Nhánh KLK2	K_D (nM)
Fab KL2B467	0,09
Fab KL2B494	0,06
KL2B359-LH-scFv	0,63
KL2B413-LH-scFv	16,4
Fab CD3B376	20-40
Fab CD3W245	0,14
scFv LH CD3W245	20-30
Fab KL2B30	2
Fab KL2B53	0,1
Fab KL2B242	0,14

Độ ổn định nhiệt của kháng thể hK2 x CD3 đặc hiệu đôi chọn lọc

Độ ổn định nhiệt của mẫu kháng thể đặc hiệu đôi được xác định bằng phương pháp NanoDSF sử dụng thiết bị Prometheus tự động. Phép đo được thực hiện bằng cách nạp mẫu vào ống mao dẫn 24 lỗ từ đĩa mẫu 384 lỗ. Thực hiện lặp lại quá trình này cho từng mẫu. Giao diện người dùng Prometheus NanoDSF (tab Melting Scan) được sử dụng để thiết lập thông số thử nghiệm cho quá trình thực hiện. Quá trình quét nhiệt cho mẫu từ 20 °C đến 95 °C với tốc độ 1,0 °C/phút. Công nghệ UV kép theo dõi huỳnh quang tryptophan và tyrosine nội tại ở bước sóng phát xạ 330 nm và 350 nm, và tỷ lệ này (F350 nm/F330 nm) được vẽ đồ thị dựa trên nhiệt độ để tạo ra một đường cong mở rộng. Nano DSF được sử dụng để đo Tm của tất cả các phân tử ở nồng độ 0,5 mg/mL trong nước muối đệm photphat, pH 7,4. Các giá trị Tm đo được được liệt kê trong Bảng 40.

Bảng 40. Giá trị Tm đối với nhánh liên kết KLK2 hoặc CD3 của kháng thể hK2 x CD3 đặc hiệu đôi chọn lọc.

Phân tử	Tm (°C) bằng DSF
KL2B413 (scFv)	67
KL2B359 (scFv)	67
KL2B30 (Fab)	>70
KL2B242 (Fab)	>70
KL2B53 (Fab)	>70
KL2B467 (Fab)	>70
KL2B494 (Fab)	>70
CD3B376 (Fab)	61
scFv LH CD3W245	66

Khả năng tự liên kết bằng AC-SINS (Quang phổ hạt nano tương tác tự thu nhận ái lực)

Xét nghiệm sàng lọc thông lượng cao được sử dụng để đo lường xu hướng tự tương tác của ứng viên Ab. Xu hướng tự tương tác thường chuyển thành khả năng hòa tan Ab kém và khó khăn trong sản xuất Ab ngược dòng. Trong xét nghiệm này, các hạt nano vàng (AuNP) được phủ bằng kháng thể thu nhận kháng IgG (H+L) người của dê, sau đó được ủ với Ab ứng viên khi có IgG đa dòng của dê. Ab ứng viên bất kỳ tự liên kết sẽ đưa AuNP đến gần nhau, dẫn đến dịch chuyển bước sóng plasmon của hạt nano (λ_p), còn được gọi là bước sóng ở mức hấp thụ cực đại (λ_{max}). Độ lớn dịch chuyển ($\Delta\lambda max$) đối với mỗi Ab ứng viên là biểu thị cường độ tự liên kết của nó. Các kháng thể đối chứng phù hợp được sử dụng trong xét nghiệm này cho thấy khả năng tự liên kết từ mức 0 đến mức cao. Tất cả các phân tử được thử nghiệm trong xét nghiệm này cho thấy rủi ro tự liên kết từ mức 0 đến mức thấp.

Ví dụ 7: Đặc điểm trong ống nghiệm và trong cơ thể sống của kháng thể hK2xCD3 đặc hiệu đôi

Có chế gây độc tế bào trong ống nghiệm của kháng thể hK2xCD3 đặc hiệu đôi

Tiềm năng gây độc tế bào của kháng thể đặc hiệu đôi tạo ra được đo *trong ống nghiệm* bằng xét nghiệm gây độc tế bào qua trung gian tế bào T- bằng kỹ thuật hình ảnh tua nhanh thời gian trực tiếp trên nền tảng Incucyte. Kháng thể đặc hiệu đôi đã được thử nghiệm trên tế bào VCaP thuộc dòng tế bào dương tính hK2 khi có các tế bào CD3+ T dạng pan của người phân lập từ những người cho khỏe mạnh với tỷ lệ Tế bào thực thi:Tế bào đích (tỷ lệ E:T) là 3:1. Tế bào chết theo sự chết theo chương trình của tế bào được theo dõi bằng cách đo tín hiệu huỳnh quang từ thuốc nhuộm được biểu hiện ổn định bằng tế bào VCaP đích.

Tế bào T pan bình thường của người cho được ủ cùng lúc với tế bào KLK2 + VCaP. Kháng thể KLK2xCD3 đặc hiệu đôi được định liều từ 0 đến 100nM trong 96 giờ. Tỷ lệ tế bào thực thi trên tế bào đích (ET)3:1 đã được sử dụng. HÌNH 8A minh họa cơ chế gây độc tế bào đích trong ống nghiệm của các phân tử đặc hiệu đôi KL2BxCD3 được đo bằng hệ thống hình ảnh incuCyte theo thời gian thực để định lượng tế bào đích bị chết. Tế bào đích đang biểu hiện ổn định một chất nhuộm hạt nhân màu đỏ được đo bằng hệ thống hình ảnh IncuCyte theo thời gian thực để định lượng tế bào đích bị chết. Sự ly giải tổng thể của tế bào khối u được vẽ biểu đồ dựa trên đường cong tiêu diệt tế bào VCaP về mặt động học có AUC theo thời gian thực (HÌNH 8A). HÌNH 8B minh họa cơ chế gây độc tế bào đích trong ống nghiệm của các phân tử đặc hiệu đôi KL2BxCD3 được đo bằng thuốc thử caspase 3/7 huỳnh quang để đo tín hiệu chết theo chương trình của tế bào từ tế bào đích bị chết. Thuốc thử Caspase 3/7 huỳnh quang màu xanh lá được sử dụng để đo tín hiệu tế bào chết theo chương trình từ tế bào đích bị chết. Hoạt tính Caspase 3/7 tổng thể được vẽ biểu đồ dựa trên đường cong hoạt tính caspase 3/7 có AUC theo thời gian thực (HÌNH 8B). Dữ liệu cho thấy rằng kháng thể hK2/CD3 đặc hiệu đôi thúc đẩy lượng tế bào VCaP còn sống giảm phụ thuộc liều với thời gian ngày càng tăng, do đó khiến tế bào khối u VCaP bị chết qua trung gian tế bào T. Do đó, kháng thể hK2xCD3 đặc hiệu đôi có hiệu quả trong hoạt hóa tế bào T qua trung gian và cho thấy khả năng tiêu diệt tế bào khối u KLK2+ phụ thuộc liều.

Hoạt hóa và tăng sinh tế bào T trong ống nghiệm bằng phân tử hK2xCD3 đặc hiệu đôi

Kháng thể hK2xCD3 đặc hiệu đôi được thử nghiệm về khả năng thúc đẩy hoạt hóa và tăng sinh tế bào T. Tế bào T pan bình thường của người cho được gắn nhãn bằng CFSE (5 uM) và được đồng nuôi cấy với tế bào VCap KLK2 (+). Kháng thể KLK2xCD3 đặc hiệu đôi được định liều từ 0 đến 100 nM trong 96 giờ. Tỷ lệ tế bào thực thi trên tế bào đích (ET)3:1 đã được sử dụng. Sau 96 giờ ủ cùng lúc, tế bào được thu gom và nhuộm bằng thuốc nhuộm phân biệt tế bào sống/chết CD25. Phân tích bằng phương pháp đếm và đo tế bào theo dòng được thực hiện trên máy đếm và đo tế bào theo dòng Fortessa với phần mềm Flowjo. Các tần số CD25 đánh dấu pha loãng và hoạt hóa thuốc nhuộm CTV đã được xác định. Tần số của các tế bào dương tính với CD25 ở các liều lượng khác nhau được sử dụng để vẽ biểu đồ hoạt hóa T trong ống nghiệm (HÌNH 9A). Cổng tăng sinh được xác định bằng cách sử dụng nhóm điều trị 0nM. Tần suất của các tế bào đi vào cổng tăng sinh được sử dụng để vẽ biểu đồ tăng sinh tế bào T trong ống nghiệm (HÌNH 9B). Dữ liệu xác nhận hoạt hóa và tăng sinh tế bào T phụ thuộc liều bằng các kháng thể KLK2xCD3 đặc hiệu đôi khác nhau.

Giải phóng xytokin của tế bào T trong ống nghiệm bằng các phân tử hK2xCD3 đặc hiệu đôi.

Ảnh hưởng của kháng thể kháng hK2xCD3 đối với giải phóng xytokin của tế bào T đã được đo trong ống nghiệm. Mẫu lớp bề mặt được thu gom từ thí nghiệm gây độc tế bào trong ống nghiệm theo mô tả ở trên. Một xét nghiệm xytokin 13-plex Luminex đã được thực hiện để định lượng nồng độ IFN- và TNF-α ở các mức liều khác nhau của kháng thể hK2xCD3 đặc hiệu đôi. HÌNH 10A và HÌNH 10B minh họa giải phóng xytokin chức năng bởi tế bào T hoạt hóa và kích hoạt bằng kháng thể KLK2xCD3 đặc hiệu đôi theo cách phụ thuộc liều.

Hiệu quả của kháng thể hK2xCD3 đặc hiệu đôi trong mô hình ghép ngoại lai dưới da (SC) tuyến tiền liệt của người đã thiết lập ở chuột được nhân tính hóa tế bào T.

Mục đích của nghiên cứu này là đánh giá hiệu quả trong cơ thể sống của KLK2xCD3 đặc hiệu đôi trong mô hình ghép ngoại lai VCaP khối u tuyến tiền liệt của người s.c. ở chuột. Hiệu quả trong cơ thể sống của kháng thể KLK2xCD3 đặc hiệu đôi đã được đánh giá trong mô hình ghép ngoại lai VCaP khối u tuyến tiền liệt của người s.c. ở chuột. Hiệu quả kháng khối u của phân tử KLK2xCD3 được đánh giá trong

mảnh ghép ngoại lai VCaP tuyến tiền liệt của người SC đã được thiết lập. Những con chuột đực NSG còn nguyên vẹn được sử dụng để cung cấp vật chủ thích hợp để ghép khối u và tế bào T của người. VCaP dòng tế bào tuyến tiền liệt của người được lấy từ Bộ sưu tập giống chuẩn của Mỹ (American Type Culture Collection, ATCC). Tế bào VCaP được thu gom trong quá trình tăng trưởng theo cấp số nhân và chuột được tiêm 1×10^7 tế bào SC với thể tích 0,2 mL ở sườn bên phải. 20e6 tế bào T của người được tiêm i.p cho mỗi con vật. Ba mức liều được đánh giá với mức tăng gấp 5 lần: 0,2 mg/kg, 1 mg/kg và 5 mg/kg (HÌNH 39A). Các kháng thể đặc hiệu đôi được định liều hai lần một tuần qua i.p. Máu mắt được lấy mẫu vào thời điểm 6 giờ sau khi dùng liều i.p đầu tiên và nồng độ xytokin chức năng được đo bằng xét nghiệm dựa trên Luminex (Hình 39B). Các phép đo thể tích khối u và trọng lượng cơ thể được thu thập hai lần mỗi tuần trong tất cả các nghiên cứu. Phần trăm delta ức chế phát triển khối u (ΔTGI) được xác định là sự khác biệt giữa gánh nặng khối u trung bình của nhóm được điều trị và nhóm đối chứng, được tính bằng% ΔTGI = ([(TVc-TVc0)-(TVt-TVt0)]/(TVc-TVc0))×100; trong đó 'TVc' là gánh nặng khối u trung bình của một nhóm đối chứng đã cho, "TVc0" là gánh nặng khối u ban đầu trung bình của nhóm đối chứng đã cho, 'TVt' là gánh nặng khối u trung bình của nhóm được điều trị và "TVt0" là gánh nặng khối u ban đầu trung bình của nhóm được điều trị. %TGI được xác định là ([TVc-TVt]/TVc)×100.

Ít nhất một hợp chất KLK2xCD3 theo sáng chế hiện tại đã cho thấy tác dụng kháng khối u phụ thuộc liều, tức là ở 1 mg/kg, KLCB80 cho thấy ức chế phát triển của khối u vùng rìa và ở 5 mg/kg cho thấy tác dụng kháng khối u mạnh mẽ. Đánh giá xytokin tại thời điểm 6 giờ sau khi dùng thuốc đầu tiên cho thấy giải phóng xytokin chức năng trên giá trị nền của KLCB80 hoạt động, phù hợp với hiệu quả trong cơ thể sống.

Ví dụ 8: Tạo và đặc trưng hóa CAR bao gồm 11B6.

Cấu trúc và biểu hiện của CAR scFv 11B6 hK2

Cấu trúc CAR hK2 (CAR13: HL_HCNhân tính hóa_LCNhân tính hóa_20AA và CAR15. LH_LCNhân tính hóa_HCNhân tính hóa_20AA) bao gồm scFv có nguồn gốc từ kháng thể 11B6 nhắm mục tiêu hK2 được cấu trúc theo minh họa ở HÌNH 11. Các tế bào T được kích thích CD3/CD28 mở rộng T của người Dynabeads phụ thuộc vào quá trình điện phân, sau đó được rửa ba lần bằng OPTI-MEM (Invitrogen), và tái huyền phù trong OPTI-MEM ở nồng độ cuối cùng là $50x10^6$/ml. Sau đó, 0,1 ml tế bào (5E6) được trộn với 10 µg ARN mã hóa CAR IVT và được điện di. Sau khi điện di, các tế bào T được chuyển sang đĩa 6 lỗ và được đưa trở lại ngay lập tức vào máy ủ 37 °C. Tế bào T phôi người được sử dụng phương pháp điện di không có mARN (MÔ PHỎNG) hoặc 10 µg mARN biểu hiện CAR hK2 scFv hoặc CAR đối chứng không liên quan. Biểu hiện bề mặt CAR 24 giờ sau điện di được đo bằng phương pháp đếm và đo tế bào theo dòng (flow cytometry) sau khi nhuộm bằng 2 µg/ml protein L biotinyl hóa và PE liên hợp với streptavidin (bảng trên cùng ở HÌNH 12) hoặc hK2 biotinyl hóa (1 µg/ml) và PE liên hợp với streptavidin (bảng dưới cùng ở HÌNH 12).

Hai mươi bốn giờ sau điện di, các tế bào T đã được đếm. 1E5 tế bào T được thu gom cho mỗi lần đếm. Các tế bào được rửa bằng dung dịch đệm FACS hai lần bằng 200 µL/lỗ dung dịch đệm FACS đối với đĩa vi chuẩn độ, với lớp bề mặt được loại bỏ. Tất cả các lỗ được nhuộm bằng 100 µl dung dịch đệm nhuộm có chứa Protein L (Genscript, Cat. Số M000971:500;2 ug/ml), ủ ít nhất 30 phút ở 4 °C trong khi tránh ánh sáng. Các tế bào được rửa bằng cách thêm dung dịch đệm FACS hai lần, sử dụng 150 µL/lỗ đối với đĩa vi chuẩn độ có dung dịch đệm FACS. Ly tâm ở 400x g được thực hiện trong 4 phút ở nhiệt độ phòng. Lớp bề mặt được loại bỏ sau đó. Tất cả các lỗ được nhuộm bằng 100 µl Streptavidin-R-Phycoerythrin (SA-PE;1:250) và thuốc nhuộm tế bào chết hồng ngoại gần có thể cố định và phân biệt tế bào sống/chết (1:1000), ủ ít nhất trong 30 phút ở 4 °C trong khi tránh ánh sáng. Sau đó, các tế bào đã sẵn sàng để phân tích bằng phương pháp đếm và đo tế bào theo dòng.

Theo minh họa ở HÌNH 12, bảng trên cùng, nhuộm protein L được quan sát thấy trên cả CAR HL & LH KLK2 (tương ứng là 41,4 % và 66,3 %), trong khi chỉ thấy nhuộm nền (~ 5,5 %) ở các tế bào T đối chứng là tế bào T không được điện di mARN. Theo minh họa ở HÌNH 12, bảng dưới cùng, biểu hiện CAR trên tế bào T chính của người cũng có thể được phát hiện thông qua protein KLK2 tái tổ hợp dán

nhãn biotin nội bộ J&J (protein Biotin-Hk2, Lô:20180810, CBIS ID:KL2W12.CB.003, 2,4 mg/ml, Benzamidine 1 mM) tiếp theo là SA-PE. Theo trình bày, các tế bào T biểu hiện hiệu quả CAR LH KLK2 (82,7 %) khi được đo bằng phương pháp đếm và đo tế bào theo dòng (flow cytometry), trong khi chỉ nhìn thấy nhuộm nền (~ 1,73 % hoặc 1,19 %) ở các tế bào T đối chứng là tế bào T không được điện di mARN hoặc CAR đối chứng không được tiết lộ (không đặc hiệu với KLK2). Kết quả được trình bày đối với các tế bào T đại diện của người cho và có thể sao chép ở nhiều người cho (ít nhất n = 3).

Bảng 41 thể hiện số ID trình tự của CAR13 và 15.

Tiêu diệt tế bào khối u bằng tế bào CAR-T 11B6 hK2

Đồng nuôi cấy cho xét nghiệm gây độc tế bào dựa trên CellTrace màu tím (CTV, Thermo Fisher Scientific) sử dụng máy đếm và đo tế bào theo dòng được thực hiện để nghiên cứu cơ chế gây độc tế bào của tế bào CAR-T 11B6.

Tế bào T được chuẩn bị như sau. Hai mươi bốn giờ sau điện di, các tế bào T được đếm và tái huyền phù ở nồng độ cần thiết để có E:T cô đặc/mong muốn nhất. Tế bào T được thêm vào ở 100 µl/lỗ trong xét nghiệm ($2x10^6$ tế bào/ml; được đặt vào đĩa 100 µl theo tỷ lệ E:T là 10:1, tức là 2E5 tế bào T trên 2E4 tế bào đích). Dung dịch gốc có nồng độ E:T là 10:1 đã được tạo ra, với các dung dịch pha loãng nối tiếp gấp hai lần được thực hiện bằng môi trường tế bào T hoàn toàn (Chất tối ưu hóa (Optimizer) có CTS, 5 % Huyết thanh người, 1 % GlutaMax) đến 0,3125:1. Tế bào T được đặt vào đĩa (100 ul/lỗ) thành ba bản bằng cách sử dụng đĩa đã xử lý nuôi cấy mô đáy tròn có 96 lỗ.

Các tế bào đích gắn nhãn CTV được chuẩn bị như sau. 20 µL DMSO được thêm vào lọ chứa dung dịch nhuộm CTV. Dung dịch gốc này được pha loãng thành 20 mL PBS (làm ấm đến 37 °C) để có dung dịch nhuộm 5 µM. 10E6 tế bào khối u được thu gom, rửa bằng PBS hai lần và tái huyền phù trong 4E6/ml (2,5 ml). Thêm một thể tích (2,5 ml) dung dịch nhuộm CTV tương đương. Các tế bào được ủ trong 20 phút trong máy ủ 37 °C. 40 ml PRMI + 20 % FBS đã được thêm vào tế bào để hấp thụ thuốc nhuộm bất kỳ chưa liên kết. Các tế bào được ủ trong 5 phút. Các tế bào được

cho ly tâm trong 5 phút ở 400 x g. Viên tế bào được tái huyền phù trong môi trường RPMI+10 % FBS đã được làm ấm trước đó. Trong khi chờ đợi, các tế bào T được cấy giống ở tỷ lệ E/T mong muốn theo mô tả ở trên. Các dòng tế bào khối u Vcap (KLK2+) và DU145 (KLK2-) đã được đếm lại, sau đó các tế bào được tái huyền phù ở 2E5/ml và 100 ul thành hai bản. Các tế bào được ủ cùng lúc với các dòng tế bào khối u được gắn nhãn trong một đĩa 96 lỗ đáy phẳng.

Xét nghiệm gây độc tế bào được thực hiện bằng máy đếm và đo tế bào theo dòng như sau. Sau 20 giờ đồng nuôi cấy, tất cả các tế bào được chuyển sang đĩa 96 lỗ đáy chữ U và rửa sạch. Sau 20 giờ đồng nuôi cấy, tất cả các tế bào được thu gom từ đĩa 96 lỗ đáy phẳng và chuyển sang đĩa 96 lỗ đáy chữ U, sau đó rửa sạch. 30 µl trypsin 0,25 % được thêm vào tất cả các lỗ và ủ trong 5 phút trong máy ủ 37 °C. Sau 5 phút, tất cả các tế bào khối u được thu gom vào đĩa 96 lỗ đáy chữ U. Tế bào được cho ly tâm và rửa sạch trong 5 phút ở 400 x g hai lần. Sau đó, viên tế bào được tái huyền phù trong thuốc nhuộm hồng ngoại gần có thể cố định LIVE/DEAD™ pha loãng (1:1000) (100 µl). Các tế bào được ủ trong 30 phút ở 4 °C, và được rửa bằng dung dịch đệm FACS hai lần bằng cách ly tâm các tế bào trong 5 phút ở 400 x g. Sau khi rửa, tất cả các tế bào được cố định trong 10 phút bằng 100 µl dung dịch đệm cố định BD Cytofix™ (50 ul dung dịch đệm FACS + 50 ul dung dịch đệm cố định). Các tế bào được cho ly tâm và rửa trong 5 phút ở 400 x g một lần. Viên tế bào được tái huyền phù trong dung dịch đệm FACS. Các mẫu nhuộm được phân tích bằng phương pháp đếm và đo tế bào theo dòng đa màu sau khi kết thúc thời gian ủ.

Tỷ lệ phần trăm hoạt tính gây độc tế bào được tính theo phương trình sau:

% chết đặc hiệu =% Tế bào hồng ngoại gần+CTV+(chết) -% tế bào hồng ngoại gần+CTV+ tự phát / (100 % -% tế bào hồng ngoại gần+CTV+(chết) tự phát) x 100 %.

24 giờ sau chuyển nhiễm tạm thời, các tế bào đích (tế bào Vcap dương tính hK2 và tế bào DU145 âm tính hK2) được gắn nhãn bằng thuốc nhuộm huỳnh quang Cell Trace Màu tím (CTV), sau đó được đồng nuôi cấy với các tế bào CAR-T hK2. Mô phỏng tế bào T đóng vai trò đối chứng âm của tế bào thực thi. Các tế bào được

đồng nuôi cấy trong 20 giờ với tỷ lệ tế bào thực thi trên tế bào đích (E/T) nằm trong khoảng từ 0,3125:1 đến 10:1 theo minh họa trong HÌNH 13. Phần trăm tiêu diệt được đo bằng tỷ lệ giữa số lượng tế bào đích sống (âm tính với chất nhuộm khả năng sống được) (dương tính CTV) tuyệt đối còn lại trong mẻ đồng nuôi cấy so với số lượng tế bào đích sống được nuôi cấy mà không có tế bào CAR-T. Theo minh họa, các tế bào CAR T LH hK2 đã ly giải đặc hiệu và hiệu quả tế bào Vcap thuộc dòng tế bào ung thư tuyến tiền liệt hK2 (+) của người (HÌNH 13, bảng trên cùng) nhưng không phải tế bào DU145 K2 (-) (HÌNH 13, bảng dưới cùng) với tỷ lệ E/T là 10:1 đến 0,3125:1, trong khi chỉ thấy gây độc tế bào nền ở các tế bào T là Mô phỏng hoặc CAR HL hK2.

Tế bào CAR-T hK2 cũng được thử nghiệm về gây độc tế bào theo thời gian thực bằng xCELLigence dưới dạng hệ thống phân tích tế bào theo thời gian thực làm xét nghiệm hiệu lực đối với cơ chế ly giải tế bào đích qua trung gian tế bào miễn dịch.

50 µL môi trường nuôi cấy tế bào ung thư đích được thêm vào mỗi lỗ của Đĩa điện tử 96 lỗ (ACEA Biosciences), và trở kháng nền được đo và hiển thị dưới dạng Chỉ số tế bào. Sau đó, các tế bào đích kết dính VCap và DU145 được phân ly và cấy giống ở mật độ 5E4 tế bào (VCap), 5E3 tế bào (DU145)/lỗ trên đĩa điện tử với thể tích 100 µL, và được phép kết dính thụ động trên bề mặt điện cực. Sau khi cấy giống, đĩa điện tử được giữ ở nhiệt độ môi trường bên trong tủ cấy vi sinh (laminar flow hood) trong 30 phút, sau đó được chuyển đến thiết bị RTCA MP bên trong tủ ủ nuôi cấy tế bào. Quá trình ghi dữ liệu được bắt đầu ngay sau khoảng cách thời gian 15 phút trong toàn bộ thời gian (96 giờ) của thí nghiệm.

Tại thời điểm điều trị được áp dụng (24 giờ sau cấy giống tế bào ung thư), việc thu nhận dữ liệu bị tạm dừng, 50 µL môi trường được loại bỏ khỏi mỗi lỗ và các tế bào CAR-T thực thi được thêm vào với các tỉ lệ tế bào thực thi trên tế bào đích (E:T) khác nhau và với thể tích 50 µL. Tế bào CAR-T hK2 và tế bào CAR T (không phải đặc hiệu với hK2) đối chứng không được tiết lộ được tái huyền phù. Sau đó, thực hiện pha loãng gấp hai lần thành hai bản trong đĩa 96 lỗ (tỷ lệ E/T từ 5:1 đến 0,156:1). Các đối chứng tế bào đích thêm tế bào thực thi Mô phỏng (không có tế bào T điện di ARN) cũng được thêm vào các tế bào đích.

Tế bào đích VCap (5E4) và DU145 (5E3) được ủ bằng Mô phỏng, 10 µg tế bào CAR LH 11B6 hK2 được điện di với mARN (24 giờ sau chuyển nhiễm) hoặc tế bào CAR-T đối chứng với các tỷ lệ E:T khác nhau trong khoảng 72 giờ. Đồ thị chỉ số tế bào (CI) chuẩn hóa cho VCap và DU145 được minh họa lần lượt ở HÌNH 14 và HÌNH 15. Khi được cấy giống một mình, các tế bào đích bám vào đĩa và tăng sinh, làm tăng chỉ số CI. Khi các tế bào T được thêm vào các tế bào đích, tế bào CAR hK2 và tế bào CAR-T đối chứng làm trung gian cho quá trình ly giải tế bào VCap hK2 (+) và quá trình CI giảm dần liên tiếp theo tỷ lệ E/T từ 5:1 xuống 0,156:1.

Sản xuất xytokin bởi tế bào CAR-T 11B6 hK2

IFN-γ được tạo ra bởi tế bào T gây độc tế bào cho phép sử dụng khả năng giám sát miễn dịch đối với khối u, có thể ức chế trực tiếp tăng sinh và gây ra tế bào chết theo chương trình của một số khối u ác tính *trong cơ thể sống* và *trong ống nghiệm*. Để xác định xem liệu các tế bào CAR-T hK2 có thể nhận ra và được hoạt hóa bởi tế bào khối u hK2 (+) hay không, lớp bề mặt được thu gom từ xét nghiệm tiêu diệt dựa trên xCELLigence, theo mô tả trong Ví dụ 3. Sau khoảng 70 giờ đồng nuôi cấy, lớp bề mặt được thu gom và xét nghiệm bằng ELISA theo các hướng dẫn được cung cấp cùng với bộ kit ELISA (Human IFN-γ ELISA MAX™ Deluxe, BioLegend, Cat#:430106).

Việc sản xuất IFN-γ của tế bào CAR-T được kích thích bằng kháng nguyên được minh họa ở HÌNH 16. Tế bào CAR LH hK2 và tế bào CAR-T đối chứng tiết ra IFN-γ trong quá trình đồng nuôi cấy với tế bào VCap biểu hiện hK2 theo cách phụ thuộc vào tỷ lệ E:T, nhưng không phải trong quá trình đồng nuôi cấy với tế bào DU145 âm tính với hK2. CAR đối chứng không được tiết lộ tiết ra lượng IFN- γ nhiều hơn do mức biểu hiện kháng nguyên cao hơn nhiều so với hK2. Nồng độ IFN-γ trung bình ± SD (pg/ml) từ các mẫu cấy trùng lặp được ghi lại.

Ví dụ 9: Tạo và đặc trưng hóa cấu trúc CAR scFv bổ sung

Theo mô tả trong Ví dụ 1, ectodomain của 11B6 được nhân bản dưới dạng scFv không giữ được liên kết ở nhiệt độ cao (55 °C), do đó các chiến dịch bổ sung được bắt đầu để tạo ra kháng thể mới được nhân tính hóa từ 11B6 mẹ.

CAR hK2 chứa scFv ổn định nhiệt có nguồn gốc từ kháng thể 11B6 được tạo ra (CAR1-CAR12, CAR14, CAR16). Mô tả và SỐ TRÌNH TỰ: của các cấu trúc CAR có chứa các scFv ổn định nhiệt được cung cấp trong Bảng 13. Các tên trong mô tả (HCG5, LCD6, HCF3, LCB7) đề cập đến chuỗi VH hoặc VL được xác định trong Ví dụ 1, 20AA đề cập đến cầu nối dài 20 axit amin giữa các cặp VH/VL trong scFv. scFv trong CAR được nhân bản theo định hướng VH-L-VL hoặc VL-L-VH.

Các scFv đã tạo ra cũng được kết hợp vào cấu trúc CAR (CAR17-CAR36) và được tạo đặc trưng thêm. Bảng 41 thể hiện các cấu trúc CAR đã tạo và SỐ ID TRÌNH TỰ của chúng. Trình tự tín hiệu được sử dụng là MAWVWTLLFLMAAAQSIQA (SỐ ID TRÌNH TỰ: 24)

Bảng 41.

Tên cấu trúc CAR	Mô tả của scFv trong CAR	SỐ ID TRÌNH TỰ: của trình tự axit amin scFv của CAR	SỐ ID TRÌNH TỰ:của toàn bộ miền ECD của CAR (bao gồm trình tự tín hiệu)	SỐ ID TRÌNH TỰ: của trình tự axit amin CAR
CAR1	HL_HCG5_LCD6_20AA (scFv1)	8	29	46
CAR2	HL_HCG5_LCNhân tính hóa_20AA (scFv2)	9	30	47
CAR3	HL_HCF3_LCB7_20AA (scFv3)	10	31	48
CAR4	HL_HCG5_LCB7_20AA (scFv4)	11	32	49
CAR5	LH_LCD6_HCG5_20AA (scFv5)	12	33	50
CAR6	LH_LCNhân tính hóa_HCF3_20AA (scFv6)	13	34	51
CAR7	LH_LCNhân tính hóa_HCG5_20AA (scFv7)	14	35	52
CAR8	LH_LCB7_HCF3_20AA (scFv8)	15	36	53
CAR9	LH_LCB7_HCG5_20AA (scFv9)	16	37	54
CAR10	LH_LCD6_HCF3_20AA (scFv10)	17	38	55
CAR11	HL_HCNhân tính hóa_LCB7_20AA (scFv11)	18	39	56
CAR12	HL_HCNhân tính hóa_LCD6_20AA (scFv12)	19	40	57

CAR13	HL_HCNhân tính hóa_LCNhân tính hóa_20AA (scFv13)	20	41	58
CAR14	LH_LCD6_HCNhân tính hóa_20AA (scFv14)	21	42	59
CAR15	LH_LCNhân tính hóa_HCNhân tính hóa_20AA (scFv15)	22	43	60
CAR16	LH_LCB7_HCNhân tính hóa_20AA (scFv16)	23	44	61
CAR17	KL2B413_HL (scFv17)	133	149	153
CAR18	KL2B413_LH (scFv18)	134	150	154
CAR19	KL2B359_HL (scFv19)	135	151	155
CAR20	KL2B359_LH (scFv20)	136	152	156
CAR21	KL2B357_HL	318	410	426
CAR22	KL2B357_LH	319	411	427
CAR23	KL2B358_HL	320	412	428
CAR24	KL2B358_LH	321	413	429
CAR25	KL2B360_HL	322	414	430
CAR26	KL2B360_LH	323	415	431
CAR27	KL2B30_HL	404	416	432
CAR28	KL2B30_LH	405	417	433
CAR29	KL2B53_HL	406	418	434
CAR30	KL2B53_LH	407	419	435
CAR31	KL2B242_HL	408	420	436
CAR32	KL2B242_LH	409	421	437
CAR33	KL2B467_HL	324	422	438
CAR34	KL2B467_LH	325	423	439
CAR35	KL2B494_HL	308	424	440
CAR36	KL2B494_LH	316	425	441
LCNhân tính hóa đề cập đến hu11B6_VL. HCNhân tính hóa đề cập đến hu11B6_VH				

Trình tự axit amin scFv của CAR được trình bày trong bảng 13 của Ví dụ 2.

Miền ECD đầy đủ chiều dài và trình tự axit amin đầy đủ chiều dài của CAR được liệt kê sau đây.

SỐ ID TRÌNH TỰ: 29 - Miền liên kết kháng nguyên ngoại bào 1 (HL_HCG5_LCD6_20AA)

MAWVWTLLFLMAAAQSIQAQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDY
AWNWIRQFPGKGLEWMGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSV
TPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSD
IVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYA
ASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIQSVQAEDVSVYFCQQTRKVPYTFGQGTK
LEIK

SỐ ID TRÌNH TỰ: 30 - Miền liên kết kháng nguyên ngoại bào 2 (HL_HCG5_LCNhân tính hóa_20AA)

MAWVWTLLFLMAAAQSIQAQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDY
AWNWIRQFPGKGLEWMGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSV
TPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSD
IVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYA
ASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTK
LEIK

SỐ ID TRÌNH TỰ: 31 - Miền liên kết kháng nguyên ngoại bào 3 (HL_HCF3_LCB7_20AA)

MAWVWTLLFLMAAAQSIQAQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDY
AWNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVT
PVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSDI
VLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAA
SNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKL
EIK

SỐ ID TRÌNH TỰ: 32 - Miền liên kết kháng nguyên ngoại bào 4 (HL_HCG5_LCB7_20AA)

MAWVWTLLFLMAAAQSIQAQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDY
AWNWIRQFPGKGLEWMGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSV

TPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSD
IVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYA
ASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTK
LEIK

SỐ ID TRÌNH TỰ: 33 - Miền liên kết kháng nguyên ngoại bào 5 (LH_LCD6_HCG5_20AA)

MAWVWTLLFLMAAAQSIQADIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGT
SLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIQSVQAEDV
SVYFCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGP
GLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWMGYISYSGSTTYNP
SLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVT
VSS

SỐ ID TRÌNH TỰ: 34 - Miền liên kết kháng nguyên ngoại bào 6 (LH_LCNhân tính hóa_HCF3_20AA)

MAWVWTLLFLMAAAQSIQADIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGT
SLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDV
AVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGP
GLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPS
LKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTV
SS

SỐ ID TRÌNH TỰ: 35 - Miền liên kết kháng nguyên ngoại bào 7 (LH_LCNhân tính hóa_HCG5_20AA)

MAWVWTLLFLMAAAQSIQADIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGT
SLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDV
AVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGP
GLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWMGYISYSGSTTYNP
SLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVT
VSS

SỐ ID TRÌNH TỰ: 36 - Miền liên kết kháng nguyên ngoại bào 8 (LH_LCB7_HCF3_20AA)

MAWVWTLLFLMAAAQSIQADIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGT
SLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDV
AVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGP
GLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPS
LKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTV
SS

SỐ ID TRÌNH TỰ: 37 - Miền liên kết kháng nguyên ngoại bào 9 (LH_LCB7_HCG5_20AA)

MAWVWTLLFLMAAAQSIQADIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGT
SLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDV
AVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGP
GLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWMGYISYSGSTTYNP
SLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVT
VSS

SỐ ID TRÌNH TỰ: 38 - Miền liên kết kháng nguyên ngoại bào 10 (LH_LCD6_HCF3_20AA)

MAWVWTLLFLMAAAQSIQADIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGT
SLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIQSVQAEDV
SVYFCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGP
GLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPS
LKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTV
SS

SỐ ID TRÌNH TỰ: 39 - Miền liên kết kháng nguyên ngoại bào 11 (HL_HCNhân tính hóa_LCB7_20AA)

MAWVWTLLFLMAAAQSIQAQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDY
AWNWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTMSRDTSKNQFSLKLSSV

TAVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSD
IVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYA
ASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTK
LEIK

SỐ ID TRÌNH TỰ: 40 - Miền liên kết kháng nguyên ngoại bào 12 (HL_HCNhân tính hóa_LCD6_20AA)

MAWVWTLLFLMAAAQSIQAQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDY
AWNWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTMSRDTSKNQFSLKLSSV
TAVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSD
IVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYA
ASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIQSVQAEDVSVYFCQQTRKVPYTFGQGTK
LEIK

SỐ ID TRÌNH TỰ: 41 - Miền liên kết kháng nguyên ngoại bào 13 (HL_HCNhân tính hóa_LCNhân tính hóa_20AA)

MAWVWTLLFLMAAAQSIQAQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDY
AWNWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTMSRDTSKNQFSLKLSSV
TAVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSD
IVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYA
ASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTK
LEIK

SỐ ID TRÌNH TỰ: 42 - Miền liên kết kháng nguyên ngoại bào 14 (LH_LCD6_HCNhân tính hóa_20AA)

MAWVWTLLFLMAAAQSIQADIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGT
SLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIQSVQAEDV
SVYFCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGP
GLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPS
LKSRVTMSRDTSKNQFSLKLSSVTAVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVT
VSS

SỐ ID TRÌNH TỰ: 43 - Miền liên kết kháng nguyên ngoại bào 15 (LH_LCNhân tính hóa_HCNhân tính hóa_20AA)

MAWVWTLLFLMAAAQSIQADIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGT
SLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDV
AVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGP
GLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPS
LKSRVTMSRDTSKNQFSLKLSSVTAVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVT
VSS

SỐ ID TRÌNH TỰ: 44 - Miền liên kết kháng nguyên ngoại bào 16 (LH_LCB7_HCNhân tính hóa_20AA)

MAWVWTLLFLMAAAQSIQADIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGT
SLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDV
AVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGP
GLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPS
LKSRVTMSRDTSKNQFSLKLSSVTAVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVT
VSS

SỐ ID TRÌNH TỰ: 149 (KL2B413_HL)

MAWVWTLLFLMAAAQSIQAEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSY
WMTWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSERYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQ
MNSLRAEDTAVYYCARDQNYDILTGHYGMDVWGQGTTVTVSSGGSEGKSSG
SGSESKSTGGSEIVLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLSWYQQKPGKAP
KLLIYATSTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPRTFG
QGTKVEIK

SỐ ID TRÌNH TỰ: 150 (KL2B413_LH)

MAWVWTLLFLMAAAQSIQAEIVLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLS
WYQQKPGKAPKLLIYATSTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYC
QQLNSYPRTFGQGTKVEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEVQLVESGGGLVQP
GGSLRLSCAASGFTFSSYWMTWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSERYYVDSVK

GRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDQNYDILTGHYGMDVWGQ
GTTVTVSS

SỐ ID TRÌNH TỰ: 151 (KL2B359_HL)

MAWVWTLLFLMAAAQSIQAQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDY
AWNWIRQFPGKRLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVT
AADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEI
VLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPRLLIYAA
SNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEI
K

SỐ ID TRÌNH TỰ: 152 (KL2B359_LH)

MAWVWTLLFLMAAAQSIQAEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGT
SLMHWYQQKPGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFA
VYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPG
LVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKRLEWIGYISYSGSTTYNPSL
KSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVS
S

SỐ ID TRÌNH TỰ: 410 (KL2B357_HL)

MAWVWTLLFLMAAAQSIQAQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDY
AWNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVT
AADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSggsegkssgsgseskstggsDIVLTQSP
DSLAVSLGERATINCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNVESG
VPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIK

SỐ ID TRÌNH TỰ: 411 (KL2B357_LH)

MAWVWTLLFLMAAAQSIQADIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYFGT
SLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDV
AVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIKggsegkssgsgseskstggsQVQLQESGPGLVKPS
QTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVT
ISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS

SỐ ID TRÌNH TỰ: 412 (KL2B358_HL)

MAWVWTLLFLMAAAQSIQAQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDY
AWNWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVT
AADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSggsegkssgsgseskstggsEIVLTQSPA
TLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPRLLIYAASNVESGIP
ARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIK

SỐ ID TRÌNH TỰ: 413 (KL2B358_LH)

MAWVWTLLFLMAAAQSIQAEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGT
SLMHWYQQKPGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFA
VYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIKggsegkssgsgseskstggsQVQLQESGPGLVKPSQ
TLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTIS
RDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS

SỐ ID TRÌNH TỰ: 414 (KL2B360_HL)

MAWVWTLLFLMAAAQSIQAQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDY
AWNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVT
AADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSggsegkssgsgseskstggsEIVLTQSPA
TLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPRLLIYAASNVESGIP
ARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIK

SỐ ID TRÌNH TỰ: 415 (KL2B360_LH)

MAWVWTLLFLMAAAQSIQAEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGT
SLMHWYQQKPGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFA
VYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIKggsegkssgsgseskstggsQVQLQESGPGLVKPSQ
TLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTIS
RDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS

SỐ ID TRÌNH TỰ: 416 (KL2B30_HL)

MAWVWTLLFLMAAAQSIQAQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYY
WSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTA

ADTAVYYCAGTTIFGVVTPNFYYGMDVWGQGTTVTVSSGGSEGKSSGSGSES
KSTGGSDIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKFLI
YAASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPLTFGGGT
KVEIK

SỐ ID TRÌNH TỰ: 417 (KL2B30_LH)

MAWVWTLLFLMAAAQSIQADIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLA
WYQQKPGKAPKFLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYC
QQLNSYPLTFGGGTKVEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKP
SETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTNYNPSLKSRVTI
SVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAGTTIFGVVTPNFYYGMDVWGQGTT
VTVSS

SỐ ID TRÌNH TỰ: 418 (KL2B53_HL)

MAWVWTLLFLMAAAQSIQAEVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCVASGFTFSSYD
IHWVRQAPGKGLEWVAIISYDGSKKDYTDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMDS
LRVEDSAVYSCARESGWSHYYYYGMDVWGQGTMVTVSSGGSEGKSSGSGSE
SKSTGGSDIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLAWYQQKPGKVPKF
LIYAASTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQKYNSAPYTFGQ
GTRLEIK

SỐ ID TRÌNH TỰ: 419 (KL2B53_LH)

MAWVWTLLFLMAAAQSIQADIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLA
WYQQKPGKVPKFLIYAASTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYC
QKYNSAPYTFGQGTRLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEVQLVESGGGVVQP
GRSLRLSCVASGFTFSSYDIHWVRQAPGKGLEWVAIISYDGSKKDYTDSVKGR
FTISRDNSKNTLYLQMDSLRVEDSAVYSCARESGWSHYYYYGMDVWGQGT
MVTVSS

SỐ ID TRÌNH TỰ: 420 (KL2B242_HL)

MAWVWTLLFLMAAAQSIQAQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYY
WSWLRQPAGSGLEWIGRLYVSGFTNYNPSLKSRVTLSLDPSRNQLSLKLSSVT

AADTAVYYCAGDSGNYWGWFDPWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTG
GSSYELTQPPSVSVSPGETASITCSGDQLGENYACWYQQKPGQSPVLVIYQDS
KRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQALDEADYYCQAWDNSIVVFGGGTKLT
VL

SỐ ID TRÌNH TỰ: 421 (KL2B242_LH)

MAWVWTLLFLMAAAQSIQASYELTQPPSVSVSPGETASITCSGDQLGENYAC
WYQQKPGQSPVLVIYQDSKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQALDEADYY
CQAWDNSIVVFGGGTKLTVLGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLV
KPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWLRQPAGSGLEWIGRLYVSGFTNYNPSLKSR
VTLSLDPSRNQLSLKLSSVTAADTAVYYCAGDSGNYWGWFDPWGQGTLVTV
SS

SỐ ID TRÌNH TỰ: 422 (KL2B467_HL)

MAWVWTLLFLMAAAQSIQAQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSYY
GMHWVRQAPGKGLEWVAFISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM
NSLRAEDTAVYYCAHLPYSGSYWAFDYWGQGTQVTVSSggsegkssgsgseskstggs
QSVLTQPPSVSVAPGQTASITCGGDNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDNSD
RPSGIPERFSGSNSGTTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHPVVFGGGTK
VTV

SỐ ID TRÌNH TỰ: 423 (KL2B467_LH)

MAWVWTLLFLMAAAQSIQAQSVLTQPPSVSVAPGQTASITCGGDNIGSKSVH
WYQQKPGQAPVLVVYDNSDRPSGIPERFSGSNSGTTATLTISRVEAGDEADYY
CQVWDSSSDHPVVFGGGTKVTVggsegkssgsgseskstggsMAWVWTLLFLMAAAQ
SIQAQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSYYGMHWVRQAPGKGLEW
VAFISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAHL
PYSGSYWAFDYWGQGTQVTVSS

SỐ ID TRÌNH TỰ: 424 (KL2B494_HL)

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYAMSWVRQAPGKGLEWVSTIG
GSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPHIVMV

TALLYDGMDVWGQGTMVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSSSELTQPPSVS
VAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDDSDRPSGIPERFSGS
NSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVL

SỐ ID TRÌNH TỰ: 425 (KL2B494_LH)

MAWVWTLLFLMAAAQSIQASSELTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVH
WYQQKPGQAPVLVVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYY
CQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVLGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLVESGGG
LVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYAMSWVRQAPGKGLEWVSTIGGSGGSTYYAD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPHIVMVTALLYDGMD
VWGQGTMVTVSS

SỐ ID TRÌNH TỰ: 46 - CAR 1 (HL_HCG5_LCD6_20AA; pDR000083431)

QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWMGYI
SYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGF
WGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINC
KASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFT
LTIQSVQAEDVSVYFCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKTSTPAPRPPTPAPTIASQPL
SLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGR
KKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQ
GQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDK
MAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

SỐ ID TRÌNH TỰ: 47 - CAR 2 (HL_HCG5_LCNhân tính hóa_20AA; pDR000083432)

QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWMGYI
SYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGF
WGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINC
KASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFT
LTISSLQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKTSTPAPRPPTPAPTIASQPL
SLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGR
KKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQ

GQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDK
MAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

SỐ ID TRÌNH TỰ: 48 - CAR 3 (HL_HCF3_LCB7_20AA; pDR000083436)

QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYIS
YSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGF
WGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINC
KASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFT
LTISSVQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKTSTPAPRPPTPAPTIASQPL
SLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGR
KKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQ
GQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDK
MAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

SỐ ID TRÌNH TỰ: 49 - CAR 4 (HL_HCG5_LCB7_20AA; pDR000083437)

QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWMGYI
SYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGF
WGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINC
KASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFT
LTISSVQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKTSTPAPRPPTPAPTIASQPL
SLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGR
KKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQ
GQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDK
MAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

SỐ ID TRÌNH TỰ: 50 - CAR 5 (LH_LCD6_HCG5_20AA; pDR000083438)

DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIY
AASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIQSVQAEDVSVYFCQQTRKVPYTFGQGT
KLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSI
TSDYAWNWIRQFPGKGLEWMGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLK
LSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSTSTPAPRPPTPAPTIASQP
LSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRG

RKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYK
QGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKD
KMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

SỐ ID TRÌNH TỰ: 51 - CAR 6 (LH_LCNhân tính hóa_HCF3_20AA; pDR000083440)

DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIY
AASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGT
KLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSI
TSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKL
SSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSTSTPAPRPPTPAPTIASQPL
SLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGR
KKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQ
GQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDK
MAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

SỐ ID TRÌNH TỰ: 52 - CAR 7 (LH_LCNhân tính hóa_HCG5_20AA; pDR000083441)

DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIY
AASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGT
KLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSI
TSDYAWNWIRQFPGKGLEWMGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLK
LSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSTSTPAPRPPTPAPTIASQP
LSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRG
RKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYK
QGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKD
KMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

SỐ ID TRÌNH TỰ: 53 - CAR 8 (LH_LCB7_HCF3_20AA; pDR000083443)

DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIY
AASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGT
KLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSI

TSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKL
SSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSTSTPAPRPPTPAPTIASQPL
SLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGR
KKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQ
GQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDK
MAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

SỐ ID TRÌNH TỰ: 54 - CAR 9 (LH_LCB7_HCG5_20AA; pDR000083444)

DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIY
AASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGT
KLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSI
TSDYAWNWIRQFPGKGLEWMGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLK
LSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSTSTPAPRPPTPAPTIASQP
LSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRG
RKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYK
QGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKD
KMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

SỐ ID TRÌNH TỰ: 55 - CAR 10 (LH_LCD6_HCF3_20AA; pDR000083446)

DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIY
AASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIQSVQAEDVSVYFCQQTRKVPYTFGQGT
KLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSI
TSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKL
SSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSTSTPAPRPPTPAPTIASQPL
SLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGR
KKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQ
GQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDK
MAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

SỐ ID TRÌNH TỰ: 56 - CAR 11 (HL_HCNhân tính hóa_LCB7_20AA; pDR000083433)

QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQPPGKGLEWIGYIS
YSGSTTYNPSLKSRVTMSRDTSKNQFSLKLSSVTAVDTAVYYCATGYYYGSG
FWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSDIVLTQSPDSLAVSLGERATIN
CKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDF
TLTISSVQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKTSTPAPRPPTPAPTIASQP
LSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRG
RKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYK
QGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKD
KMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

SỐ ID TRÌNH TỰ: 57 - CAR 12 (HL_HCNhân tính hóa_LCD6_20AA; pDR000083434)

QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQPPGKGLEWIGYIS
YSGSTTYNPSLKSRVTMSRDTSKNQFSLKLSSVTAVDTAVYYCATGYYYGSG
FWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSDIVLTQSPDSLAVSLGERATIN
CKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDF
TLTIQSVQAEDVSVYFCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKTSTPAPRPPTPAPTIASQP
LSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRG
RKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYK
QGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKD
KMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

SỐ ID TRÌNH TỰ: 58 - CAR 13 (HL_HCNhân tính hóa_LCNhân tính hóa_20AA; pDR000083435)

QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQPPGKGLEWIGYIS
YSGSTTYNPSLKSRVTMSRDTSKNQFSLKLSSVTAVDTAVYYCATGYYYGSG
FWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSDIVLTQSPDSLAVSLGERATIN
CKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDF
TLTISSLQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKTSTPAPRPPTPAPTIASQP
LSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRG
RKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYK

QGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKD
KMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

SỐ ID TRÌNH TỰ: 59 - CAR 14 (LH_LCD6_HCNhân tính hóa_20AA; pDR000083439)

DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIY
AASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIQSVQAEDVSVYFCQQTRKVPYTFGQGT
KLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSI
TSDYAWNWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTMSRDTSKNQFSLK
LSSVTAVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSTSTPAPRPPTPAPTIASQ
PLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKR
GRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAY
KQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQK
DKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

SỐ ID TRÌNH TỰ: 60 - CAR 15 (LH_LCNhân tính hóa_HCNhân tính hóa_20AA; pDR000083442)

DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIY
AASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGT
KLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSI
TSDYAWNWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTMSRDTSKNQFSLK
LSSVTAVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSTSTPAPRPPTPAPTIASQ
PLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKR
GRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAY
KQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQK
DKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

SỐ ID TRÌNH TỰ: 61 - CAR 16 (LH_LCB7_HCNhân tính hóa_20AA; pDR000083445)

DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIY
AASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGT
KLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSI

TSDYAWNWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTMSRDTSKNQFSLK
LSSVTAVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSTSTPAPRPPTPAPTIASQ
PLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKR
GRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAY
KQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQK
DKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

>SỐ ID TRÌNH TỰ: 153 – CAR17 (KL2B413_HL; PBD000091628)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMTWVRQAPGKGLEWVANI
KQDGSERYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDQNY
DILTGHYGMDVWGQGTTVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEIVLTQSPSFLS
ASVGDRVTITCRASQGISSYLSWYQQKPGKAPKLLIYATSTLQSGVPSRFSGSG
SGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPRTFGQGTKVEIKTSTPAPRPPTPAPTI
ASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLY
CKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADA
PAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE
LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

>SỐ ID TRÌNH TỰ: 154 – CAR18 (KL2B413_LH; PBD000091623)

EIVLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLSWYQQKPGKAPKLLIYATSTLQ
SGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPRTFGQGTKVEIKGGS
EGKSSGSGSESKSTGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMT
WVRQAPGKGLEWVANIKQDGSERYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSL
RAEDTAVYYCARDQNYDILTGHYGMDVWGQGTTVTVSSTSTPAPRPPTPAPT
IASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLY
CKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADA
PAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE
LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

>SỐ ID TRÌNH TỰ: 155 - CAR19 (KL2B359_HL; PBD000091576)

QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKRLEWIGYIS
YSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGF

WGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSC
RASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTL
TISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIKTSTPAPRPPTPAPTIASQPLSL
RPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKK
LLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQ
NQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKM
AEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

>SỐ ID TRÌNH TỰ: 156 – CAR20 (KL2B359_LH; PBD000091577)

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPRLLIYA
ASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKV
EIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSD
YAWNWIRQFPGKRLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSV
TAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSTSTPAPRPPTPAPTIASQPLSL
RPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKK
LLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQ
NQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKM
AEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

SỐ ID TRÌNH TỰ: 426 (CAR21)

QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYIS
YSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGF
WGQGTLVTVSSggsegkssgsgseskstggsDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESV
EYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQ
AEDVAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIKTSTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEA
CRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYI
FKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQL
YNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEA
YSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

SỐ ID TRÌNH TỰ: 427 (CAR22)

DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIY
AASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCQQTRKVPYTFGGGT
KVEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSI
TSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKL
SSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSTSTPAPRPPTPAPTIASQP
LSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRG
RKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYK
QGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKD
KMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

SỐ ID TRÌNH TỰ: 428 (CAR23)

QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQPPGKGLEWIGYIS
YSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGF
WGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSC
RASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTL
TISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIKTSTPAPRPPTPAPTIASQPLSL
RPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKK
LLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQ
NQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKM
AEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

SỐ ID TRÌNH TỰ: 429 (CAR24)

QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQPPGKGLEWIGYIS
YSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGF
WGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSC
RASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTL
TISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIKTSTPAPRPPTPAPTIASQPLSL
RPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKK
LLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQ
NQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKM
AEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

SỐ ID TRÌNH TỰ: 430 (CAR25)

QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYIS
YSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGF
WGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSC
RASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTL
TISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIKTSTPAPRPPTPAPTIASQPLSL
RPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKK
LLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQ
NQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKM
AEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

SỐ ID TRÌNH TỰ: 431 (CAR26)

QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYIS
YSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGF
WGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSC
RASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTL
TISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIKTSTPAPRPPTPAPTIASQPLSL
RPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKK
LLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQ
NQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKM
AEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

SỐ ID TRÌNH TỰ: 432 (CAR27)

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYS
GSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAGTTIFGVVTPNF
YYGMDVWGQGTTVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSDIQMTQSPSFLSASV
GDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKFLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGT
EFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPLTFGGGTKVEIKTSTPAPRPPTPAPTIASQ
PLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKR
GRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAY

KQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQK
DKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

SỐ ID TRÌNH TỰ: 433 (CAR28)

DIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKFLIYAASTL
QSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPLTFGGGTKVEIKG
GSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWS
WIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAAD
TAVYYCAGTTIFGVVTPNFYYGMDVWGQGTTVTVSSTSTPAPRPPTPAPTIAS
QPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCK
RGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPA
YKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQ
KDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

SỐ ID TRÌNH TỰ: 434 (CAR29)

EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCVASGFTFSSYDIHWVRQAPGKGLEWVAIISY
DGSKKDYTDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMDSLRVEDSAVYSCARESGWSHY
YYYGMDVWGQGTMVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSDIVMTQSPSSLSAS
VGDRVTITCRASQDISNYLAWYQQKPGKVPKFLIYAASTLHSGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISSLQPEDVATYYCQKYNSAPYTFGQGTRLEIKTSTPAPRPPTPAPTI
ASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLY
CKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADA
PAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE
LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

SỐ ID TRÌNH TỰ: 435 (CAR30)

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLAWYQQKPGKVPKFLIYAASTL
HSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQKYNSAPYTFGQGTRLEIKG
GSEGKSSGSGSESKSTGGSEVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCVASGFTFSSYDIH
WVRQAPGKGLEWVAIISYDGSKKDYTDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMDSLR
VEDSAVYSCARESGWSHYYYYGMDVWGQGTMVTVSSTSTPAPRPPTPAPTIA
SQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC

KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAP
AYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNEL
QKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

SỐ ID TRÌNH TỰ: 436 (CAR31)

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWLRQPAGSGLEWIGRLYV
SGFTNYNPSLKSRVTLSLDPSRNQLSLKLSSVTAADTAVYYCAGDSGNYWGW
FDPWGQGTLVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSSYELTQPPSVSVSPGETASI
TCSGDQLGENYACWYQQKPGQSPVLVIYQDSKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTI
SGTQALDEADYYCQAWDNSIVVFGGGTKLTVLTSTPAPRPPTPAPTIASQPLSL
RPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKK
LLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQ
NQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKM
AEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

SỐ ID TRÌNH TỰ: 437 (CAR32)

SYELTQPPSVSVSPGETASITCSGDQLGENYACWYQQKPGQSPVLVIYQDSKR
PSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQALDEADYYCQAWDNSIVVFGGGTKLTVL
GGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYW
SWLRQPAGSGLEWIGRLYVSGFTNYNPSLKSRVTLSLDPSRNQLSLKLSSVTA
ADTAVYYCAGDSGNYWGWFDPWGQGTLVTVSSTSTPAPRPPTPAPTIASQPL
SLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGR
KKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQ
GQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDK
MAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

SỐ ID TRÌNH TỰ: 438 (CAR33)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAFI
SYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAHLPYSG
SYWAFDYWGQGTQVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQSVLTQPPSVSVAP
GQTASITCGGDNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDNSDRPSGIPERFSGSNSG
TTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHPVVFGGGTKVTVTSTPAPRPPTPA

PTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVIT
LYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSA
DAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLY
NELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQAL
PPR

SỐ ID TRÌNH TỰ: 439 (CAR34)

QSVLTQPPSVSVAPGQTASITCGGDNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDNSD
RPSGIPERFSGSNSGTTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHPVVFGGGTK
VTVGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS
YYGMHWVRQAPGKGLEWVAFISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL
QMNSLRAEDTAVYYCAHLPYSGSYWAFDYWGQGTQVTVSSTSTPAPRPPTPA
PTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVIT
LYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSA
DAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLY
NELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQAL
PPR

SỐ ID TRÌNH TỰ: 440 (CAR35)

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYAMSWVRQAPGKGLEWVSTIG
GSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPHIVMV
TALLYDGMDVWGQGTMVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSSSELTQPPSVS
VAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDDSDRPSGIPERFSGS
NSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVLTSTPAPRPP
TPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSL
VITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSR
SADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEG
LYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ
ALPPR

SỐ ID TRÌNH TỰ: 441 (CAR36)

SSELTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDDSD
RPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKL
TVLGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS
HYAMSWVRQAPGKGLEWVSTIGGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ
MNSLRAEDTAVYYCAKPHIVMVTALLYDGMDVWGQGTMVTVSSTSTPAPRP
PTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLS
LVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFS
RSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQE
GLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM
QALPPR

Để xác định các CAR khác nhau dựa trên scFv, hoạt hóa phụ thuộc vào kháng nguyên thông qua Tế bào NFAT Jurkat-Lucia™ (JNL) đã được đánh giá. Yếu tố hạt nhân của tế bào T hoạt hóa (NFAT) là một họ yếu tố phiên mã được xác định đầu tiên là yếu tố điều hòa tế bào miễn dịch. Hoạt hóa tế bào T dẫn đến dòng vào canxi, hoạt hóa calcineurin làm khử phosphorylat hóa tín hiệu khu trú nhân giàu serine ở đầu cuối N của NFAT, dẫn đến nhập nhân của NFAT. Nếu không muốn bị ràng buộc theo lý thuyết, tín hiệu trương lực do phân cụm scFv có thể được phát hiện sau đó bởi luciferase Firefly được điều khiển bằng vùng khởi động NFAT trong dòng tế bào báo cáo JNL.

Quá trình tải nạp lentivirus được thực hiện như sau. Tế bào JNL được thu gom và tái huyền phù đến 1E6/ml. 500 µl tế bào JNL và lentivirus được thêm vào ở MOI 3, và trộn bằng cách dùng ống pipet hút lên và xuống. Hỗn hợp được ủ trong máy ủ 37 °C trong 24 giờ. 500 µl môi trường JNL được thêm vào mỗi lỗ, tiếp tục nuôi cấy trong máy ủ 37 °C. Các tế bào được chuyển sang bình cầu T25 vào ngày 4. Vào ngày 5-6, xác thực tải nạp được thực hiện. 150 µl tế bào được thu gom để kiểm tra biểu hiện CAR thông qua thuốc thử phát hiện thích hợp cho CAR đặc hiệu được sử dụng (ví dụ: protein biotin-hK2 để phát hiện CAR). Các tế bào JNL được duy trì ở $5x10^5$/ml cho đến khi thu được đủ số lượng tế bào để làm đông lạnh hoặc sử dụng trong xét nghiệm.

CAR scFv ổn định nhiệt được đánh giá trong xét nghiệm báo cáo JNL về hoạt tính phụ thuộc vào kháng nguyên. Tế bào Jurkat chứa gen luciferase được điều khiển

bởi vùng khởi động NFAT đáp ứng tín hiệu đã được tải nạp bằng các cấu trúc CAR hK2 khác nhau. Xét nghiệm được thực hiện như sau. Đồng nuôi cấy với các dòng tế bào đích được thực hiện với tỷ lệ tế bào thực thi trên tế bào đích là 2:1. Các tế bào JNL được quay tròn để loại bỏ luciferase bất kỳ được tiết ra trong môi trường; các tế bào JNL được tái huyền phù sau đó trong môi trường tươi ở $4x10^5$/ml. Các tế bào đã được thu gom. Sau đó, cả hai dòng tế bào đích dương tính với kháng nguyên và âm tính với kháng nguyên đều được chuẩn bị ở 2E5/ml. 100 µl JNL được thêm vào 100 µl tế bào đích. Đối với đối chứng chỉ có JNL, 100 µl môi trường đã được thêm vào thay tế bào đích. Đối với đối chứng dương, chỉ tế bào JNL hoặc tế bào CAR JNL được thêm vào 1x Cocktail kích thích tế bào và ủ trong máy ủ 37 °C trong 24 giờ. 150 µl lớp bề mặt được thu gom vào đĩa 96 lỗ và cho ly tâm để loại bỏ tế bào. 100 µl lớp bề mặt được chuyển từ đĩa này sang đĩa màu đen có đáy rắn. Sau đó, 100 µl thuốc thử phát hiện QUANTI-luc lucia được thêm vào. Hỗn hợp được ủ ở nhiệt độ phòng trong 5 phút trước khi đọc bằng thiết bị đọc đa đĩa Envision.

Biểu hiện CAR (CAR 1-10) trên tế bào JNL được xác định bằng hK2 biotinyl hóa, tiếp theo là PE liên hợp với streptavidin, với kết quả được minh họa ở **HÌNH 17**. Biểu hiện CAR trong tế bào JNL tải nạp được xác nhận cho tất cả các dòng vô tính chọn lọc với 60–75 % tế bào cho thấy biểu hiện có thể phát hiện được trên các dòng vô tính khác nhau và CAR 11B6 mẹ. Tế bào JNL chứa dòng vô tính CAR được chỉ định và tế bào JNL không tải nạp (UTD) được đồng nuôi cấy với các dòng tế bào đích (tế bào VCap hoặc DU145) và hoạt tính luciferase được đo dưới dạng cường độ phát quang. Dòng vô tính được coi là đang hoạt động khi cường độ phát quang vượt quá 1,5 lần mức tế bào UTD khi có mặt tế bào biểu hiện kháng nguyên.

Liên kết giữa các cấu trúc CAR và kháng nguyên tế bào cùng nguồn của nó (hK2 trên các tế bào đích) dẫn đến biểu hiện luciferase trong tế bào JNL (**HÌNH 18**) Tế bào JNL chứa dòng vô tính CAR được chỉ định và tế bào JNL (không tải nạp, sau đây gọi là "UTD") được đồng nuôi cấy với các dòng tế bào đích (tế bào VCap hoặc DU145) và hoạt tính luciferase được đo dưới dạng cường độ phát quang. Dòng vô tính được coi là đang hoạt động khi cường độ phát quang vượt quá 1,5 lần mức tế bào UTD khi có mặt tế bào biểu hiện kháng nguyên. Không tìm thấy hoạt hóa phụ thuộc vào kháng nguyên đối với tất cả 10 dòng vô tính và CAR HL và LH 11B6 mẹ.

Ví dụ 10: Biểu hiện của CAR scFv bổ sung trên tế bào T

Để đánh giá chức năng của các tế bào CAR T 11B6 ổn định nhiệt, các tế bào CAR -T được tải nạp từ scFv mẹ và ổn định nhiệt 11B6 đã được tạo ra bằng tải nạp lentivirus. Tế bào T phôi người được tải nạp với vi-rút gây ra các bệnh mãn tính và chết người ổn định nhiệt 11B6 và scFv CAR gốc với đa nhiễm (MOI) là 3. Biểu hiện CAR được xác định bằng hK2 được biotinyl hóa (1 µg/ml), sau đó là PE liên hợp với streptavidin 14 ngày sau tải nạp.

Quy trình thí nghiệm như sau:

Đóng gói lentivirus được thực hiện. 14E6 tế bào 293T Lenti-X™ được cấy giống trên đĩa cấy được phủ Collagen I có đáy tròn 150 mm^2 Corning™ BioCoat™ và được ủ qua đêm ở 37 °C bằng môi trường DMEM+10 % FBS.

Với các tế bào 293T Lenti-X™ ở mức hợp lưu lý tưởng là 80-85 %, những điều sau đây đã được chuẩn bị. Môi trường nuôi cấy được thay thế bằng 21 ml môi trường tăng trưởng 293T. Lipofectamine 2000 được pha loãng ở nhiệt độ phòng và cân bằng OptiMEM. Lipofectamine 2000 pha loãng được thêm từng giọt vào plasmid hỗn hợp, và trộn đều. Hỗn hợp được ủ ở nhiệt độ phòng trong 25 phút. Hỗn hợp chuyển nhiễm được thêm từng giọt vào tế bào 293T Lenti-X, với đĩa được xoay nhẹ để trộn. Hỗn hợp được ủ trong máy ủ 37 °C. Lentivirus được thu gom vào 24 và 48 giờ sau khi chuyển nhiễm. Các thuốc thử trên được tóm tắt trong Bảng 42.

Bảng 42.

Thuốc thử	Trên mỗi đian 15 cm
pMDLg/p	18 µg
pRSV.Rev	18 µg
pMD2.G	7 µg
Truyền plasmid (CAR)	15 µg
OptiMEM	1500 ul

Nồng độ lentivirus được thực hiện như sau. Lớp bề mặt chứa lentivirus được thu gom và cho ly tâm ở 500 x g trong 10 phút nếu có quá nhiều tế bào 293T nổi xung quanh trước khi lọc qua bộ lọc 0,45 µm cellulose acetate. Lớp bề mặt được chuyển vào dụng cụ chứa vô trùng, kết hợp với 1/3 thể tích Chất cô đặc Lenti-X (Clontech, Cat. # 631232), và được trộn bằng cách đảo ngược nhẹ nhàng. Hỗn hợp được ủ qua đêm ở 4 °C. Mẫu được cho ly tâm ở 1.500 x g trong 45 phút ở 4 °C, với một viên trắng có thể nhìn thấy sau khi ly tâm. Lớp bề mặt được loại bỏ cẩn thận mà không làm xáo trộn viên. Lớp bề mặt còn dư được loại bỏ bằng ống pipet sau khi cho ly tâm trong thời gian ngắn ở 1.500 x g. Viên được tái huyền phù một cách nhẹ nhàng theo 1/10 thể tích ban đầu bằng cách tăng trưởng tế bào T lạnh. Vi rút được định lượng trong 200 µl và được bảo quản ngay ở –80 °C.

Chuẩn độ vi-rút được thực hiện như sau. SupT1 Pha Log đã được phát triển trong RPMI hoàn chỉnh. 100 µl 20.000 tế bào SupT1/ml được cấy giống trên mỗi lỗ trong đĩa phẳng 96 lỗ. Chuẩn độ vi-rút được thực hiện trong các đĩa 96 lỗ đáy tròn sau đó). 100 µl môi trường được thêm vào tất cả các lỗ trong đĩa. Một lượng nhỏ vi-rút được rã đông từ tủ đông -80 °C bằng tay. Phần đó được dùng ống pipet hút lên và xuống để trộn đều, với 50 µl vi-rút được thêm vào lỗ đầu tiên, sau đó là trộn kỹ. Pha loãng nối tiếp 1:3 được thực hiện bằng cách dùng ống pipet lấy 50 µl vi-rút cho vào lỗ tiếp theo. Sau đó, 50 µl môi trường được thêm vào riêng Ab chính, riêng Ab phụ và các đối chứng không tải nạp. 50 µl mỗi loại được chuyển từ đĩa chuẩn độ sang 100 µl tế bào SupT1 trong đĩa xét nghiệm bằng ống pipet đa kênh và ủ qua đêm ở 37 °C. 100 µl môi trường đã làm ấm trước đó được thêm vào mỗi mẫu và ủ thêm hai ngày. Hiệu quả tải nạp được xác định bằng phương pháp đếm và đo tế bào theo dòng. Các mẫu được chuyển vào đĩa 96 lỗ đáy tròn và quay với tốc độ 1400 vòng/phút trong 3 phút. Lớp bề mặt được loại bỏ nhanh chóng, tiếp theo là thẩm tách để loại bỏ môi trường thừa trong tủ hút. Quá trình rửa được lặp lại với 150 µl dụng dịch đệm FACS. Sau đó, quy trình nhuộm thích hợp với cấu trúc CAR được thực hiện. Các mẫu được tái huyền phù trong 150 µl dung dịch đệm FACS trước khi phân tích bằng phương pháp đếm và đo tế bào theo dòng.

Tính toán chuẩn độ vi-rút: Chuẩn độ = (% CAR dương tính/100) x 2x104 x 20 x hệ số pha loãng

Để loại trừ nhiều kết hợp sao chép, chuẩn độ có mức tải nạp gần nhất đến 20 % được sử dụng.

Quá trình hoạt hóa, tải nạp và mở rộng tế bào T được thực hiện như sau. Một lọ tế bào T non được rã đông trong bể nước và thêm từng giọt vào ống hình nón 15 ml chứa 9 ml môi trường tế bào T đã được làm ấm trước đó (SFM Mở rộng tế bào T bằng Chất tối ưu hóa TCM CTS + 5 % huyết thanh người + IL- 2 100 IU/ml). Lọ đông lạnh được rửa bằng 1 ml môi trường để thu hồi số lượng tối đa, và quay ở 300 x g trong 8 phút ở nhiệt độ phòng. Viên được tái huyền phù trong 10 ml TCM tươi, được đếm và được tái huyền phù đến 1E6 tế bào trên mỗi milliner. 5E5 tế bào đã được thêm vào mỗi lỗ trong đĩa 24 lỗ. $1,5x10^6$ hạt CD3/CD28 được thêm vào mỗi lỗ với thể tích 500 µl sao cho tổng thể tích là 1 ml ở mỗi lỗ. Hai mươi bốn giờ sau hoạt hóa, vi-rút đã được rã đông ở nhiệt độ phòng. Vi-rút được thêm vào với mức đa nhiễm (MOI) là 3, được xoay nhẹ để trộn lẫn và để trở lại đĩa trong máy ủ. (Chuẩn độ chức năng của lentivirus trước đây đã được xác định bằng xét nghiệm chuẩn độ SupT1). Một lỗ đã được dành riêng cho Không tải nạp (UTD) trong đó không có vi-rút nào được thêm vào.

Hai mươi bốn giờ sau khi tải nạp, 1 ml TCM được thêm vào mỗi lỗ. Penicillin-Streptomycin được thêm từ thời điểm này trở đi (Ngày 2). Vào ngày 3-5, 4 ml TCM được thêm vào mỗi 2 ml tế bào và chuyển vào bình cầu đã xử lý nuôi cấy mô T25. Bình cầu được đặt nằm ngang trong máy ủ (Ngày 3). Thể tích TCM tương đương được thêm vào để nuôi cấy tế bào T (Ngày 4). Vào ngày 5-14, các tế bào được kiểm tra 2 ngày một lần, với khả năng sống được, kích thước và tổng số tế bào được ghi lại. Mật độ tế bào được điều chỉnh đến một triệu tế bào trên mL. Thời điểm thu gom lý tưởng phụ thuộc vào người cho, và được xác định theo kích thước tế bào và số lần mở rộng. Các tế bào thường được làm đông lạnh khi kích thước tế bào nhỏ hơn 8 µm dựa trên máy đếm tế bào tdòng MOXI với khả năng mở rộng gấp 100 đến 200 lần.

Hiệu quả tải nạp lentivirus được kiểm tra vào ngày thu gom như sau. Các mẫu nuôi cấy được trộn đều. 100 µl tế bào T được thu gom vào một lỗ tương ứng trong đĩa 96 lỗ với 100 µl dung dịch đệm FACS, trộn và quay với tốc độ 1300 vòng/phút trong 3 phút ở nhiệt độ phòng. Các tế bào được tái huyền phù trong 200 µl dung dịch đệm FACS và lặp lại ly tâm ở 4 °C.

14 ngày sau khi tải nạp, các tế bào được tái huyền phù trong 100 µl hK2 gắn nhãn Biotin (1 µg/ml pha loãng trong dung dịch đệm FACS) và ủ trên đá trong 30 phút. 100 µl dung dịch đệm FACS được thêm vào, và quay và rửa ở 4 °C. Quá trình quay và rửa được lặp lại sau khi thêm 200 µl dung dịch đệm FACS nữa. Thực hiện nhuộm với 100 µl dung dịch chính chứa kháng thể phụ SA-PE (1:250), thuốc nhuộm có thể cố định và phân biệt tế bào sống/chết (1:500), kháng thể αCD3, αCD4 và αCD8 trong 30 phút. 100 µl dung dịch đệm FACS được thêm vào, quay và rửa ở 4 °C, loại bỏ và tái huyền phù trong 200 µl dung dịch đệm FACS trước khi quay và rửa ở 4 °C. Các mẫu được tái huyền phù trong 100 µl dung dịch đệm FACS trước khi phân tích bằng phương pháp đếm và đo tế bào theo dòng.

Thu gom và đông lạnh tế bào được thực hiện như sau. Số lượng tế bào cuối cùng được xác định. Mẫu nuôi cấy được thu gom và cho ly tâm ở 300 x g trong 10 phút ở nhiệt độ phòng. Mẫu nuôi cấy được tái huyền phù trong thể tích môi trường nhỏ hơn để vừa với ống hình nón 50 ml. Các ống này được đặt trong nam châm ở 4 °C trong 10 phút để "tách hạt". Các tế bào được chuyển nhẹ nhàng khỏi ống để giảm thiểu làm xáo trộn các hạt / nam châm, và thể tích chính xác được ghi lại. Quá trình đếm được lặp lại. Thực hiện ly tâm ở 300 x g trong 10 phút, với lớp bề mặt được loại bỏ. Các tế bào được đông lạnh trong môi trường bảo quản đông lạnh tế bào CS-10 CryoStor® trong dụng cụ chứa làm nguội. Dụng cụ chứa được chuyển ngay đến -80 °C trong 24-48 giờ trước khi bảo quản lâu dài trong Nitơ lỏng. Các kết quả được trình bày ở HÌNH 27, và xác nhận biểu hiện CAR hK2 trên bề mặt của tế bào T tải nạp. Tóm tắt tỷ lệ phần trăm tế bào CAR + T hK2 (% dương tính) được phát hiện bởi mỗi trong số 10 dòng vô tính ổn định nhiệt và HL & LH 11B6 mẹ đã phân tích được cung cấp trong Hình. Kết quả của biểu hiện trên bề mặt của CAR17 (KL2B413_HL), CAR18 (KL2B413_LH), CAR19 (KL2B359_HL) và CAR20 (HK2B359_LH) được trình bày ở HÌNH 27. Theo trình bày, các dòng vô tính khác nhau có mức độ biểu hiện

CAR khác nhau, dao động từ 17,9 % đến 42,7 %. Tỷ lệ phần trăm tế bào T CD3+ dương tính với CAR là 56,0 % đối với CAR17, 51,2 % đối với CAR18, 45,1 % đối với CAR19 và 59,9 % đối với CAR20, và 0,065 % s đối với tế bào không tải nạp (UTD trong Hình). Tất cả các tế bào CAR T đã được chuẩn hóa thành các tế bào CAR+ T tương đương đối với xét nghiệm chức năng tiếp theo.

Ví dụ 11: Tế bào CAR-T làm trung gian tiêu diệt tế bào khối u

Tế bào CAR-T scFv được đánh giá trong txét nghiệm tiêu diệt khối u IncuCyte theo thời gian thực về cơ chế gây độc tế bào phụ thuộc vào kháng nguyên. Tế bào CAR-T hK2 ổn định nhiệt và tế bào CAR-T 11B6 mẹ được ủ cùng lúc với tế bào VCaP (HÌNH 20) hoặc tế bào PC3 (HÌNH 21) trong 88 giờ với tỷ lệ tế bào thực thi:tế bào đích là 1:1 hoặc 0,5:1, tỷ lệ này được tính toán dựa trên dữ liệu biểu hiện CAR. Tế bào CAR-T được tải nạp với CAR17, CAR18, CAR19 và CAR20 được ủ cùng lúc với tế bào VCaP dương tính với hK2 và tế bào DU145 âm tính với hK2 trong 96 giờ với tỷ lệ tế bào thực thi - tế bào đích (ET) là 1:1 hoặc 0,5:1, tỷ lệ này được tính toán dựa trên biểu hiện CAR trên tế bào T. Phần trăm ức chế tăng trưởng tế bào khối u theo thời gian của tế bào CAR-T được tải nạp bằng CAR17, CAR18, CAR19 và CAR20 được trình bày trong HÌNH 30 đối với tế bào VCap và trong HÌNH 31 đối với tế bào DU145. Tế bào đích đang biểu hiện ổn định một chất nhuộm hạt nhân màu đỏ được đo bằng hệ thống hình ảnh IncuCyte theo thời gian thực. Ức chế tăng trưởng tế bào khối u (%) = (Số tế bào đích sống được ban đầu-Số tế bào đích sống được hiện tại)/Số tế bào sống được ban đầu*100 (%). Tế bào CAR-T được thử nghiệm đạt được khoảng 100 % TGI trong khi đối chứng không tải nạp không cho thấy bất kỳ TGI nào. Không quan sát thấy TGI với tế bào CAR-T được thử nghiệm trong tế bào DU145 âm tính với hK2.

Ví dụ 12: Sản xuất xytokin bởi tế bào CAR-T scFv ổn định nhiệt

Lớp bề mặt thu được từ quá trình đồng nuôi cấy tế bào CAR-T hK2 qua đêm (khoảng 20 giờ) với tế bào VCaP ở tỷ lệ E/T là 1:1 được phân tích bằng cách sử dụng bộ kit tế bào T nhạy cảm cao của người Milliplex 13 plex (HSTCMAG28SPMX13).

Tế bào T đã sửa đổi CAR hK2 tiết ra xytokin trong quá trình đồng nuôi cấy với tế bào VCap biểu hiện hK2, nhưng chỉ tối thiểu cho tế bào T không tải nạp (UTD). Kết quả giải phóng xytokin bởi tế bào CAR-T hK2 được trình bày trong HÌNH 22.

Lớp bề mặt thu được từ quá trình đồng nuôi cấy tế bào CAR-T hK2 qua đêm (khoảng 20 giờ) với tế bào VCap, DU145 (tế bào 5E4) ở tỷ lệ E/T là 1:1. Tế bào CAR-T hK2 tiết ra IFN-γ trong quá trình đồng nuôi cấy với tế bào VCaP biểu hiện hK2, nhưng không phải trong quá trình đồng nuôi cấy với tế bào DU145 âm tính với hK2. Các hạt CD3/28 kích thích tế bào T và chỉ tế bào T được sử dụng tương ứng làm đối chứng dương và âm. Giải phóng IFN-γ bởi tế bào CAR-T hK2 được trình bày trong HÌNH 23. Nồng độ IFN-γ trung bình ± SD (pg/ml) từ các mẫu cấy trùng lặp được minh họa. Các tế bào CAR-T ổn định nhiệt khác nhau tạo ra lượng IFN- γ khác nhau khi đồng nuôi cấy với các tế bào VCap hK2(+).

Ví dụ 13: Tăng sinh tế bào CAR-T hK2

Tế bào CAR-T hK2 được đánh giá trong một xét nghiệm tăng sinh. Tăng sinh tế bào T là một thông số *trong ống nghiệm* quan trọng của chức năng miễn dịch *trong cơ thể sống*. Để đánh giá thêm về chức năng của các tế bào CAR T 11B6 ổn định nhiệt, các tế bào CAR-T 11B6 ổn định nhiệt, các tế bào CAR -T scFv mẹ được gắn nhãn bằng CTV để đánh giá tăng sinh tế bào T.

Tế bào CAR-T hK2 và tế bào T không tải nạp (UTD) được gắn nhãn bằng CellTrace Màu tím (CTV; 5 μM) và đồng nuôi cấy với tế bào VCap hK2 (+) và DU145 hK2 (-). Năm ngày sau khi đồng nuôi cấy, tế bào được thu gom và nhuộm bằng CD3, CD25, Thuốc nhuộm hồng ngoại gần phân biệt tế bào sống/chết và CAR hK2. Phân tích bằng phương pháp đếm và đo tế bào theo dòng được thực hiện trên máy đếm và đo tế bào theo dòng Fortessa với phần mềm Flowjo. Tế bào lympho được xác định bằng CD3 sống, và tần số của tế bào CAR-T có CD25 đánh dấu pha loãng và hoạt hóa thuốc nhuộm CTV đã được xác định. Bằng cách chặn tế bào T hK2 CAR+, theo minh họa, tế bào Vcap hK2(+) nhưng không phải tế bào DU145 hK2(-) đã thúc đẩy tất cả các cấu trúc CAR được kiến tạo để tăng sinh tế bào T (HÌNH 33) và điều tiết

tăng CD25 đánh dấu hoạt hóa (HÌNH 34). Các hạt CD3/28 kích thích tế bào T và chỉ tế bào T được sử dụng tương ứng làm đối chứng dương và âm. Chỉ các tế bào T không có bất kỳ kích thích nào mới không tăng sinh và tế bào T được kích thích hạt CD3/28 cho thấy mô hình tăng sinh tương đương. Theo minh họa ở HÌNH 35, tế bào CAR-T hK2 tăng sinh mạnh mẽ hơn so với đối chứng dương tính với hạt CD3/28 sau 5 ngày đồng nuôi cấy với tế bào VCap. Các tế bào T được kiến tạo từ các cấu trúc CAR khác nhau có hoạt tính tăng sinh khác nhau và cho thấy số lượng tế bào CAR-T khác nhau. Số lượng tế bào CAR-T dựa trên số lượng tế bào tuyệt đối trung bình +/- SEM từ ba bản sao kỹ thuật.

Quy trình như sau: Các tế bào khối u Vcap và DU145 được thu gom, rửa sạch hai lần bằng PBS, và tái huyền phù ở 10E6/ml trong PBS chứa Mitomycin C (MMC) 100 ug/ml trong 1,5 giờ trong máy ủ 37 °C để ức chế tăng sinh tế bào khối u. 20 µL DMSO được thêm vào lọ chứa dung dịch nhuộm CTV. 5 µl dung dịch được pha loãng thành 5 mL (1:1000) PBS (làm ấm đến 37 °C) để có dung dịch nhuộm 5 µM. 2E6 tế bào T được đếm, thu gom, rửa bằng PBS hai lần, và tái huyền phù trong 4E6/ml (0,5 ml). Thêm một thể tích (0,5 ml) dung dịch nhuộm CTV tương đương. Các tế bào được ủ trong 20 phút ở 37 °C. Sau đó, 4 ml PRMI + 20 % FBS đã được thêm vào tế bào để hấp thụ thuốc nhuộm bất kỳ chưa liên kết. Các tế bào được ủ trong 5 phút, và cho ly tâm trong 5 phút ở 400 x g. Viên tế bào được tái huyền phù trong môi trường RPMI+10 % FBS đã được làm ấm trước đó. Các tế bào T được đếm và 1E5 tế bào (100 ul) được cấy giống trong đĩa 96 lỗ đáy phẳng.

Trong khi đó, các tế bào khối u được xử lý MMC VCap hK2(+) và DU145 HK2(-) được thu gom và đếm sau 1,5 giờ, và sau đó tái huyền phù ở mức 1E6/ml. 1E5 tế bào (100 µl) được nuôi cấy với tế bào T trong đĩa 96 lỗ. Riêng tế bào T, và tế bào T được thêm tỷ lệ hạt CD3/28 trên tế bào 3:1, được sử dụng lần lượt làm đối chứng âm và dương.

Sau 5 ngày đồng nuôi cấy, tất cả các tế bào được thu gom từ mỗi lỗ. Các tế bào được cho ly tâm và rửa trong 5 phút ở 400 x g hai lần, sau đó nhuộm hK2CAR, CD3, CD8 và CD25, (hồng ngoại gần) phân biệt tế bào sống/chết trong đĩa 96 lỗ đáy chữ U. Sau khi rửa, tất cả các tế bào được cố định trong 10 phút bằng 100 µl dung dịch

đệm cố định BD Cytofix™ (50 ul dung dịch đệm FACS + 50 ul dung dịch đệm cố định). Các mẫu nhuộm được phân tích bằng phương pháp đếm và đo tế bào theo dòng đa màu sau khi kết thúc thời gian ủ.

Phân tích dữ liệu được thực hiện như sau. Biểu đồ CTV đã được chuẩn bị. Cổng không pha loãng CTV được thiết lập để bao gồm giá trị đỉnh ngoài cùng bên phải (CTV sáng) của tế bào T được nuôi cấy riêng, và cổng pha loãng CTV để thu nhận phần còn lại của quần thể. Điều này đã được áp dụng cho tất cả các mẫu.

Ví dụ 14. Đặc trưng hóa tế bào CAR-T được tải nạp bằng CAR17, CAR18, CAR19 hoặc CAR20.

Hoạt hóa tế bào CAR-T phụ thuộc vào kháng nguyên

Các tế bào CAR-T đã tạo ra được đánh giá trong xét nghiệm báo cáo JNL về hoạt tính phụ thuộc vào kháng nguyên theo mô tả trong Ví dụ 5. Nói một cách ngắn gọn, các tế bào Jurkat có chứa gen luciferase được điều khiển bởi vùng khởi động NFAT đáp ứng tín hiệu (gọi là tế bào JNL) được tải nạp bằng các cấu trúc CAR17 (KL2B413_HL), CAR18 (KL2B413_LH), CAR19 (KL2B359_HL) hoặc CAR20 (KL2B359_LH). Biểu hiện của mỗi CAR được xác định bằng hK2 được biotinyl hóa, sau đó là PE liên hợp với streptavidin. Biểu hiện CAR trong ế bào JNL tải nạp được xác nhận đối với dòng vô tính chọn lọc với 46–50 % tế bào biểu hiện CAR dựa trên KL2B359 và 73,7-96 % tế bào biểu hiện CAR dựa trên KL2B413 theo minh họa trong HÌNH 28. Phần trăm tế bào JNL thể hiện mỗi CAR như sau: CAR17 (KL2B413_HL): 73,7 %. CAR18 (KL2B413_LH): 93,6 %, CAR19 (KL2B359_HL): 46 %, CAR20 (KL2B359_LH): 50,8 %.

Liên kết giữa cấu trúc CAR hK2 và kháng nguyên tế bào cùng nguồn của nó (hK2 trên các tế bào đích) dẫn đến biểu hiện luciferase trong tế bào JNL. Để đạt được mục tiêu đó, tế bào JNL tải nạp với cấu trúc CAR thử nghiệm hoặc tế bào JNL không tải nạp (UTD) được đồng nuôi cấy với các dòng tế bào đích (VCap, LNCap/hK2 (tế bào LNCaP biểu hiện tái tổ hợp hK2), LNCaP, C4-2B, 22Rv1 hoặc DU145 tế bào) và hoạt tính luciferase được đo dưới dạng cường độ phát quang. Các cấu trúc được coi là

đang hoạt động khi cường độ phát quang vượt quá 1,5 lần mức tế bào UTD khi có mặt tế bào biểu hiện kháng nguyên. Không tìm thấy hoạt hóa phụ thuộc vào kháng nguyên đối với các cấu trúc CAR thử nghiệm. HÌNH 29 minh họa RLU (đơn vị ánh sáng tương đối) do liên kết của tế bào CAR-T với tế bào đích thử nghiệm như được chỉ ra trong Hình.

Tế bào CAR-T làm trung gian tiêu diệt tế bào khối u phụ thuộc vào kháng nguyên

Tế bào CAR-T được tải nạp với CAR17, CAR18, CAR19 và CAR20 được ủ cùng lúc với tế bào VCaP dương tính với hK2 và tế bào DU145 âm tính với hK2 trong 96 giờ với tỷ lệ tế bào thực thi - tế bào đích (ET) là 1:1 hoặc 0,5:1, tỷ lệ này được tính toán dựa trên biểu hiện CAR trên tế bào T (Ví dụ 11). Tế bào đích đang biểu hiện ổn định một chất nhuộm hạt nhân màu đỏ được đo bằng hệ thống hình ảnh IncuCyte theo thời gian thực. Phần trăm ức chế tăng trưởng tế bào khối u theo thời gian được trình bày trong HÌNH 30 đối với tế bào VCap và trong HÌNH 31 đối với tế bào DU145. Ức chế tăng trưởng tế bào khối u (TGI) (%) = (Số tế bào đích sống được ban đầu-Số tế bào đích sống được hiện tại)/Số tế bào sống được ban đầu*100 (%). Tế bào CAR-T được thử nghiệm đạt được khoảng 100 % TGI trong khi đối chứng không tải nạp không cho thấy bất kỳ TGI nào. Không quan sát thấy TGI với tế bào CAR-T được thử nghiệm trong tế bào DU145 âm tính với hK2.

Tế bào CAR-T sản sinh xytokin khi kích thích kháng nguyên

IFN-γ được tạo ra bởi tế bào T gây độc tế bào rất quan trọng để sử dụng khả năng giám sát miễn dịch đối với khối u, có thể ức chế trực tiếp tăng sinh và gây ra tế bào chết theo chương trình của một số khối u ác tính *trong cơ thể sống* và *trong ống nghiệm*. Để xác định xem liệu các tế bào T của người đã sửa đổi CAR hK2 có thể nhận ra và được hoạt hóa bởi các tế bào khối u dương tính với hK2 hay không, các tế bào T chính được tải nạp với các dòng vô tính CAR được chỉ định và các tế bào T không tải nạp (UTD) đối chứng được đồng nuôi cấy với các dòng tế bào đích (tế bào LNCaP/hK2, LNCaP, C4-2B, 22Rv1 hoặc DU145) và lớp bề mặt được thu gom để đo

nồng độ IFN-γ. Theo minh họa trong HÌNH 32, tế bào CAR-T được tải nạp với tế bào CAR hK2 tiết ra IFN-γ trong quá trình đồng nuôi cấy với tế bào LNCaP biểu hiện tái tổ hợp tế bào hK2 (LNCap/hK2) và cũng trong quá trình đồng nuôi cấy với tế bào C4-2B và LNCap biểu hiện hK2 rất thấp nhưng không phải tế bào DU145 âm tính với hK2. Nồng độ IFN-γ trung bình ± SD (pg/ml) từ các mẫu cấy trùng lặp được minh họa trong Hình.

Tế bào CAR-T được hoạt hóa và điều tiết tăng dấu hiệu phân hủy hạt theo cách phụ thuộc vào kháng nguyên

Tế bào khối u có thể được nhận biết và bị tiêu diệt bởi tế bào lympho gây độc tế bào, chẳng hạn như tế bào lympho T CD8+ và tế bào tiêu diệt tự nhiên (NK) chủ yếu thông qua bài tiết miễn dịch của các hạt ly giải tiêu diệt các tế bào khối u đích. Quá trình này liên quan đến dung hợp của màng hạt với màng bào chất của tế bào thực thi miễn dịch, dẫn đến tiếp xúc trên bề mặt của protein liên kết với tiêu thể thường có trên lớp lipid kép xung quanh các hạt ly giải, chẳng hạn như CD107a. Do đó, biểu hiện trên màng của CD107a tạo thành dấu hiệu hoạt hóa tế bào miễn dịch và phân hủy hạt gây độc tế bào.

Xét nghiệm phân hủy hạt được thực hiện theo mô tả dưới đây. Tế bào đích (5×10^4) được đồng nuôi cấy với số lượng tế bào thực thi bằng nhau trong 0,1 ml mỗi lỗ trong đĩa 96 lỗ. Các lỗ đối chứng chứa riêng tế bào T. Kháng CD107a (5 µl mỗi lỗ) được thêm vào cùng với 1 µl/mẫu monensin (BD Biosciences) và ủ trong 4 giờ ở 37 °C. Tế bào được rửa hai lần bằng PBS, nhuộm để tìm biểu hiện của CAR hK2, CD3 và CD8 và phân tích trên máy đếm và đo tế bào theo dòng BD Fortessa.

Các kết quả từ xét nghiệm phân hủy hạt được trình bày trong HÌNH 33. Mức tăng tế bào CAR-T CD107A+ hK2 được thể hiện rõ ràng trong mẫu đồng nuôi cấy với tế bào Vcap dương tính với hK2, trong khi đồng nuôi cấy với DU145 âm tính với hK2 không có tác dụng. Chỉ nhìn thấy nhuộm nền (< 2 %) trong tế bào CAR-T mà không có kích thích tế bào khối u và trong UTD đối chứng. Phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) kết hợp với ionomycin (Cocktail kích thích tế bào eBioscience™;500X) là chất cảm ứng nhất quán của biểu hiện bề mặt của tế bào CD107a trong mô hình nuôi cấy tế

bào kéo dài 4 giờ này, được sử dụng làm đối chứng dương. Kết quả được trình bày đối với các tế bào T đại diện của người cho và có thể sao chép ở nhiều người cho.

Tế bào CAR-T tăng sinh theo cách phụ thuộc vào kháng nguyên

Tế bào CAR-T được đánh giá về khả năng tăng sinh bằng quy trình xét nghiệm tăng sinh tế bào T được mô tả trong Ví dụ 9. Tế bào CAR-T hK2 và tế bào T không tải nạp (UTD) được gắn nhãn bằng CellTrace Màu tím (CTV; 5 μM) và đồng nuôi cấy với tế bào VCap dương tính với hK2 và tế bào DU145 âm tính với hK2. Năm ngày sau khi đồng nuôi cấy, tế bào được thu gom và nhuộm bằng CD3, CD25, Thuốc nhuộm hồng ngoại gần phân biệt tế bào sống/chết và CAR hK2. Phân tích bằng phương pháp đếm và đo tế bào theo dòng được thực hiện trên máy đếm và đo tế bào theo dòng Fortessa với phần mềm Flowjo. Tế bào lympho được xác định bằng CD3 sống, và tần số của tế bào CAR-T có CD25 đánh dấu pha loãng và hoạt hóa thuốc nhuộm CTV đã được xác định. Bằng cách chặn tế bào T CD3+, tế bào Vcap dương tính với hK2 nhưng không tế bào DU145 âm tính với hK2 đã thúc đẩy tăng sinh của mỗi dòng tế bào CAR-T thử nghiệm, theo trình bày trong HÌNH 34 và HÌNH 35, và điều tiết tăng CD25 đánh dấu hoạt hóa theo trình bày trong HÌNH 36 và HÌNH 37. Chỉ các tế bào T không có bất kỳ kích thích nào mới không tăng sinh và tế bào T được kích thích hạt CD3/28 cho thấy mô hình tăng sinh tương đương. Tế bào CAR+ T hK2 tăng sinh mạnh mẽ hơn so với đối chứng dương tính với hạt CD3/28 sau 5 ngày đồng nuôi cấy với tế bào Vcap. Các tế bào CAR-T thử nghiệm khác nhau có hoạt tính tăng sinh khác nhau và cho thấy số lượng tế bào CAR- T khác nhau. Tỷ lệ phần trăm tế bào T tăng sinh và tế bào T biểu hiện CD25 dựa trên số lượng tế bào tuyệt đối trung bình +/- SEM từ mẫu trùng lặp.

Ví dụ 15: Tạo và đặc trưng hóa ADC

Các kháng thể hoặc miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 được gắn nhãn bằng các kim loại phóng xạ khác nhau như In-111, Zr-89 hoặc Lu-177 Ac-225 và phân phối sinh học khối u trên cơ thể sống hoặc hiệu quả của khối u được đánh giá trong mô hình tuyến tiền liệt của người dưới da (SC) được thiết lập bao gồm LNCaP,

VCaP hoặc C4-2B ở chuột đực NOD.Cg-Prkdc^{scid} Il2rg^{tm1Wjl}/SzJ (NSG, Phòng thí nghiệm Jackson, Bar Harbour, ME) hoặc ở chuột nhắt Balb-c hoặc SHO Nude. Các liều lượng khác nhau của kháng thể hoặc miền liên kết kháng nguyên liên kết với hK2 hoặc kháng thể đối chứng lớp kháng thể được gắn nhãn bằng các lượng hoạt tính phóng xạ (10-1000 nCi) và hấp thu hoặc hiệu quả của khối u khác nhau được đo.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Kháng thể kháng hK2/kháng CD3 được phân lập bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó

a. miền thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 170, 171, 172, 173, 174 và 175, và miền thứ hai liên kết với CD3 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 255, 256, 257, 258, 259 và 261;

b. miền thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163, và miền thứ hai liên kết với CD3 bao gồm scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 331; và/hoặc

c. kháng thể kháng hK2/kháng CD3 được phân lập bao gồm HC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 354, LC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 221 và HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 360.

2. Kháng thể kháng hK2/kháng CD3 được phân lập bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó

a. miền thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 170, 171, 172, 173, 174 và 175, và miền thứ hai liên kết với CD3 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 255, 256, 257, 258, 259 và 261.

3. Kháng thể kháng hK2/kháng CD3 được phân lập theo điểm 2, trong đó:

a. miền thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH mà ít nhất 80% (*ví dụ*, ít nhất 85%, ít nhất 90%, ít nhất 95%, ít nhất 99% hoặc 100%) giống với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL mà ít nhất 80% (ví dụ, ít nhất 85%, ít nhất 90%, ít nhất 95%, ít nhất 99% hoặc 100%) giống với VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163, và miền thứ hai liên kết với CD3 bao gồm scFv mà ít nhất 80% (ví dụ, ít nhất 85%, ít nhất 90%, ít nhất 95%, ít nhất 99% hoặc 100%) giống với scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 331; và/hoặc

b. kháng thể kháng hK2/kháng CD3 được phân lập bao gồm HC1 mà ít nhất 80% (ví dụ, ít nhất 85%, ít nhất 90%, ít nhất 95%, ít nhất 99% hoặc 100%) giống với HC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 354, LC1 mà ít nhất 80% (ví dụ, ít nhất 85%, ít nhất

90%, ít nhất 95%, ít nhất 99% hoặc 100%) giống với LC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 221 và HC2 mà ít nhất 80% (ví dụ, ít nhất 85%, ít nhất 90%, ít nhất 95%, ít nhất 99% hoặc 100%) giống với HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 360.

4. Kháng thể kháng hK2/kháng CD3 được phân lập theo điểm 2 hoặc điểm 3, trong đó kháng thể kháng hK2/kháng CD3 được phân lập bao gồm lysin ở đầu cuối C của HC1 và HC2, và trong đó kháng thể kháng hK2/kháng CD3 được phân lập bao gồm HC1 mà ít nhất 80% (*ví dụ,* ít nhất 85%, ít nhất 90%, ít nhất 95%, ít nhất 99% hoặc 100%) giống với HC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 361 và HC2 mà ít nhất 80% (*ví dụ,* ít nhất 85%, ít nhất 90%, ít nhất 95%, ít nhất 99% hoặc 100%) giống với HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 362.

5. Kháng thể kháng hK2/kháng CD3 được phân lập bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó

a. miền thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 170, 171, 172, 173, 174 và 175, và miền thứ hai liên kết với CD3 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: lần lượt là 255, 256, 257, 258, 259 và 261;

b. miền thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163, và miền thứ hai liên kết với CD3 bao gồm scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 331; và/hoặc

c. kháng thể kháng hK2/kháng CD3 được phân lập bao gồm HC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 361, LC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 221 và HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 362.

6. Kháng thể kháng hK2/kháng CD3 được phân lập theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-5, trong đó miền thứ nhất liên kết với hK2 và/hoặc miền thứ hai liên kết với CD3 bao gồm scFv, $(scFv)_2$, Fv, Fab, hoặc $F(ab')_2$.

7. Kháng thể kháng hK2/kháng CD3 được phân lập theo điểm 6, trong đó miền thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm Fab và miền thứ hai liên kết với CD3 bao gồm scFv.

8. Kháng thể kháng hK2/kháng CD3 được phân lập theo điểm 7, trong đó scFv bao gồm, từ đầu cuối N đến C, VH, cầu nối thứ nhất (L1) và VL (VH-L1-VL) hoặc VL, L1 và VH (VL-L1-VH).

9. Kháng thể kháng hK2/kháng CD3 được phân lập theo điểm 8, trong đó L1 bao gồm:

a. khoảng 5-50 axit amin;

b. khoảng 5-40 axit amin;

c. khoảng 10-30 axit amin; hoặc

d. khoảng 10-20 axit amin.

10. Kháng thể kháng hK2/kháng CD3 được phân lập theo điểm 9, trong đó L1 bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 7, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, hoặc 108.

11. Kháng thể kháng hK2/kháng CD3 được phân lập theo điểm 2, trong đó:

a. miền thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163, và miền thứ hai liên kết với CD3 bao gồm scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 331;

b. kháng thể kháng hK2/kháng CD3 được phân lập bao gồm HC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 354, LC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 221 và HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 360; và/hoặc

c. kháng thể kháng hK2/kháng CD3 được phân lập bao gồm HC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 361, LC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 221 và HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 362.

12. Kháng thể kháng hK2/kháng CD3 được phân lập bao gồm miền thứ nhất liên kết với hK2 và miền thứ hai liên kết với CD3, trong đó miền thứ nhất liên kết với hK2 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163, và miền thứ hai liên kết với CD3 bao gồm scFv có SỐ ID TRÌNH TỰ: 331.

13. Kháng thể kháng hK2/kháng CD3 được phân lập theo điểm 12, trong đó kháng thể kháng hK2/kháng CD3 được phân lập bao gồm:

a. HC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 354, LC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 221 và HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 360; và/hoặc

b. HC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 361, LC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 221 và HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 362.

14. Kháng thể kháng hK2/kháng CD3 được phân lập theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-13, trong đó:

miền thứ nhất liên kết với hK2 được liên hợp với vùng hằng định chuỗi nặng globumin miễn dịch (Ig) thứ nhất, hoặc đoạn của vùng hằng định chuỗi nặng Ig thứ nhất, và

miền thứ hai liên kết với CD3 được liên hợp với vùng hằng định chuỗi nặng globulin miễn dịch (Ig) thứ hai, hoặc đoạn của vùng hằng định chuỗi nặng Ig thứ hai.

15. Kháng thể kháng hK2/kháng CD3 được phân lập theo điểm 14, trong đó vùng hằng định chuỗi nặng Ig thứ nhất, hoặc đoạn của vùng hằng định chuỗi nặng Ig thứ nhất, và vùng hằng định chuỗi nặng Ig thứ hai, hoặc đoạn của vùng hằng định chuỗi nặng Ig thứ hai, là lớp kháng thể IgG1.

16. Kháng thể kháng hK2/kháng CD3 được phân lập theo điểm 14 hoặc 15, trong đó kháng thể bao gồm các đột biến axit amin sau đây:

L234A_L235A_D265S_T350V_ T366L_K392L_T394W trong vùng hằng định chuỗi nặng Ig thứ nhất, hoặc đoạn của vùng hằng định chuỗi nặng Ig thứ nhất, và

L234A_L235A_D265S_T350V_ L351Y_F405A_Y407V trong vùng hằng định chuỗi nặng Ig thứ hai, hoặc đoạn của vùng hằng định chuỗi nặng Ig thứ hai,

trong đó việc đánh số các đột biến axit amin là theo chỉ số EU.

17. Kháng thể kháng hK2/kháng CD3 được phân lập theo điểm 16, trong đó vùng hằng định chuỗi nặng Ig thứ nhất, hoặc đoạn của vùng hằng định chuỗi nặng Ig thứ nhất, bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 378.

18. Kháng thể kháng hK2/kháng CD3 được phân lập theo điểm 16 hoặc điểm 17, trong đó vùng hằng định chuỗi nặng Ig thứ hai, hoặc đoạn của vùng hằng định chuỗi nặng Ig thứ hai, bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 109.

19. Kháng thể kháng hK2/kháng CD3 được phân lập theo điểm bất kỳ trong số các điểm 14-18, trong đó:

vùng hằng định chuỗi nặng Ig thứ nhất bao gồm trình tự axit amin mà ít nhất 80% (*ví dụ,* ít nhất 85%, ít nhất 90%, ít nhất 95%, ít nhất 99% hoặc 100%) giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 378 và vùng hằng định chuỗi nặng Ig thứ hai bao gồm trình tự axit amin mà ít nhất 80% (*ví dụ,* ít nhất 85%, ít nhất 90%, ít nhất 95%, ít nhất 99% hoặc 100%) giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 109.

20. Kháng thể kháng hK2/kháng CD3 được phân lập theo điểm 19, trong đó:

miền thứ nhất liên kết với hK2 được liên hợp với vùng hằng định chuỗi nhẹ globulin miễn dịch (Ig) thứ nhất, hoặc đoạn của vùng hằng định chuỗi nhẹ Ig thứ nhất, và

vùng hằng định chuỗi nhẹ globulin miễn dịch (Ig) thứ nhất, hoặc đoạn của vùng hằng định chuỗi nhẹ Ig thứ nhất, bao gồm trình tự axit amin mà ít nhất 80% (*ví dụ,* ít nhất 85%, ít nhất 90%, ít nhất 95%, ít nhất 99% hoặc 100%) giống với SỐ ID TRÌNH TỰ: 309.

21. Kháng thể kháng hK2/kháng CD3 được phân lập bao gồm HC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 354, LC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 221 và HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 360.

22. Kháng thể kháng hK2/kháng CD3 được phân lập bao gồm HC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 361, LC1 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 221 và HC2 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 362.

23. Liên hợp miễn dịch bao gồm kháng thể kháng hK2/kháng CD3 được phân lập theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-22 liên hợp với chất điều trị hoặc chất tạo ảnh.

24. Chế phẩm dược bao gồm kháng thể kháng hK2/kháng CD3 được phân lập theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-22 và chất mang dược dụng.

25. Polynucleotit mã hóa kháng thể kháng hK2/kháng CD3 được phân lập theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-22.

26. Vectơ bao gồm polynucleotit theo điểm 25.

27. Tế bào chủ bao gồm vectơ theo điểm 26.

28. Phương pháp sản xuất kháng thể kháng hK2/kháng CD3 được phân lập theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-22, bao gồm bước nuôi cấy tế bào chủ theo điểm 27 trong các điều kiện mà kháng thể kháng hK2/kháng CD3 được phân lập được biểu hiện, và bước thu hồi kháng thể kháng hK2/kháng CD3 được phân lập được sản xuất bởi tế bào chủ.

29. Bộ kit bao gồm kháng thể kháng hK2/kháng CD3 được phân lập theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-22, liên hợp miễn dịch theo điểm 23, hoặc chế phẩm dược theo điểm 24.

```
           1                                                   45
mu11B6_VH  DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCTVTGNSITSDYAWNWIRQFPGNR
hu11B6_VH  QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQPPGKG
KL2B357_VH QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKG
KL2B358_VH QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQPPGKG
KL2B359_VH QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKR
KL2B360_VH QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKG
      HCF3 QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKG
      HCG5 QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKG
       Aln :***************:*****:*:*************** **:

           46                                                  90
mu11B6_VH  LEWMGYISYSGSTTYSPSLKSRFSITRDTSKNQFFLQLNSVTPED
hu11B6_VH  LEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTMSRDTSKNQFSLKLSSVTAVD
KL2B357_VH LEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAAD
KL2B358_VH LEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAAD
KL2B359_VH LEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAAD
KL2B360_VH LEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAAD
      HCF3 LEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTPVD
      HCG5 LEWMGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTPVD
       Aln ***:***********.******.:::******** *:*.***. *

           91                          117
mu11B6_VH  TATYFCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS
hu11B6_VH  TAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS
KL2B357_VH TAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS
KL2B358_VH TAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS
KL2B359_VH TAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS
KL2B360_VH TAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS
      HCF3 TAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS
      HCG5 TAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS
       Aln **.*:**********************
```

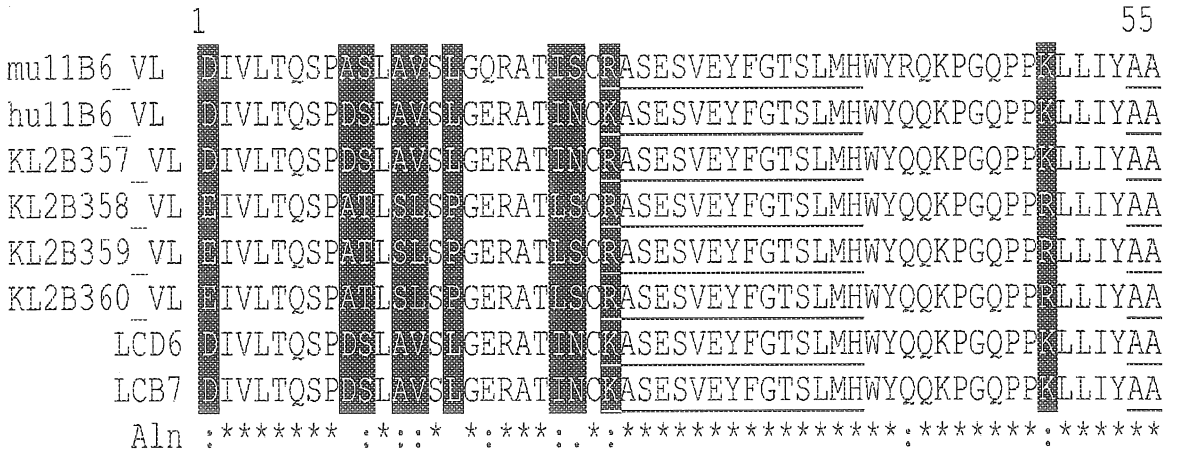
Trình tự liên ứng VH (SỐ ID TRÌNH TỰ: 75)

QVQLQESGPGLVKPSX_1TLSLTCX_2VSGNSITSDYAWNWIRQX_3PGKX_4LEWX_5GYISYSGSTT
YNPSLKSRVTX_6SRDTSKNQFSLKLSSVTX_7X_8DTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS

X_1 là D hoặc Q;
X_2 là A hoặc T;
X_3 là P hoặc F;
X_4 là G hoặc R;
X_5 là I hoặc M;
X_6 là I hoặc M;
X_7 là A hoặc P; hoặc
X_8 là V hoặc A.

HÌNH 1

HÌNH 2

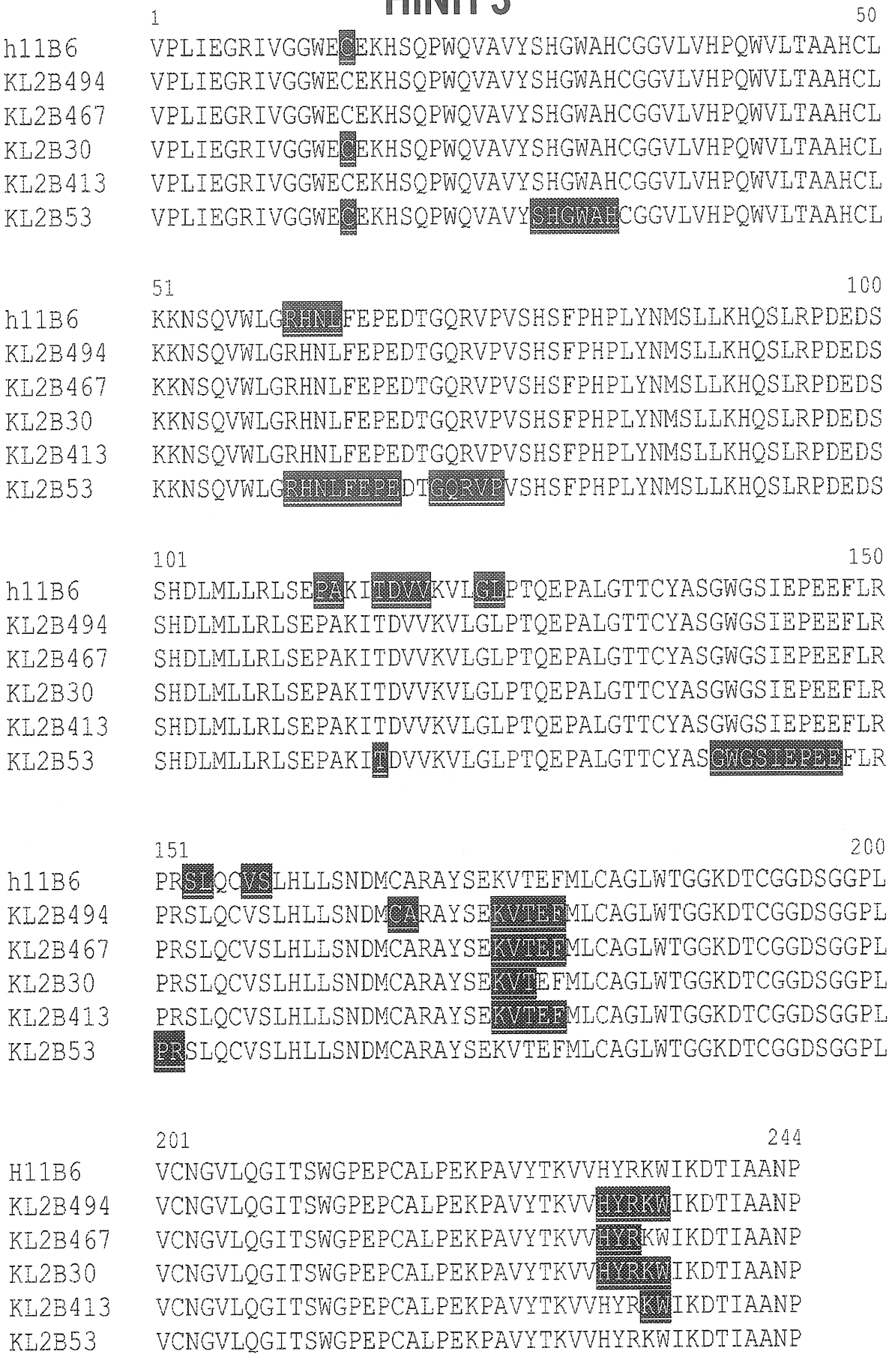


Trình tự liên ứng VH (SỐ ID TRÌNH TỰ: 74)

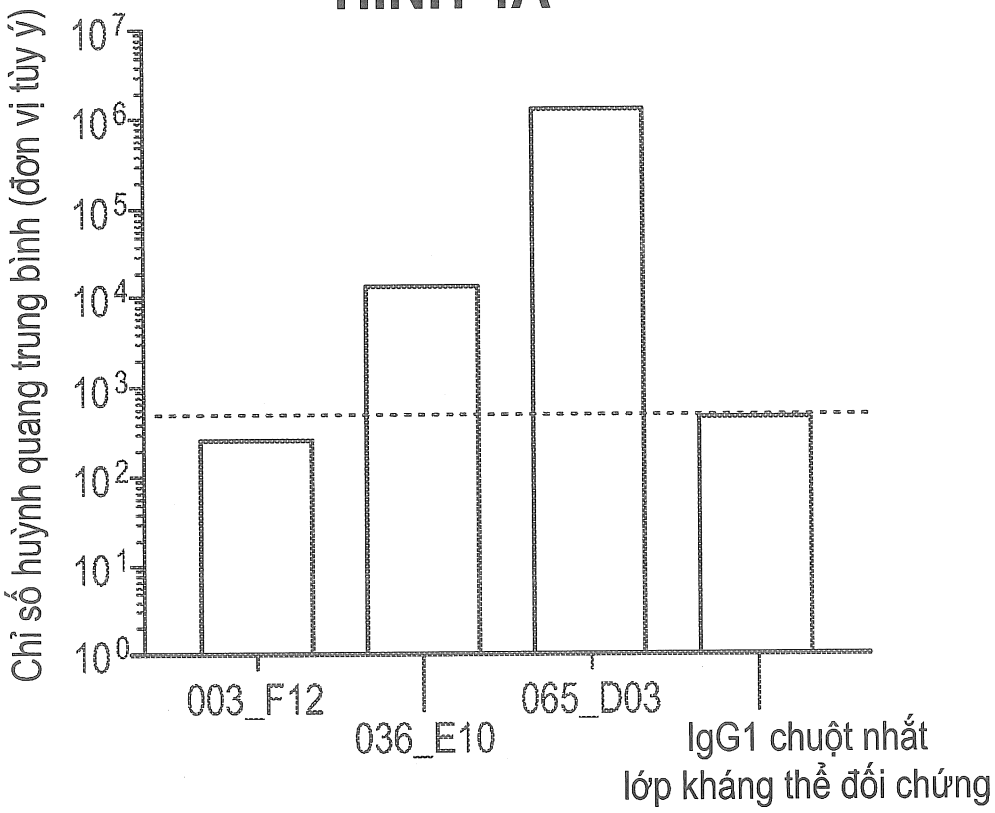
X_1IVLTQSPX_2X_3LX_4X_5SX_6GERATX_7X_8CX_9ASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPX_{10}LLIYAASNX_{11}
ESGX_{12}PX_{13}RFSGSGSGTDFTLTIX_{14}S$X_{15}X_{16}$QX_{17}ED$X_{18}X_{19}$VYX_{20}CQQTRKVPYTFGX_{21}GTKX_{22}EIK

X_1 là D hoặc E; X_2 là D hoặc A; X_3 là S hoặc T; X_4 là A hoặc S;
X_5 là V hoặc L; X_6 là L hoặc P; X_7 là I hoặc L; X_8 là N hoặc S;
X_9 là R hoặc K; X_{10} là K hoặc R; X_{11} là V hoặc R; X_{12} là V hoặc I;
X_{13} là A hoặc D; X_{14} là Q hoặc S; X_{15} là L hoặc V; X_{16} là Q hoặc E;
X_{17} là P hoặc A; X_{18} là F hoặc V; X_{19} là A hoặc S; X_{20} là Y hoặc F;
X_{21} là Q hoặc G; and X_{22} là L hoặc V.

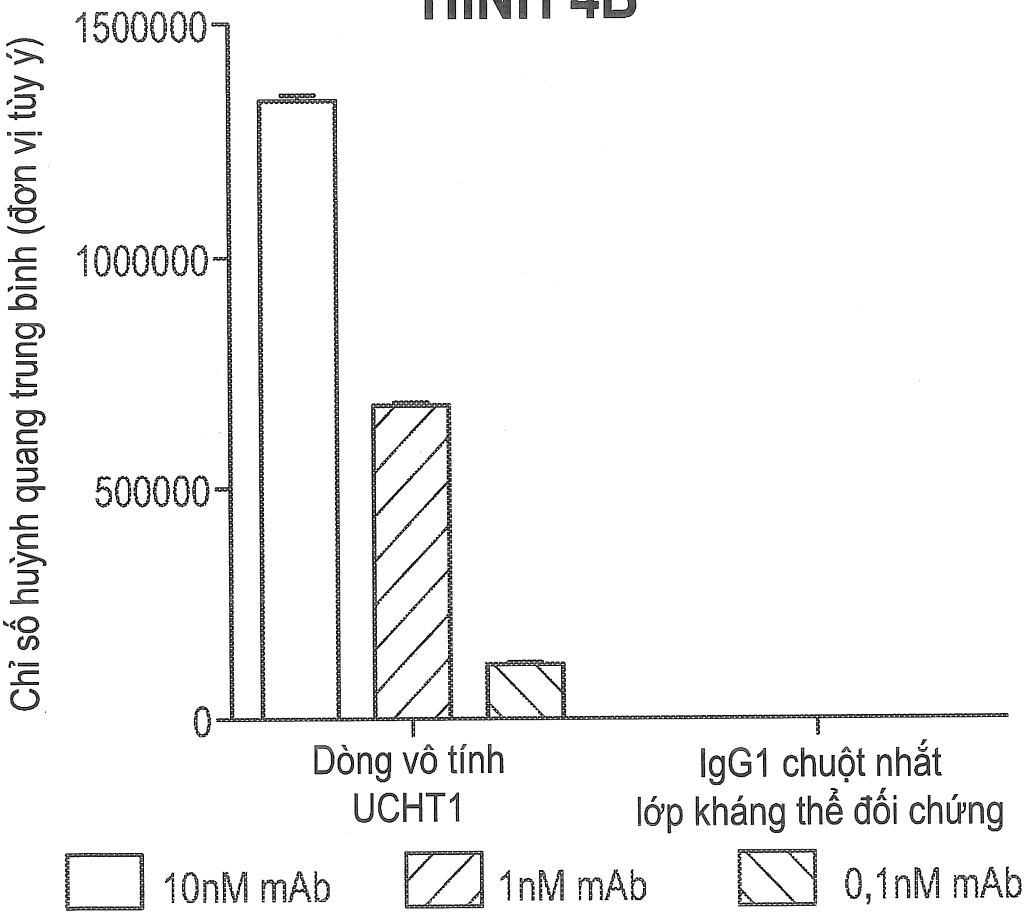
HÌNH 3


1 50
h11B6 VPLIEGRIVGGWECEKHSQPWQVAVYSHGWAHCGGVLVHPQWVLTAAHCL
KL2B494 VPLIEGRIVGGWECEKHSQPWQVAVYSHGWAHCGGVLVHPQWVLTAAHCL
KL2B467 VPLIEGRIVGGWECEKHSQPWQVAVYSHGWAHCGGVLVHPQWVLTAAHCL
KL2B30 VPLIEGRIVGGWECEKHSQPWQVAVYSHGWAHCGGVLVHPQWVLTAAHCL
KL2B413 VPLIEGRIVGGWECEKHSQPWQVAVYSHGWAHCGGVLVHPQWVLTAAHCL
KL2B53 VPLIEGRIVGGWECEKHSQPWQVAVYSHGWAHCGGVLVHPQWVLTAAHCL
51 100
h11B6 KKNSQVWLGRHNLFEPEDTGQRVPVSHSFPHPLYNMSLLKHQSLRPDEDS
KL2B494 KKNSQVWLGRHNLFEPEDTGQRVPVSHSFPHPLYNMSLLKHQSLRPDEDS
KL2B467 KKNSQVWLGRHNLFEPEDTGQRVPVSHSFPHPLYNMSLLKHQSLRPDEDS
KL2B30 KKNSQVWLGRHNLFEPEDTGQRVPVSHSFPHPLYNMSLLKHQSLRPDEDS
KL2B413 KKNSQVWLGRHNLFEPEDTGQRVPVSHSFPHPLYNMSLLKHQSLRPDEDS
KL2B53 KKNSQVWLGRHNLFEPEDTGQRVPVSHSFPHPLYNMSLLKHQSLRPDEDS
101 150
h11B6 SHDLMLLRLSEPAKITDVVKVLGLPTQEPALGTTCYASGWGSIEPEEFLR
KL2B494 SHDLMLLRLSEPAKITDVVKVLGLPTQEPALGTTCYASGWGSIEPEEFLR
KL2B467 SHDLMLLRLSEPAKITDVVKVLGLPTQEPALGTTCYASGWGSIEPEEFLR
KL2B30 SHDLMLLRLSEPAKITDVVKVLGLPTQEPALGTTCYASGWGSIEPEEFLR
KL2B413 SHDLMLLRLSEPAKITDVVKVLGLPTQEPALGTTCYASGWGSIEPEEFLR
KL2B53 SHDLMLLRLSEPAKITDVVKVLGLPTQEPALGTTCYASGWGSIEPEEFLR
151 200
h11B6 PRSLQCVSLHLLSNDMCARAYSEKVTEFMLCAGLWTGGKDTCGGDSGGPL
KL2B494 PRSLQCVSLHLLSNDMCARAYSEKVTEFMLCAGLWTGGKDTCGGDSGGPL
KL2B467 PRSLQCVSLHLLSNDMCARAYSEKVTEFMLCAGLWTGGKDTCGGDSGGPL
KL2B30 PRSLQCVSLHLLSNDMCARAYSEKVTEFMLCAGLWTGGKDTCGGDSGGPL
KL2B413 PRSLQCVSLHLLSNDMCARAYSEKVTEFMLCAGLWTGGKDTCGGDSGGPL
KL2B53 PRSLQCVSLHLLSNDMCARAYSEKVTEFMLCAGLWTGGKDTCGGDSGGPL
201 244
H11B6 VCNGVLQGITSWGPEPCALPEKPAVYTKVVHYRKWIKDTIAANP
KL2B494 VCNGVLQGITSWGPEPCALPEKPAVYTKVVHYRKWIKDTIAANP
KL2B467 VCNGVLQGITSWGPEPCALPEKPAVYTKVVHYRKWIKDTIAANP
KL2B30 VCNGVLQGITSWGPEPCALPEKPAVYTKVVHYRKWIKDTIAANP
KL2B413 VCNGVLQGITSWGPEPCALPEKPAVYTKVVHYRKWIKDTIAANP
KL2B53 VCNGVLQGITSWGPEPCALPEKPAVYTKVVHYRKWIKDTIAANP

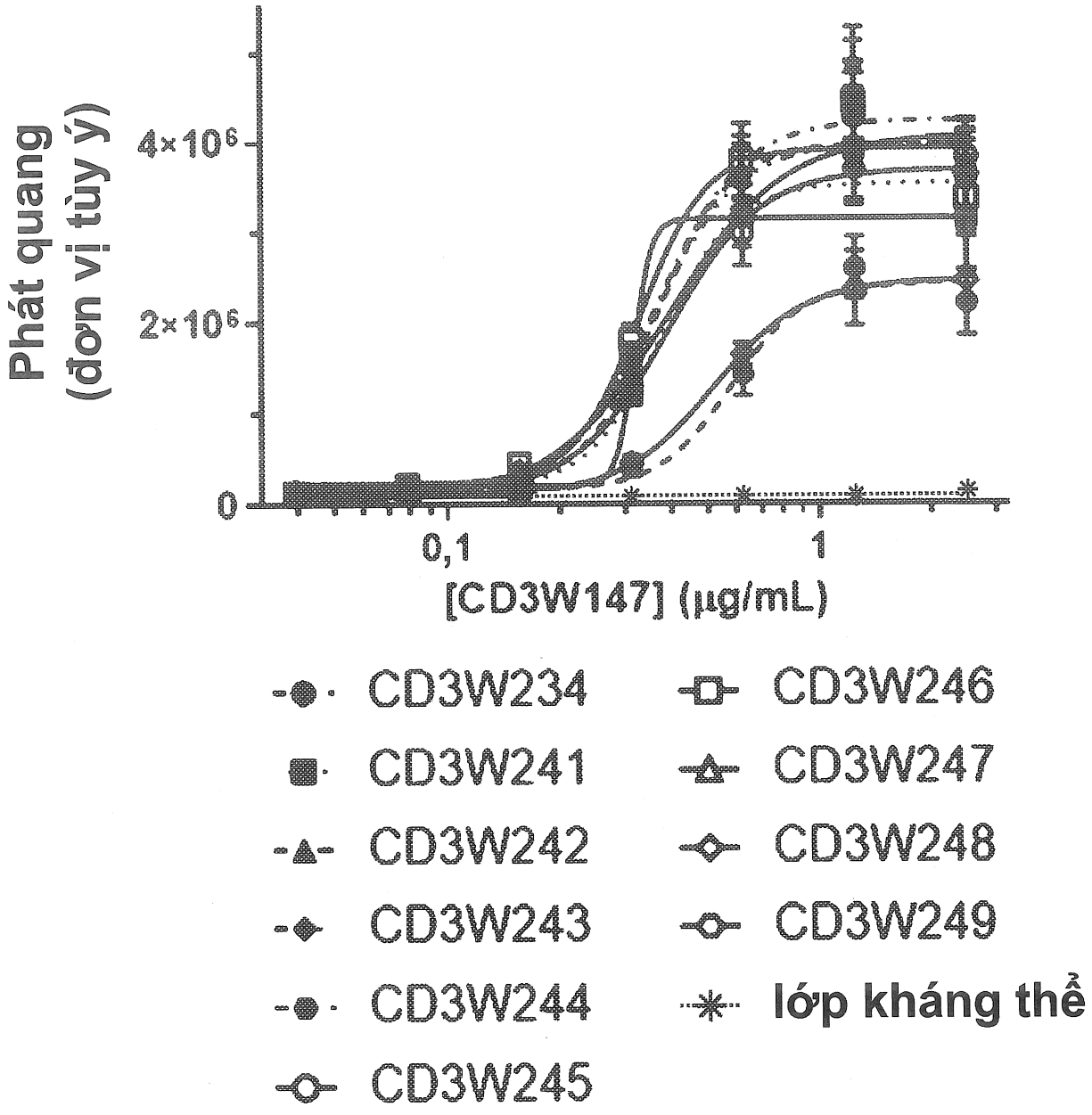
HÌNH 4A



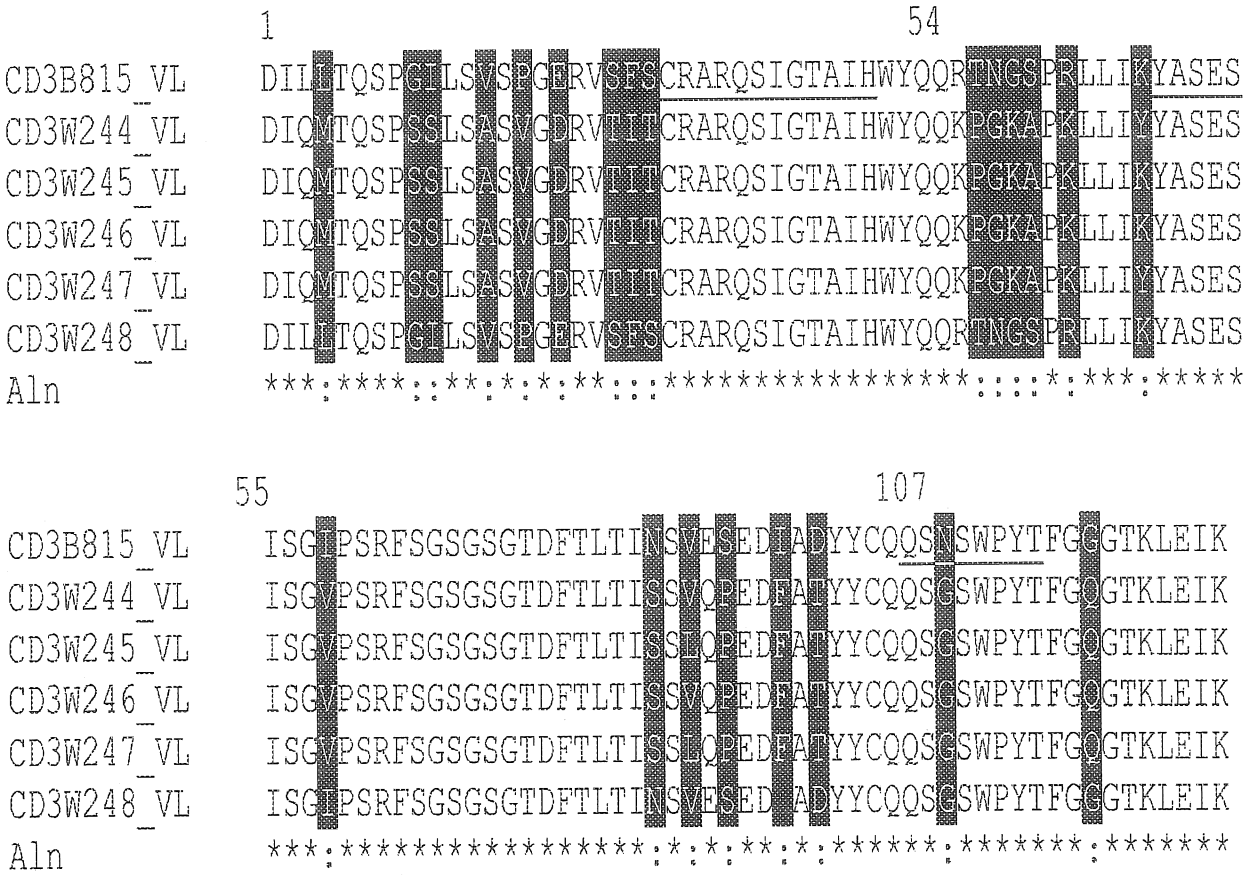
HÌNH 4B



HÌNH 5


Phát quang
(đơn vị tùy ý)
4×10⁶
2×10⁶
0
0,1
1
[CD3W147] (µg/mL)
CD3W234
CD3W241
CD3W242
CD3W243
CD3W244
CD3W245
CD3W246
CD3W247
CD3W248
CD3W249
lớp kháng thể

HÌNH 6



Trình tự liên ứng VL (SỐ ID TRÌNH TỰ: giống: 157)

DIQX_1TQSPX_2X_3LSX_4SX_5GX_6RV$X_7X_8X_9$CRARQSIGTAIHWYQQK$X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}$PX_{14}LLIX_{15}YAS

ESISGX_{16}PSRFSGSGSGTDFTLTIX_{17}SX_{18}QX_{19}EDFX_{20}AX_{21}YYCQQS$X_{22}X_{23}$SWPYTFGX_{24}GTKLEIK

trong đó

X_1 là L hoặc M; X_2 là G hoặc S; X_3 là I hoặc S;

X_4 là V hoặc A; X_5 là P hoặc V; X_6 là E hoặc D;

X_7 là S hoặc T; X_8 là F hoặc I; X_9 là S hoặc T

X_{10} là T hoặc P; X_{11} là N hoặc G; X_{12} là G hoặc K;

X_{13} là S hoặc A; X_{14} là R hoặc K; X_{15} là K hoặc Y;

X_{16} là I hoặc V; X_{17} là N hoặc S; X_{18} là V hoặc L;

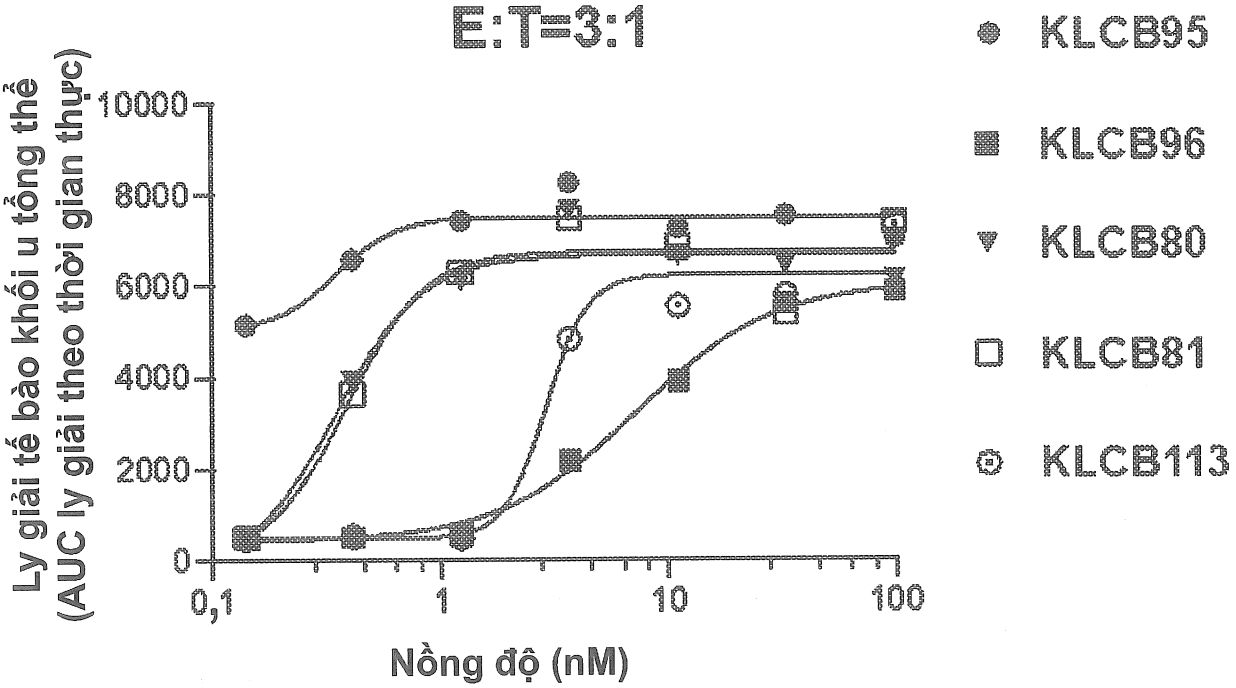
X_{19} là S hoặc P; X_{20} là I hoặc F; X_{21} là D hoặc T;

X_{22} là N hoặc G; hoặc X_{23} là G hoặc Q.

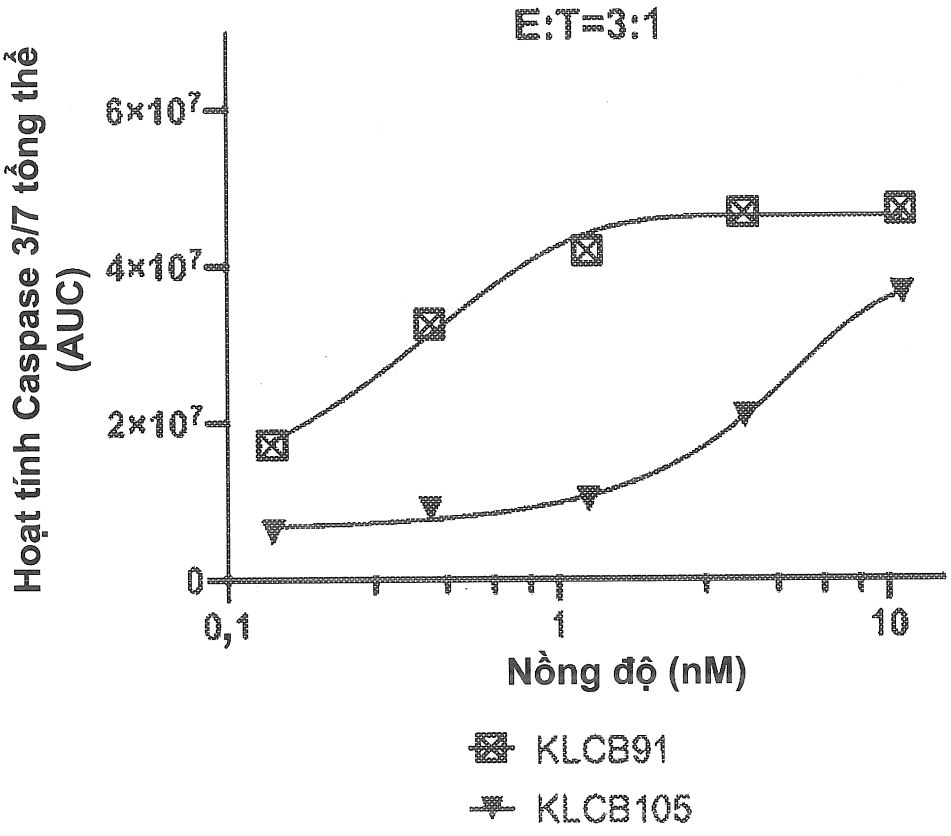
HÌNH 7

10
20
30
40
50
60
70
80
90
QDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGDEDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYL CD3ε
QDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGDEDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYL CD3ε: OKT3
QDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGDEDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYL CD3ε: CD3W245

HÌNH 8A

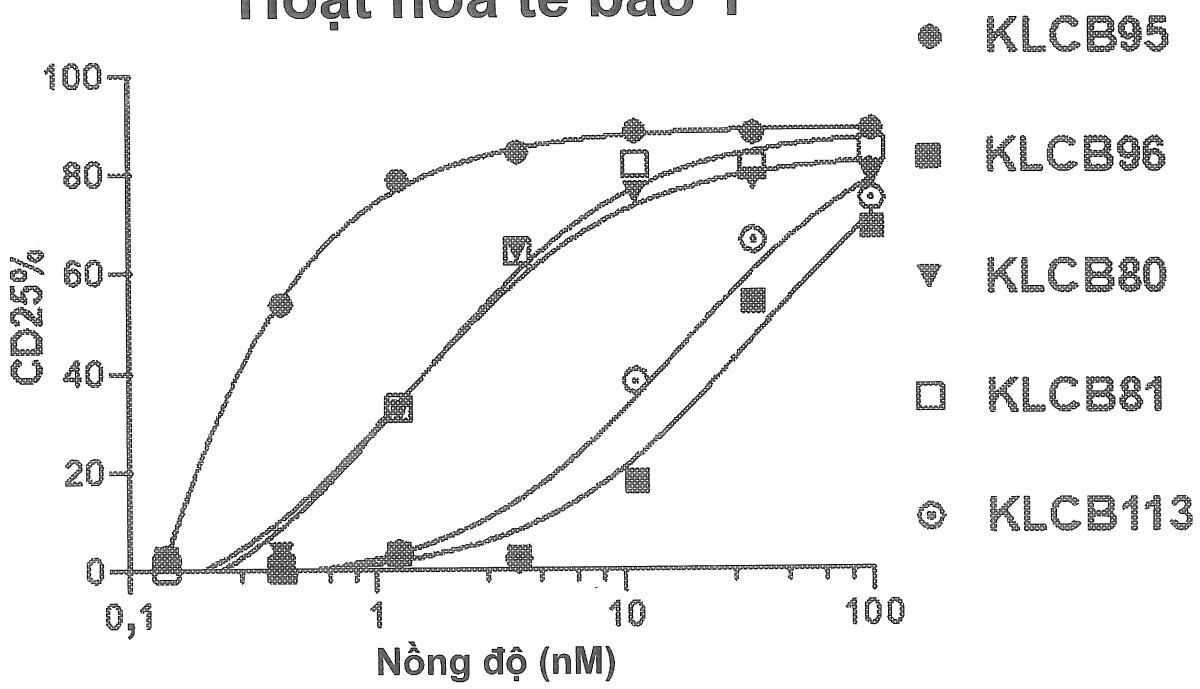


HÌNH 8B



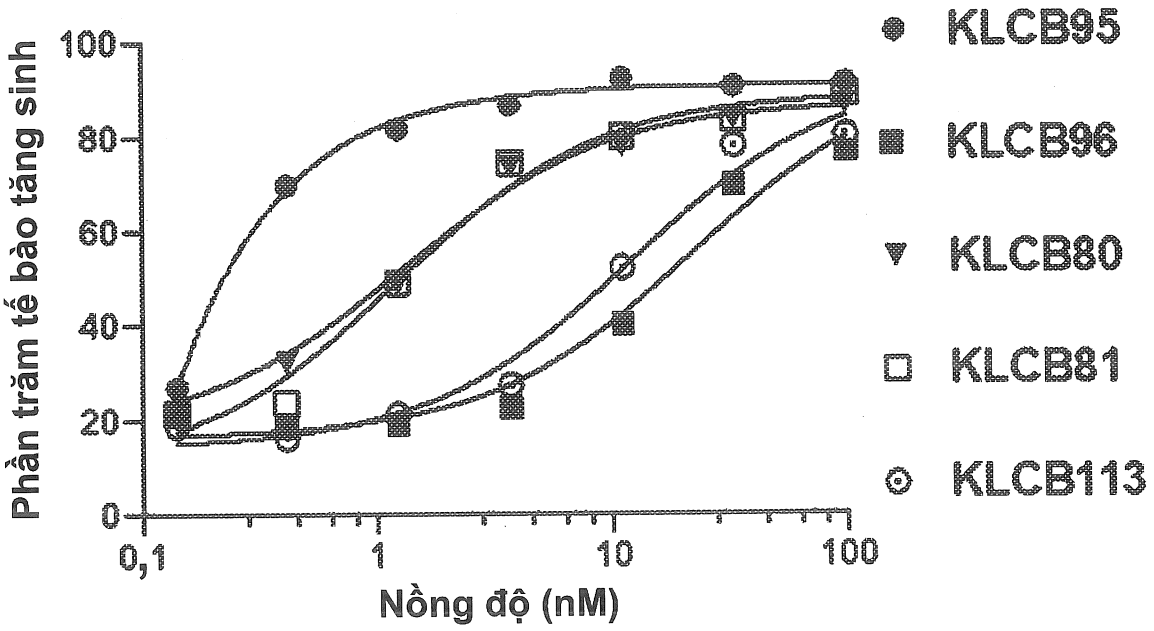
HÌNH 9A

Hoạt hóa tế bào T

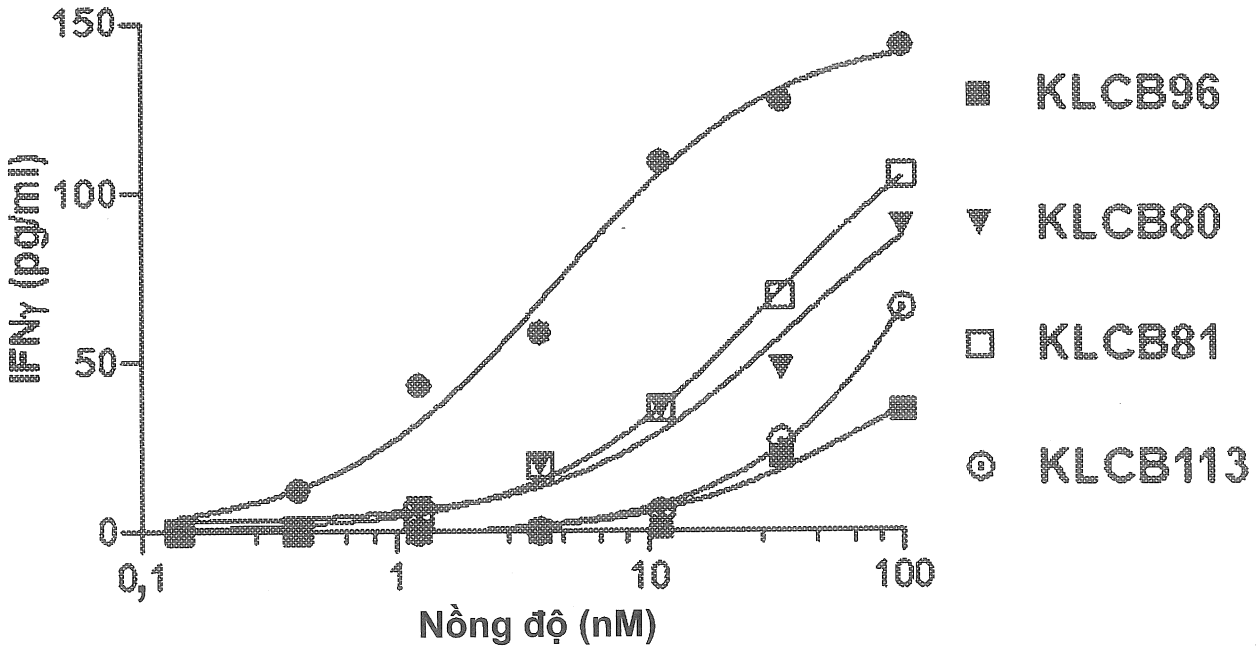


HÌNH 9B

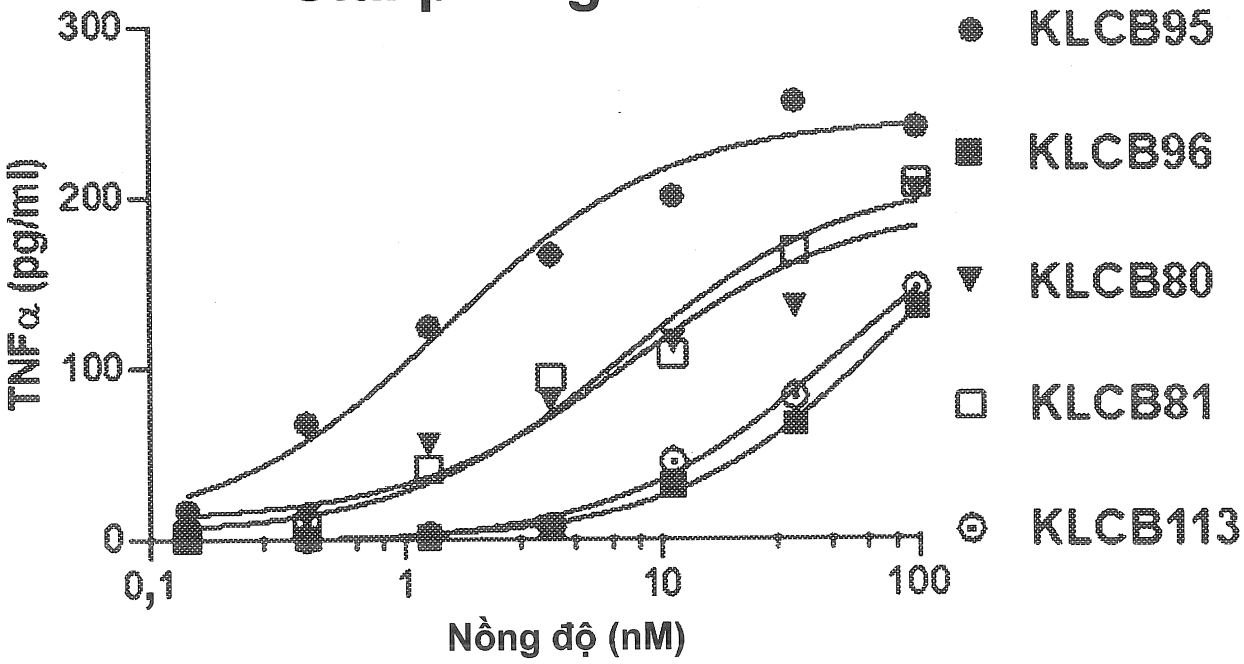
Tăng sinh



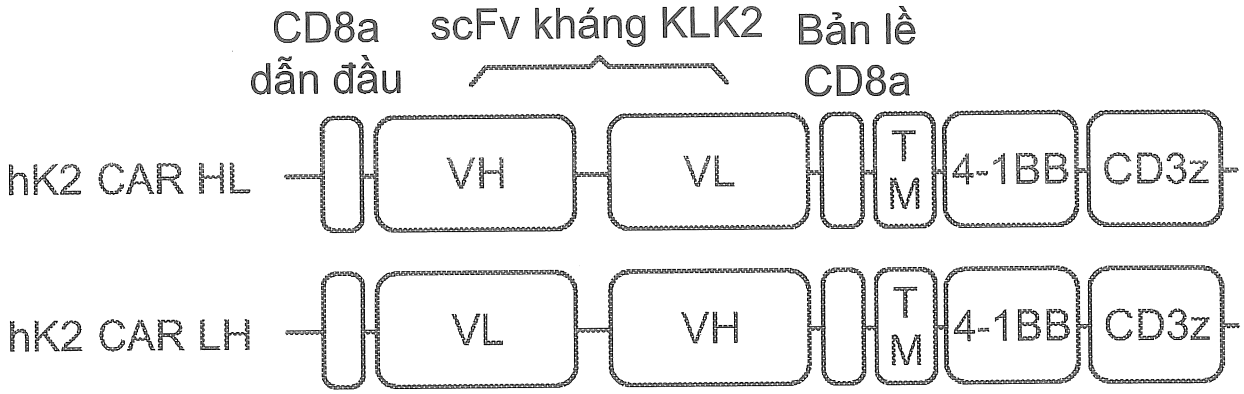
HÌNH 10A
Giải phóng IFN-γ



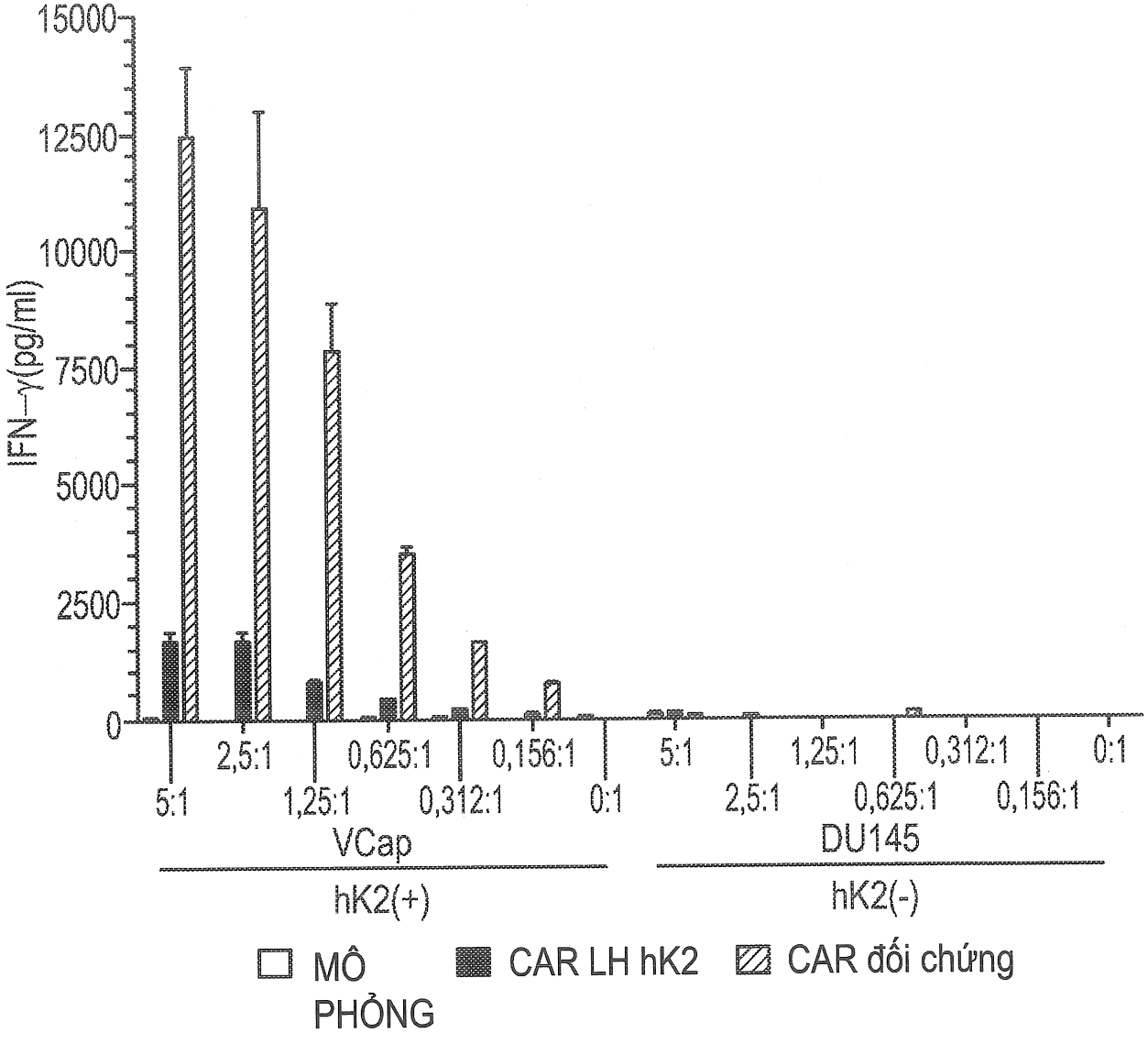
HÌNH 10B
Giải phóng TNFα

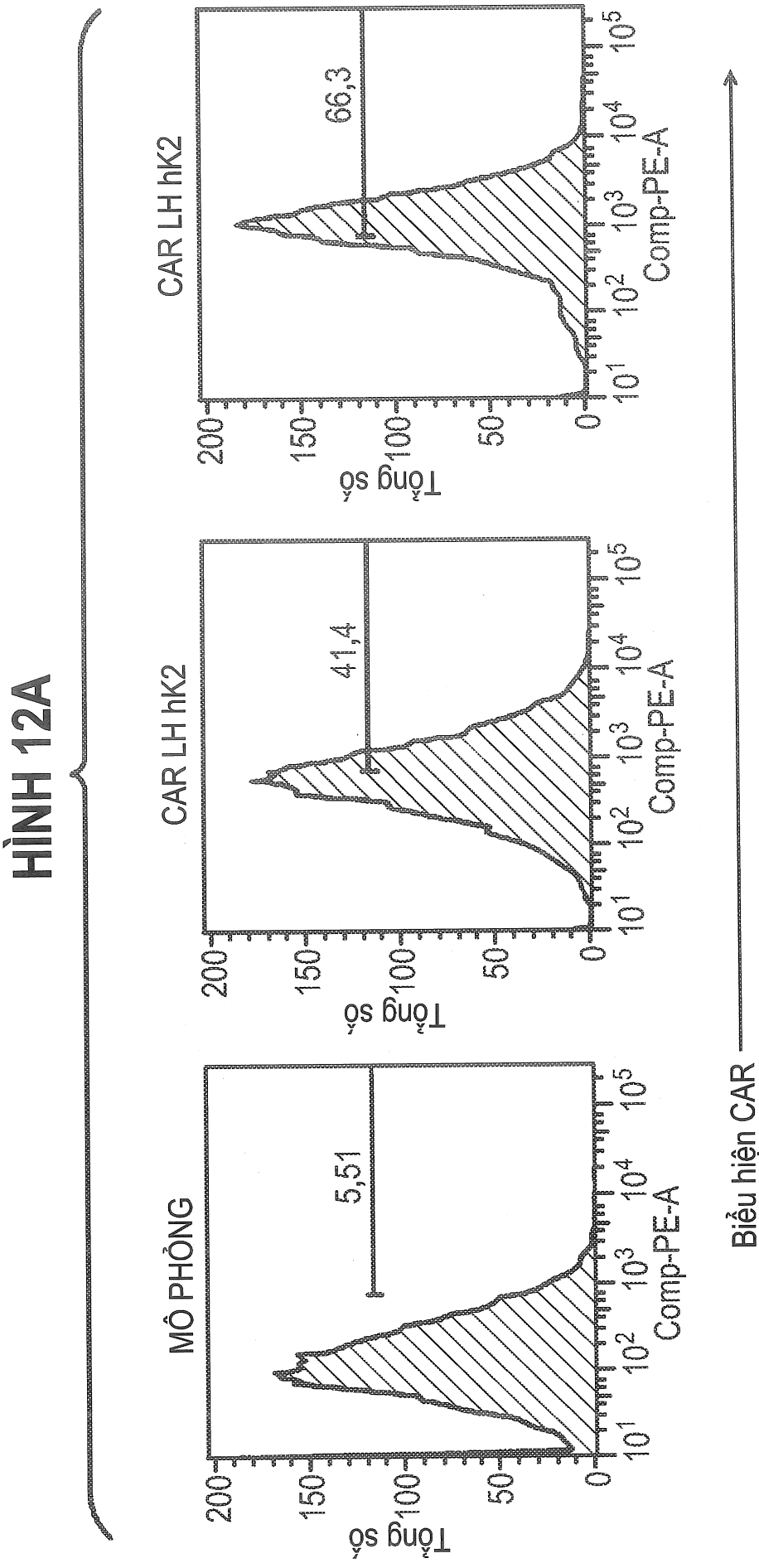


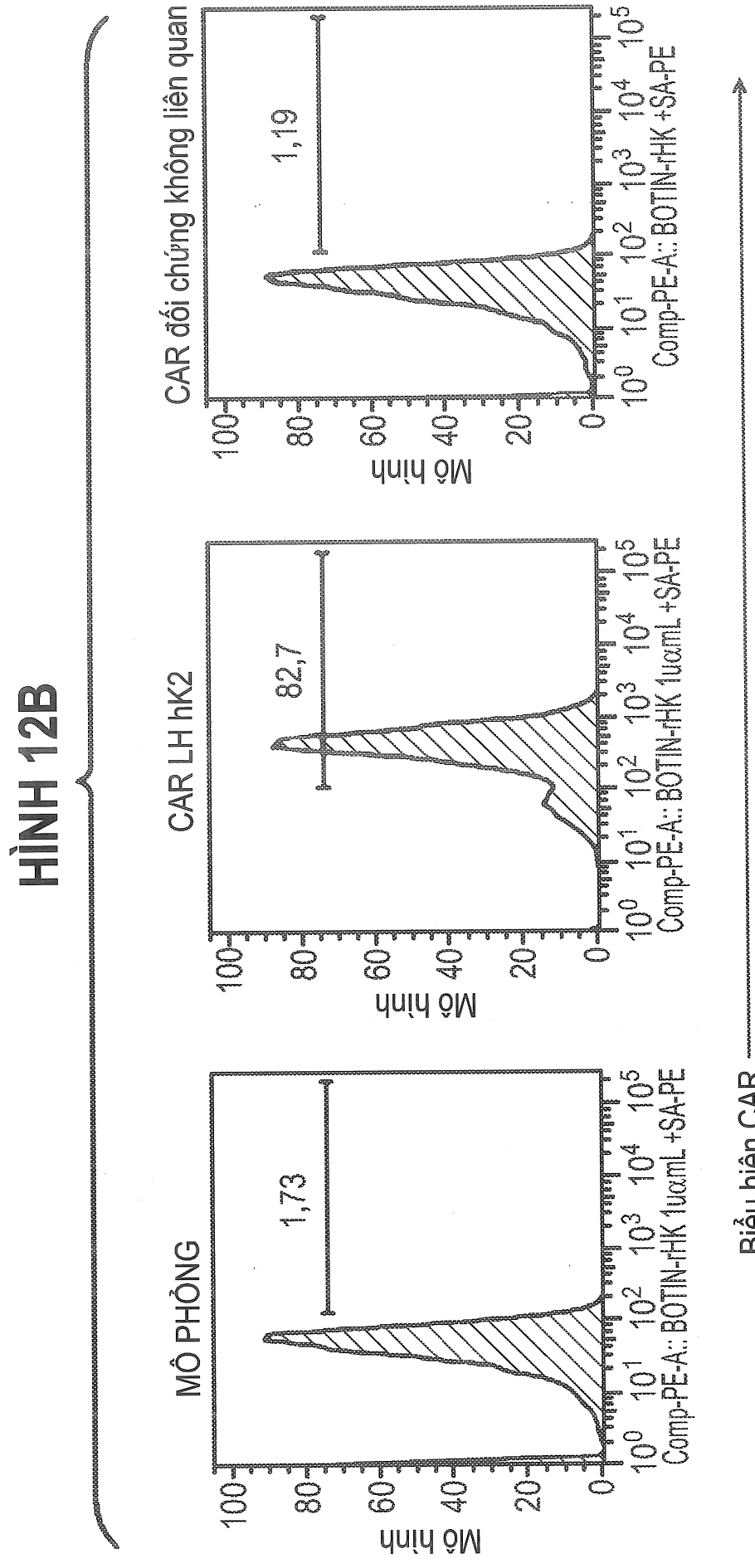
HÌNH 11

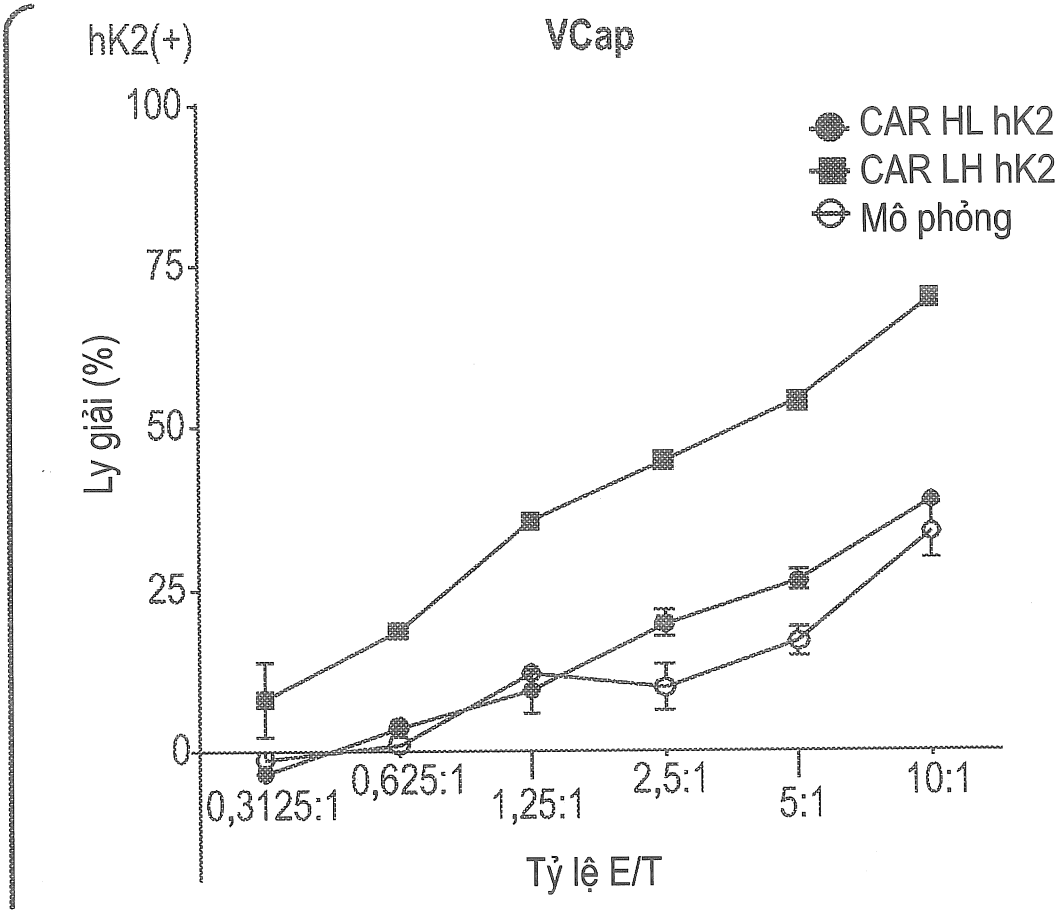


HÌNH 16

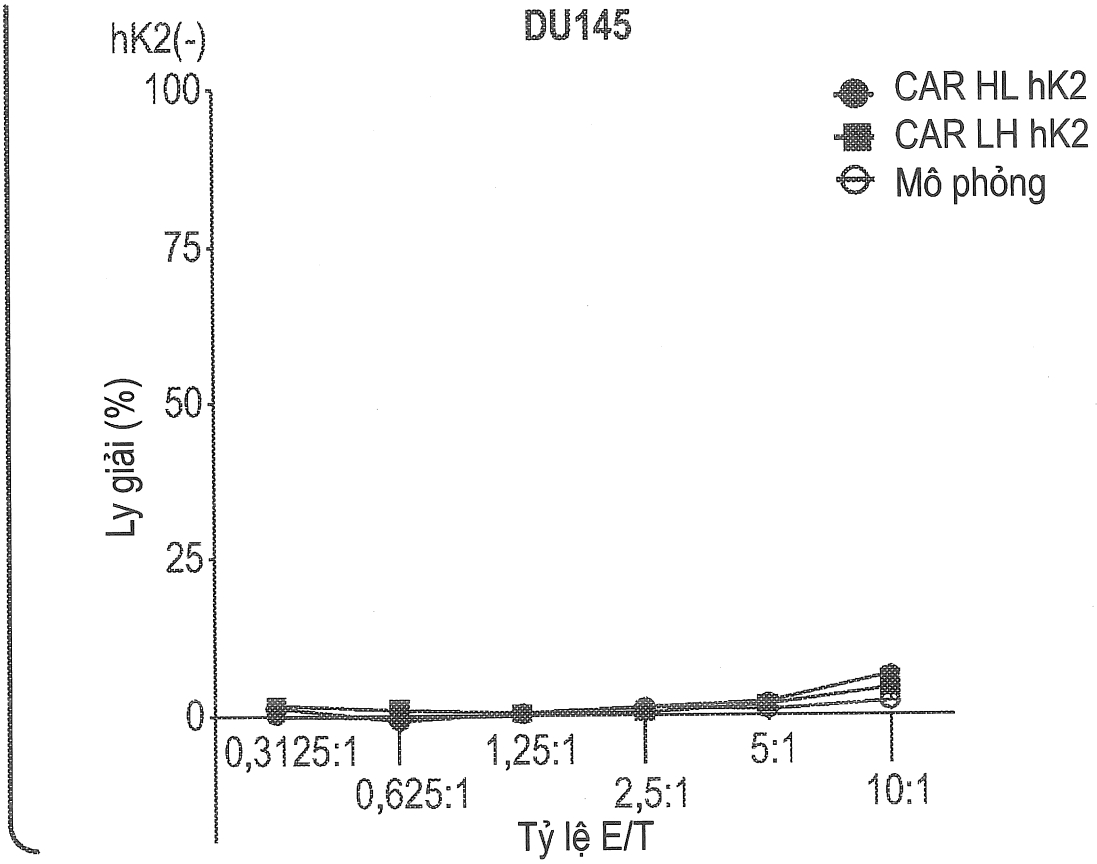



HÌNH 12A
MÔ PHỎNG
CAR LH hK2
CAR LH hK2
5,51
41,4
66,3
Tổng số
Comp-PE-A
Biểu hiện CAR


HÌNH 12B
MÔ PHỎNG
CAR LH hK2
CAR đối chứng không liên quan
Mô hình
1,73
82,7
1,19
Comp-PE-A:: BOTIN-rHK 1uamL +SA-PE
Comp-PE-A:: BOTIN-rHK +SA-PE
Biểu hiện CAR


hK2(+)
VCap
CAR HL hK2
CAR LH hK2
Mô phỏng
Ly giải (%)
100
75
50
25
0
0,3125:1
0,625:1
1,25:1
2,5:1
5:1
10:1
Tỷ lệ E/T

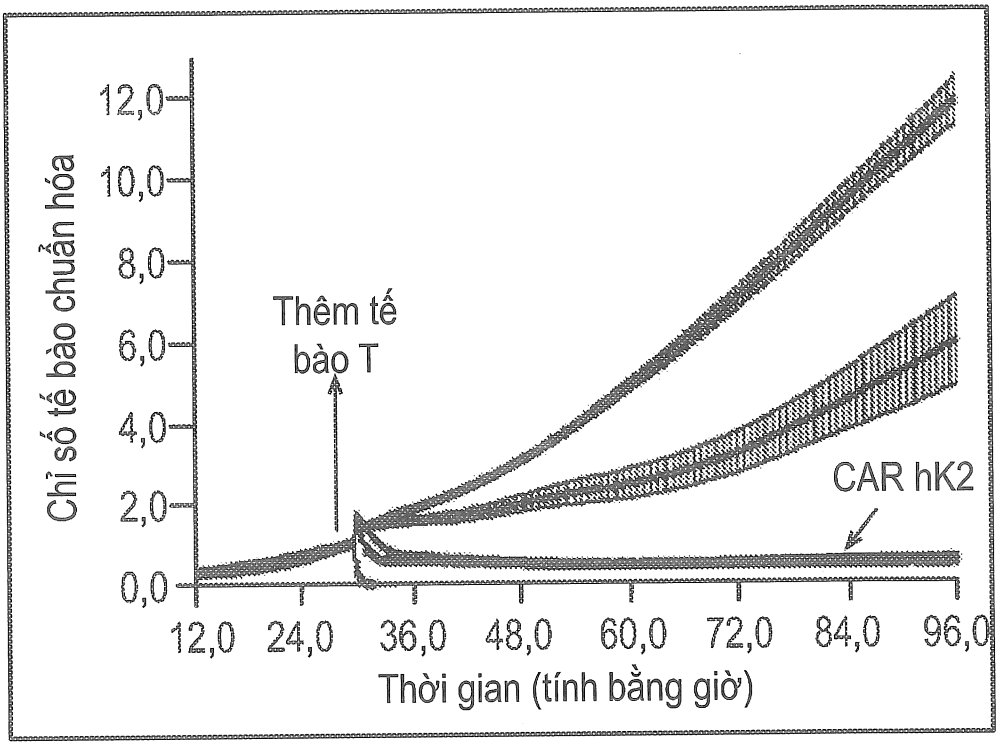
HÌNH 13


hK2(-)
DU145
CAR HL hK2
CAR LH hK2
Mô phỏng
Ly giải (%)
100
75
50
25
0
0,3125:1
0,625:1
1,25:1
2,5:1
5:1
10:1
Tỷ lệ E/T

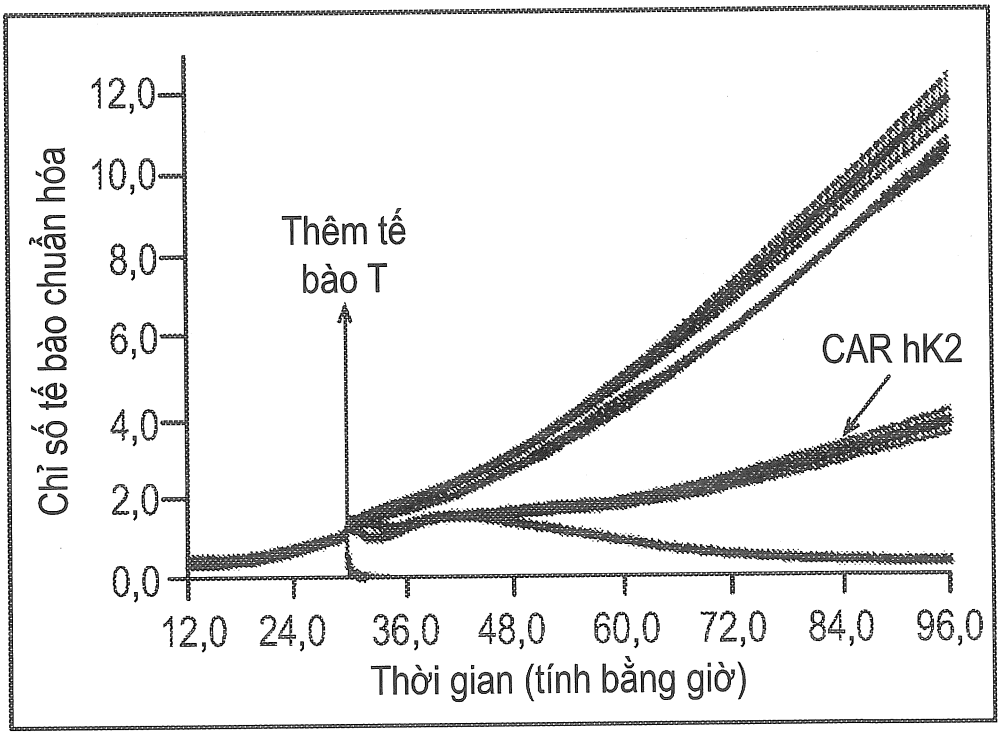
HÌNH 14

VCap

5:1



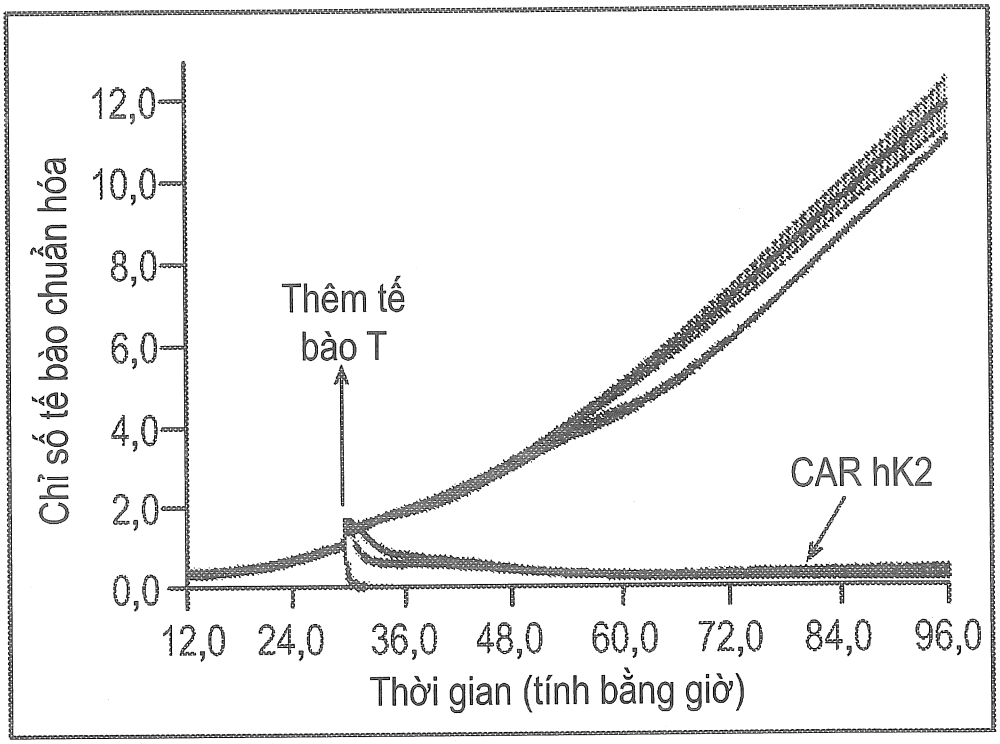
0,625:1



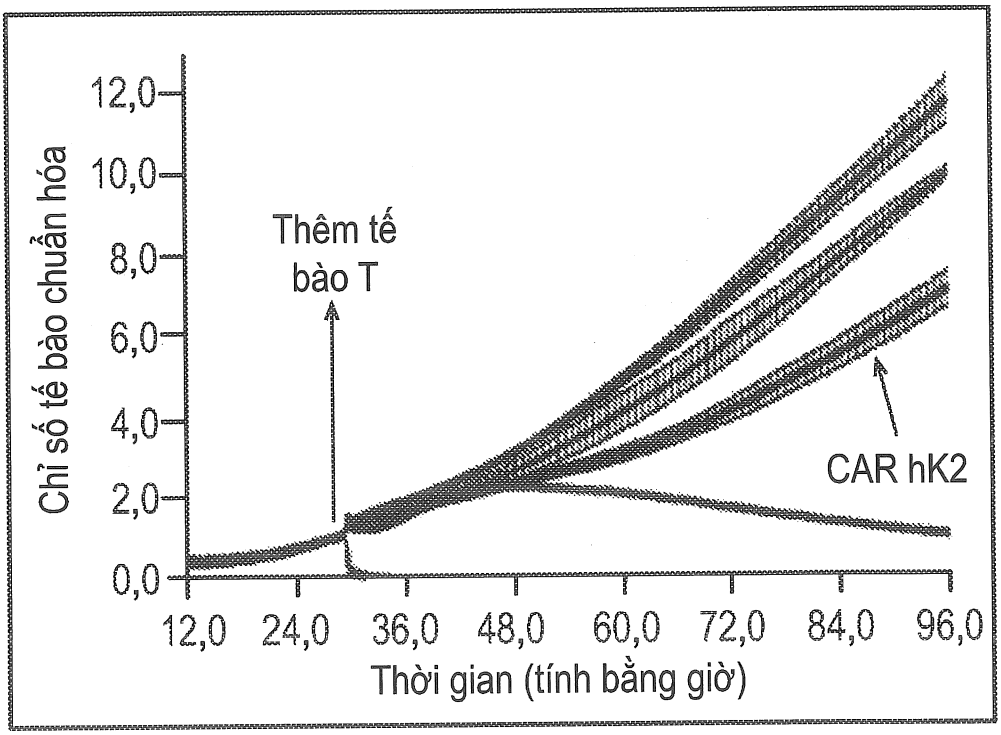
HÌNH 14 (tiếp)

VCap

25:1



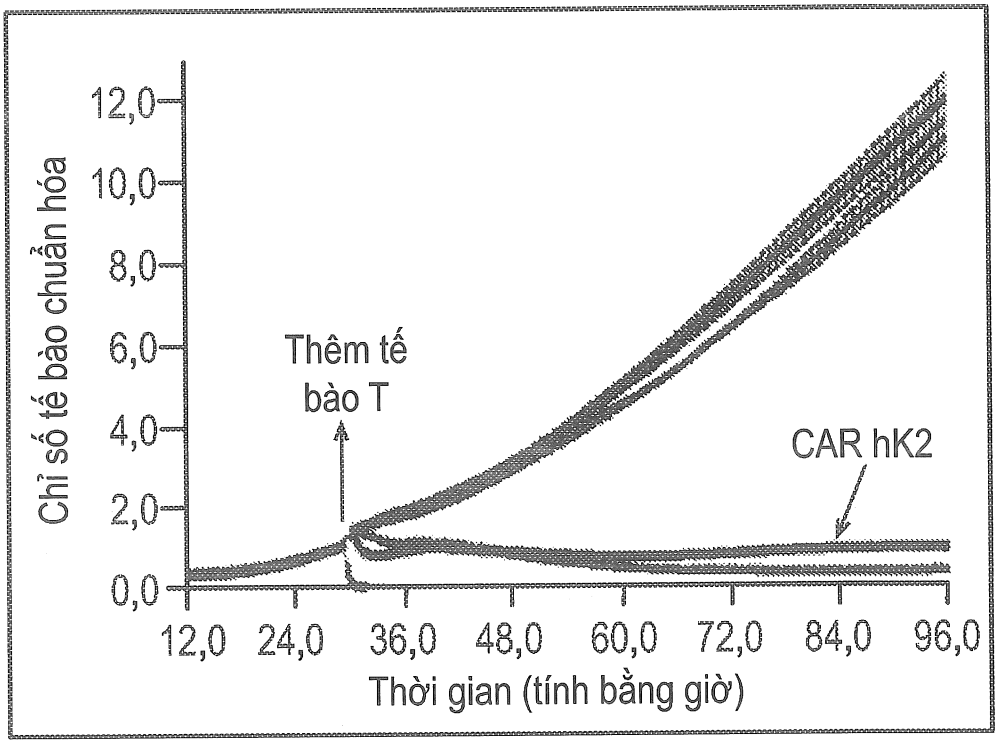
0,312:1



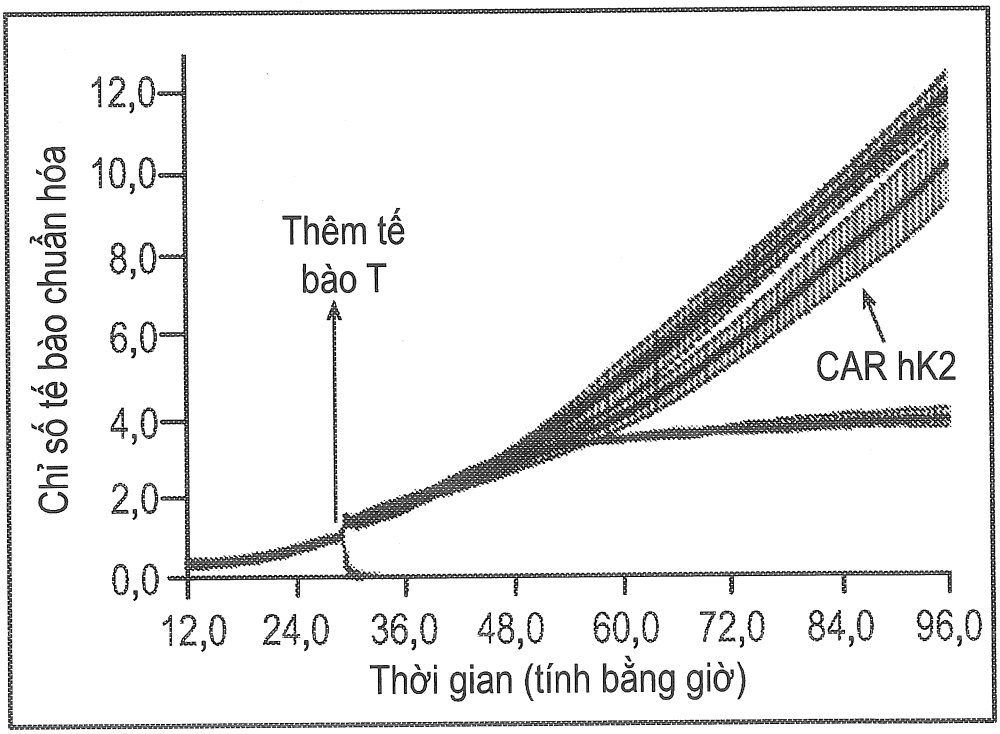
HÌNH 14 (tiếp)

VCap

1,25:1



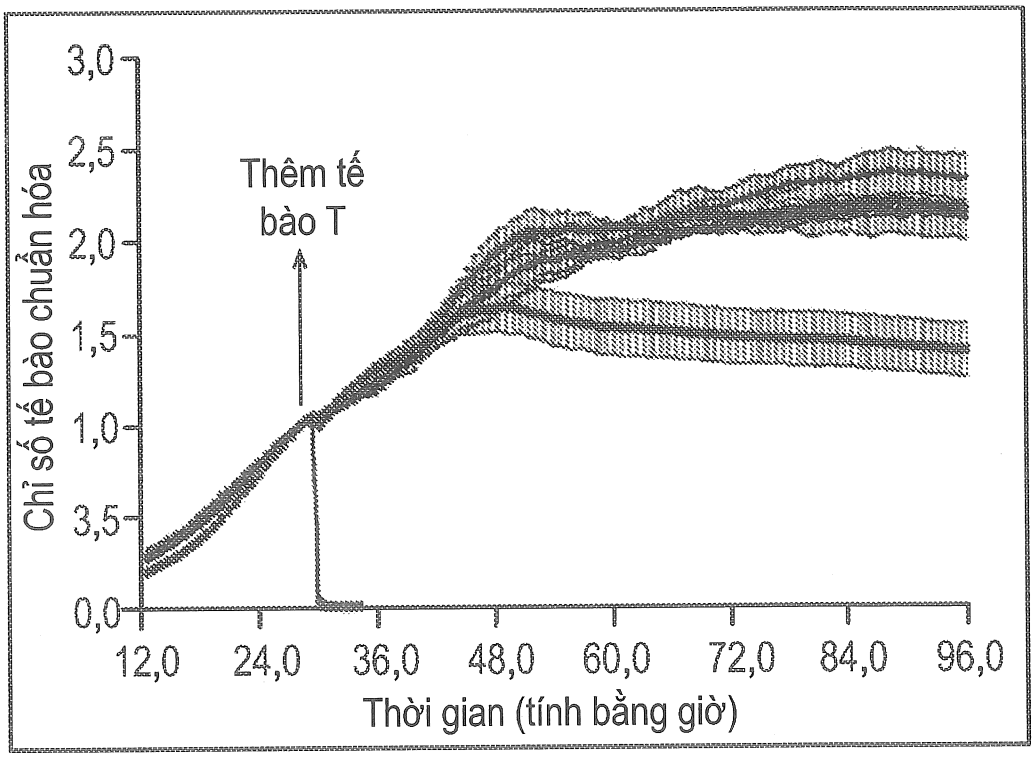
0,156:1



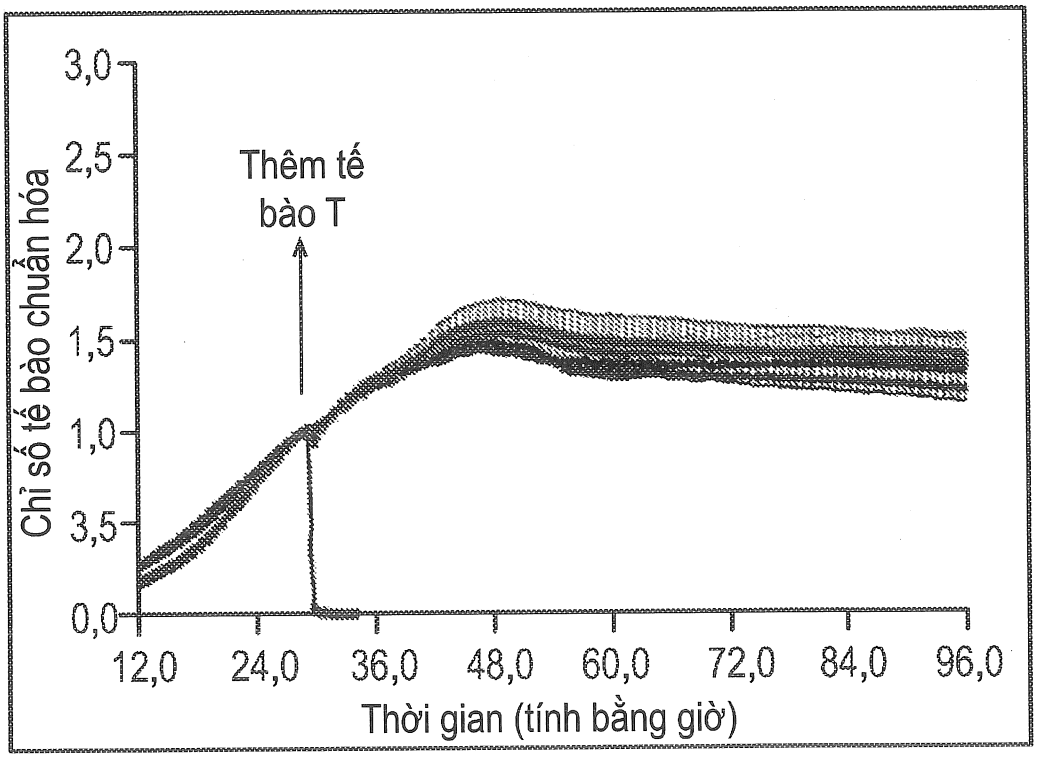
HÌNH 15

DU145

5:1



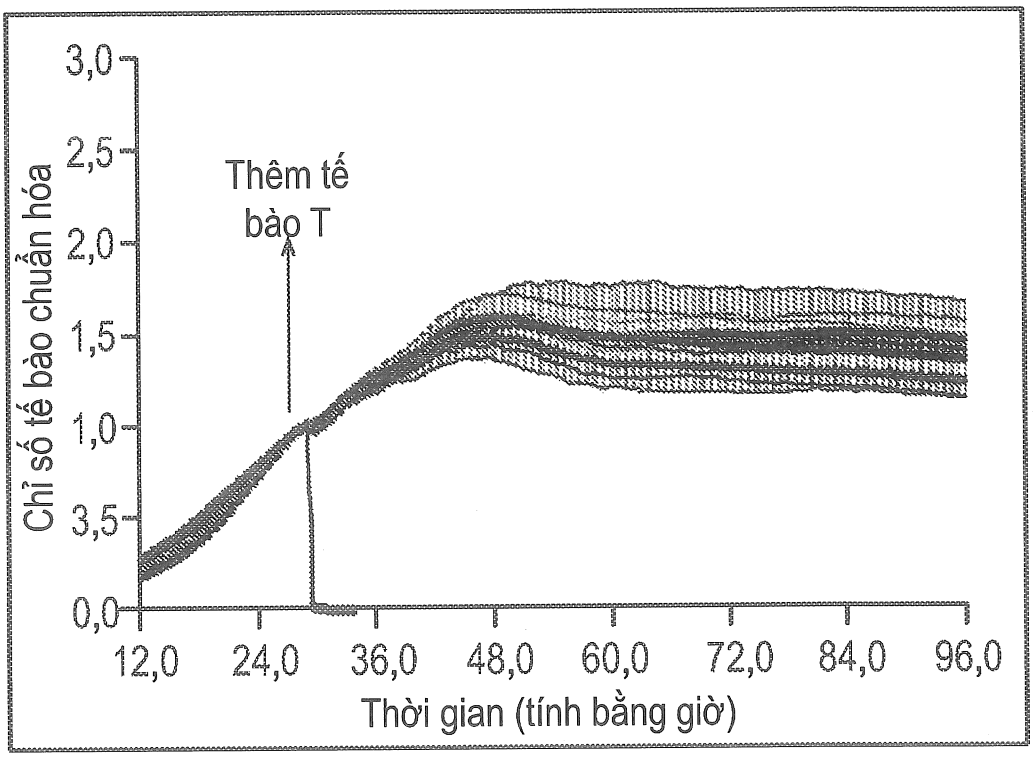
0,625:1



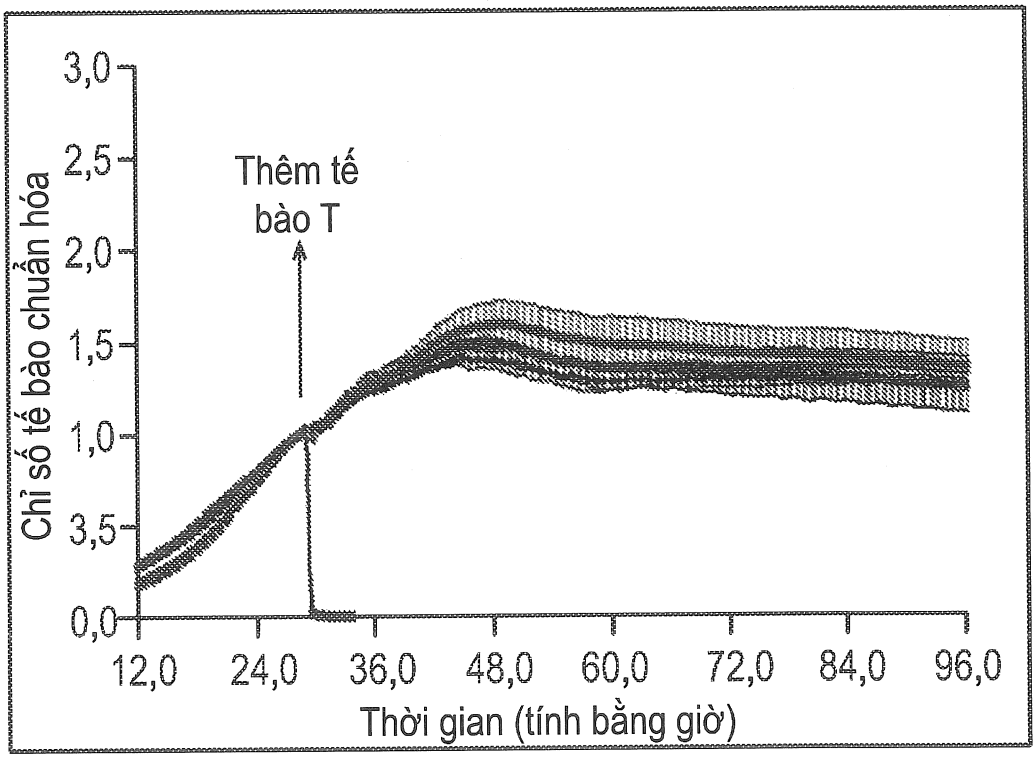
HÌNH 15 (tiếp)

DU145

2,5:1



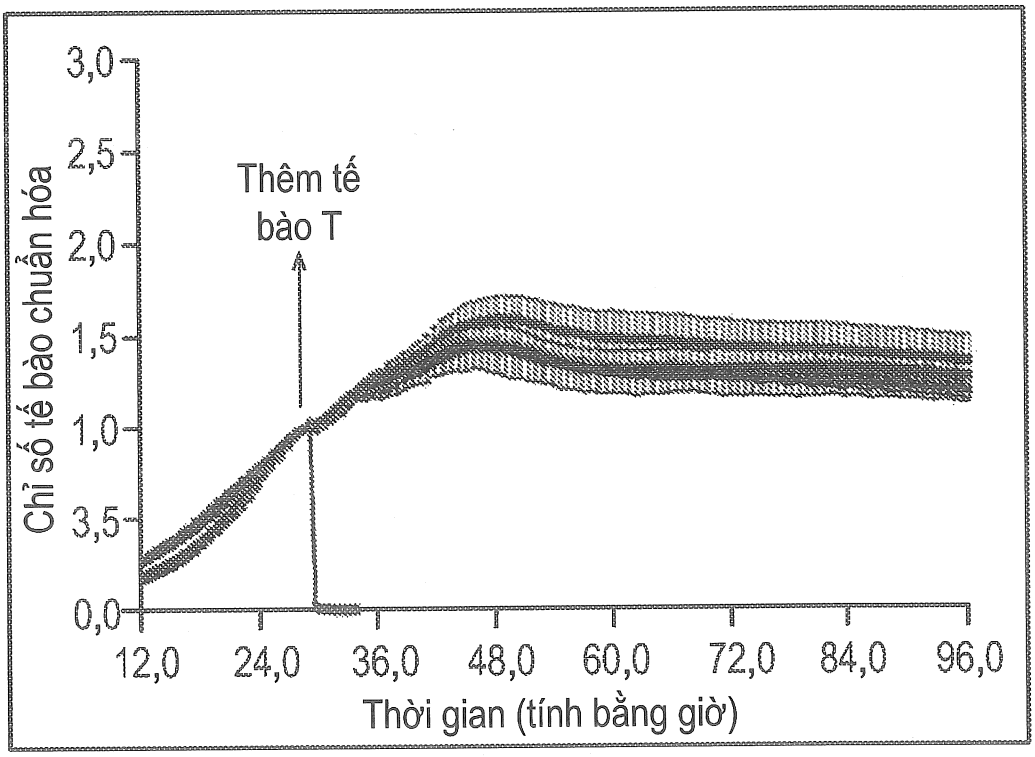
0,312:1



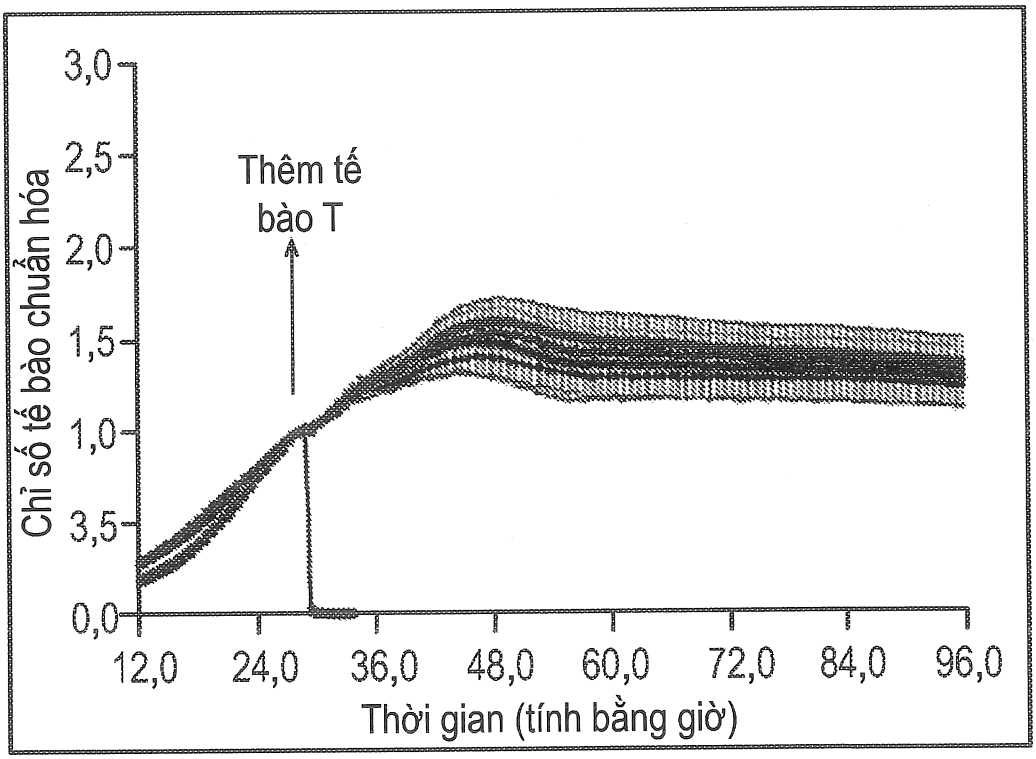
HÌNH 15 (tiếp)

DU145

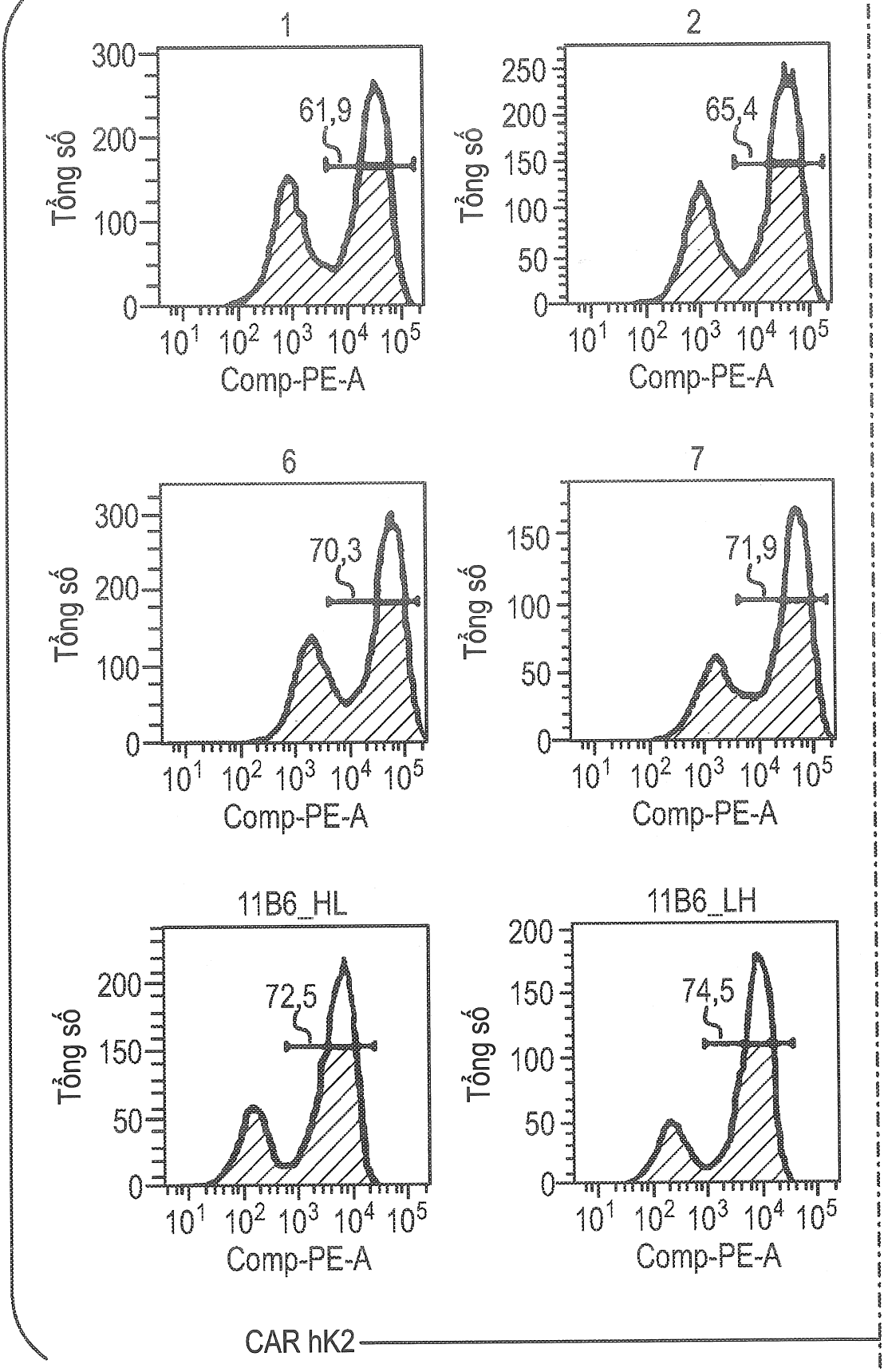
1,25:1



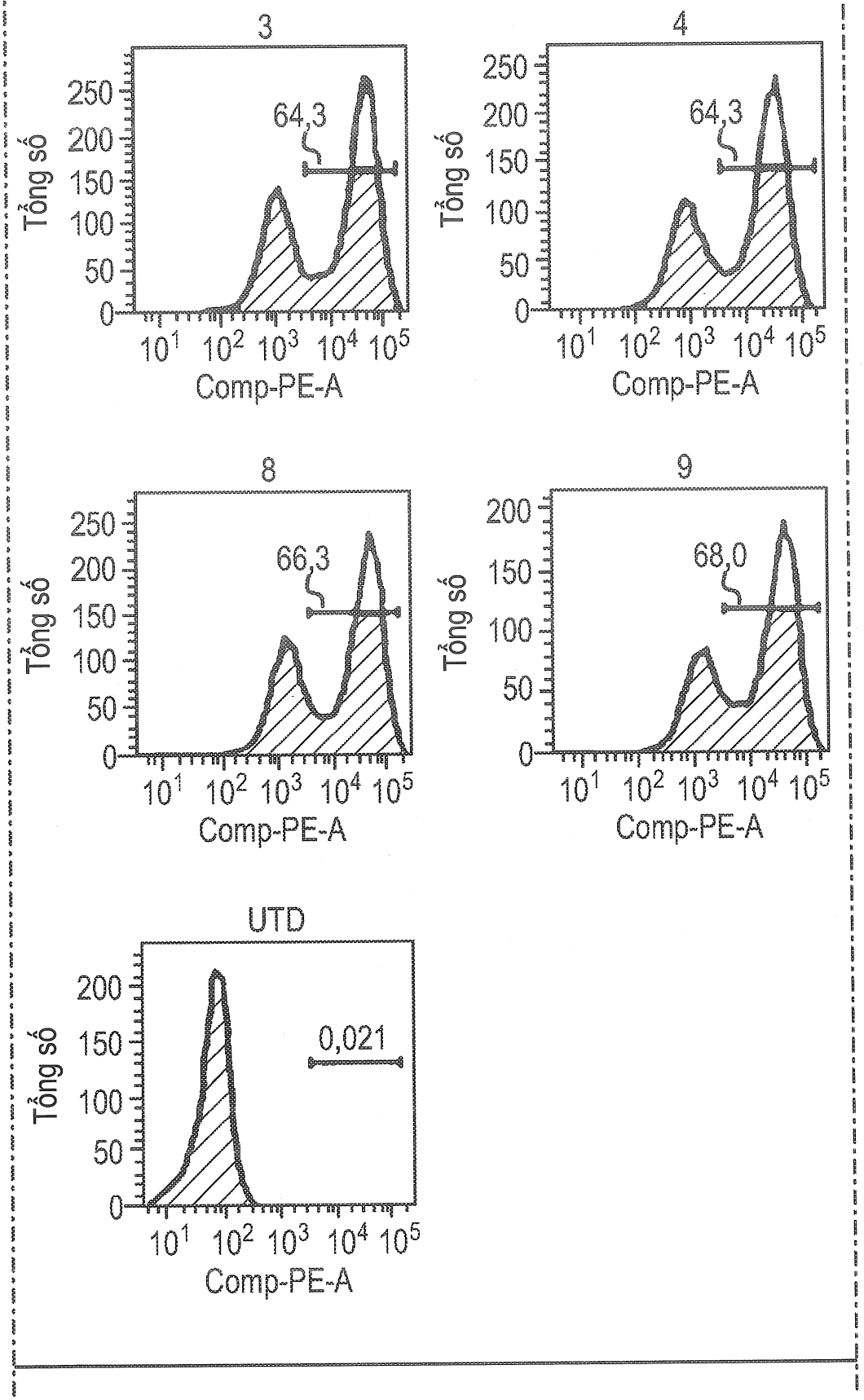
0,156:1



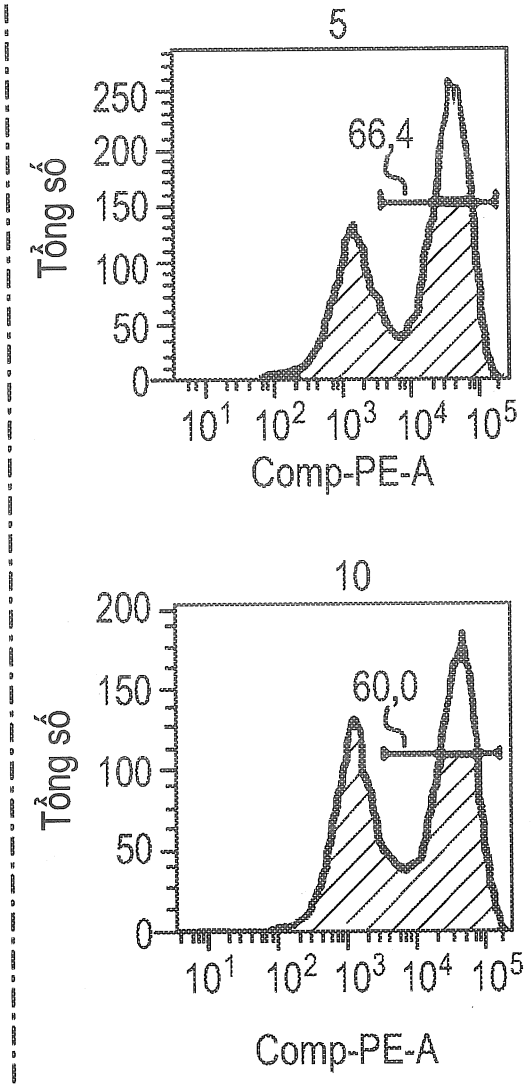
HÌNH 17


1
61,9
2
65,4
6
70,3
7
71,9
11B6_HL
72,5
11B6_LH
74,5
Tổng số
Comp-PE-A
CAR hK2

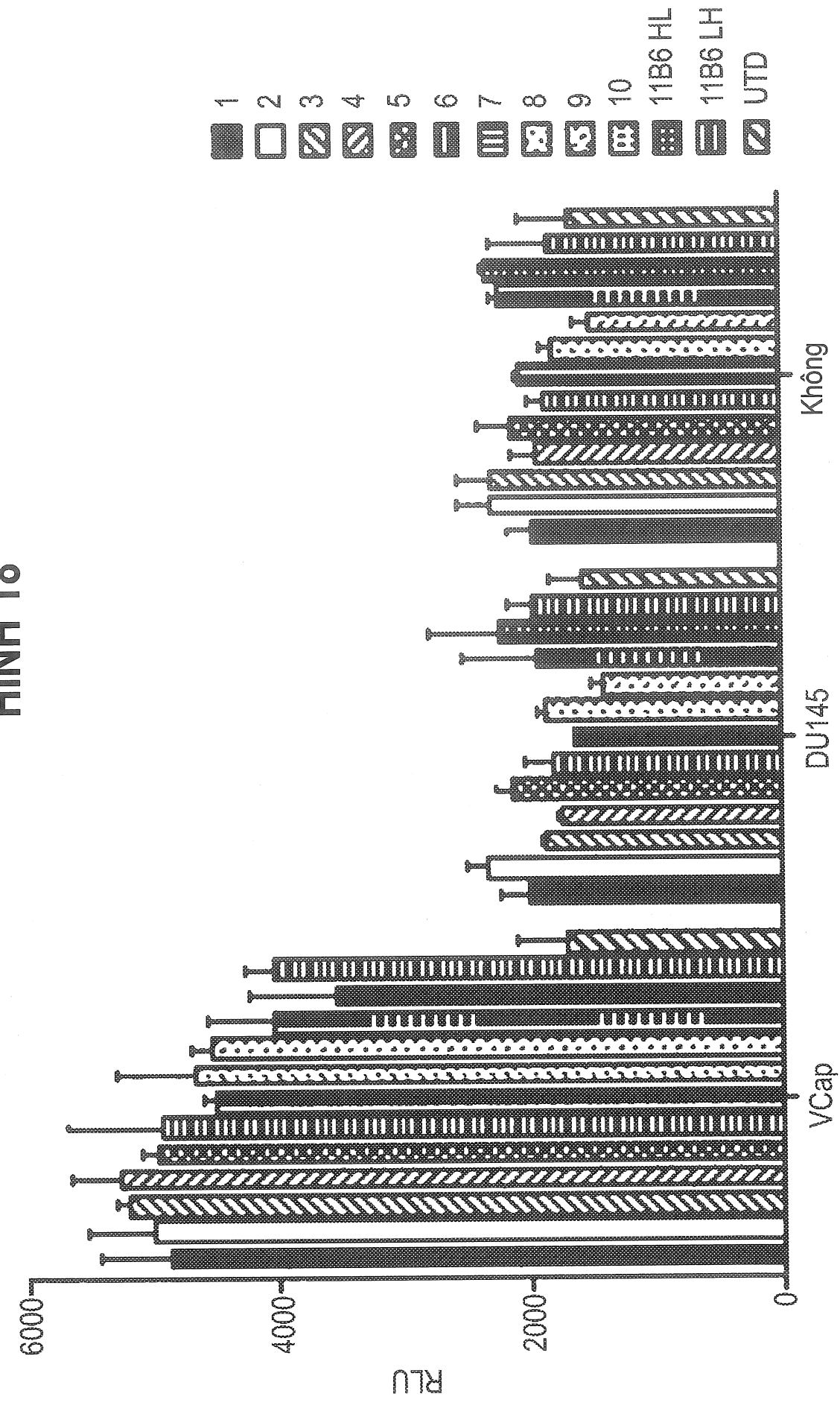
HÌNH 17 (tiếp)


3
64,3
Tổng số
Comp-PE-A
4
64,3
Tổng số
Comp-PE-A
8
66,3
Tổng số
Comp-PE-A
9
68,0
Tổng số
Comp-PE-A
UTD
0,021
Tổng số
Comp-PE-A

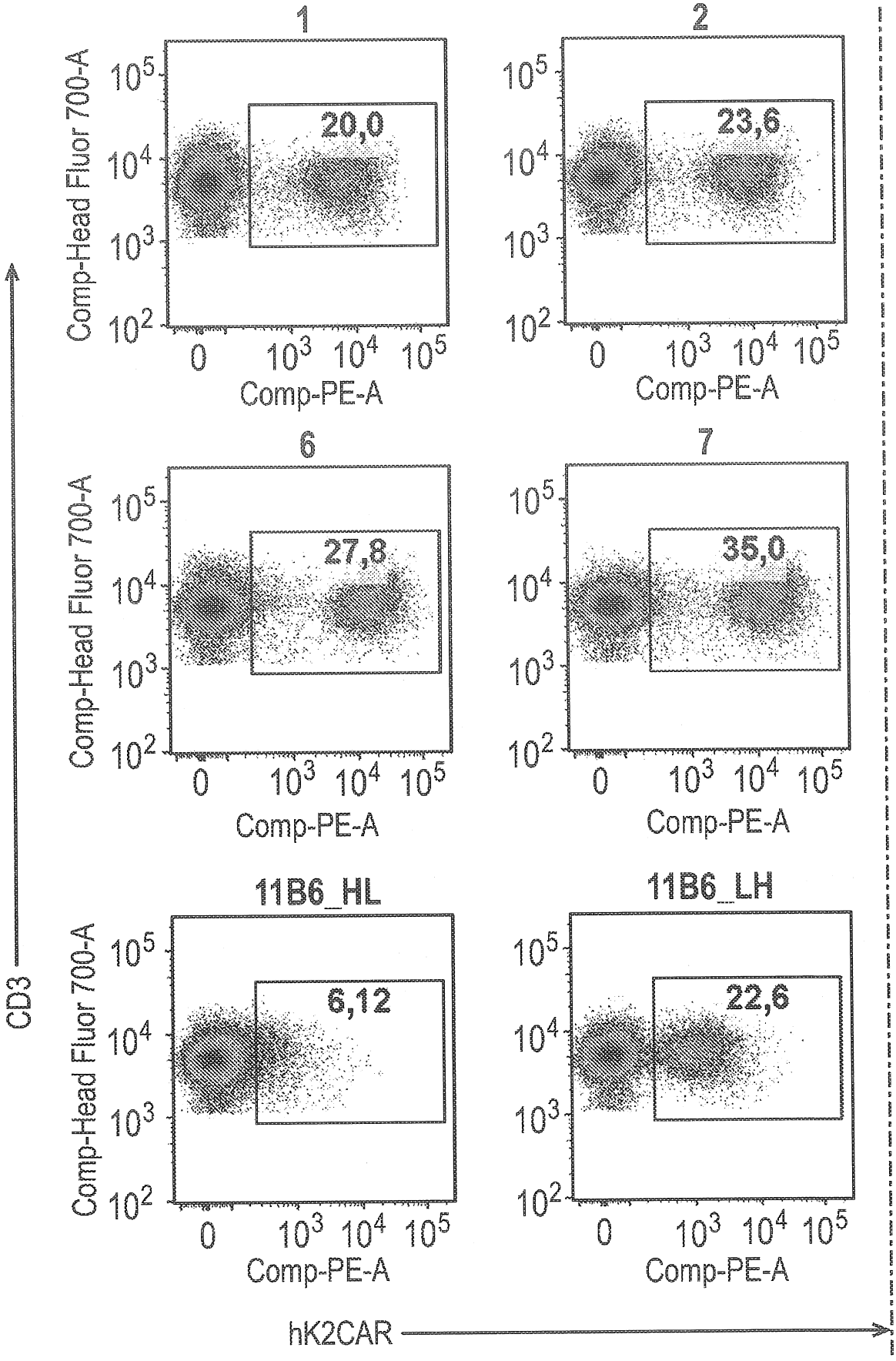
HÌNH 17 (tiếp)


5
Tổng số
250
200
150
100
50
0
66,4
10^1 10^2 10^3 10^4 10^5
Comp-PE-A
10
Tổng số
200
150
100
50
0
60,0
10^1 10^2 10^3 10^4 10^5
Comp-PE-A

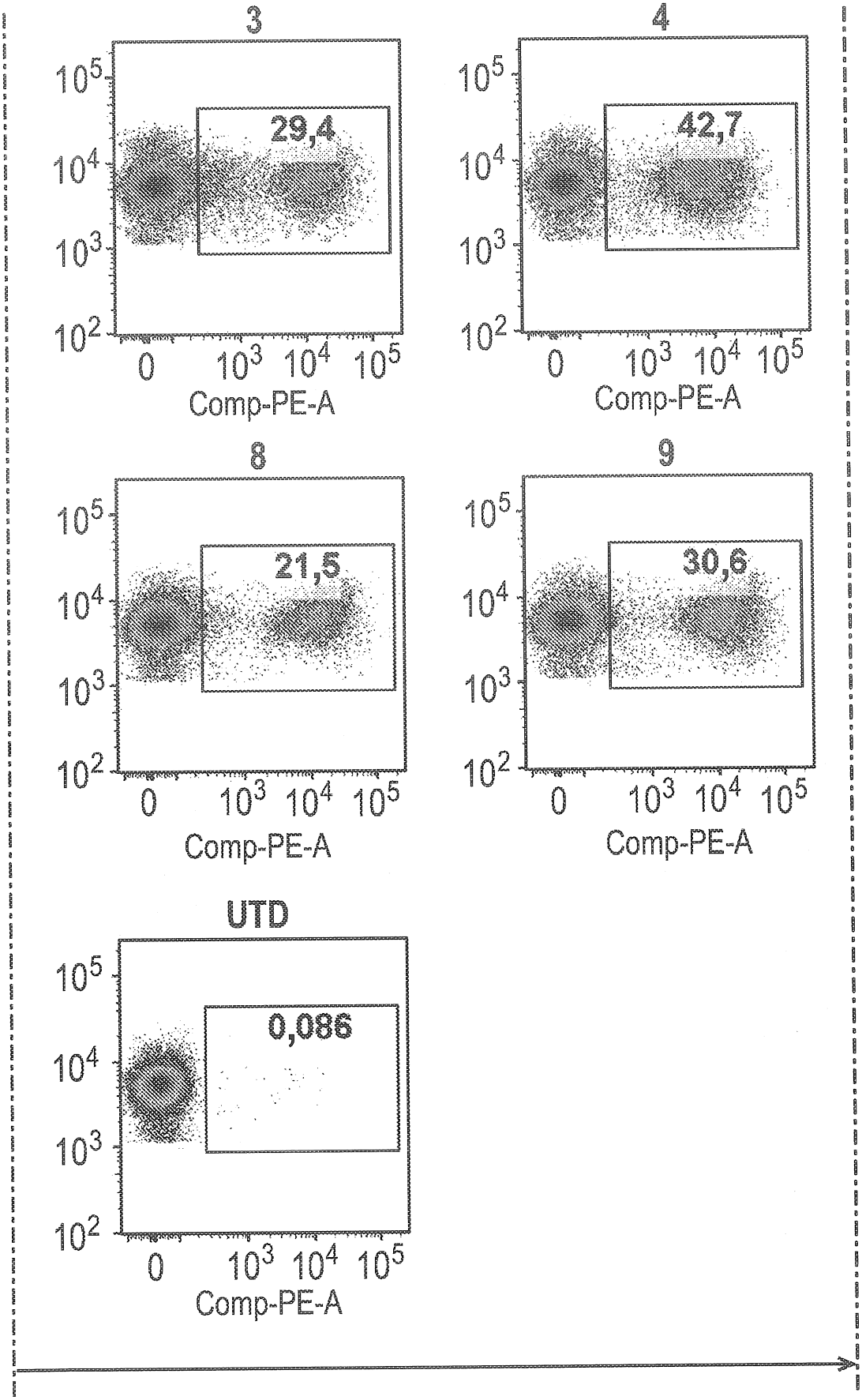
HÌNH 18


1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11B6 HL
11B6 LH
UTD
RLU
6000
4000
2000
0
VCap
DU145
Không

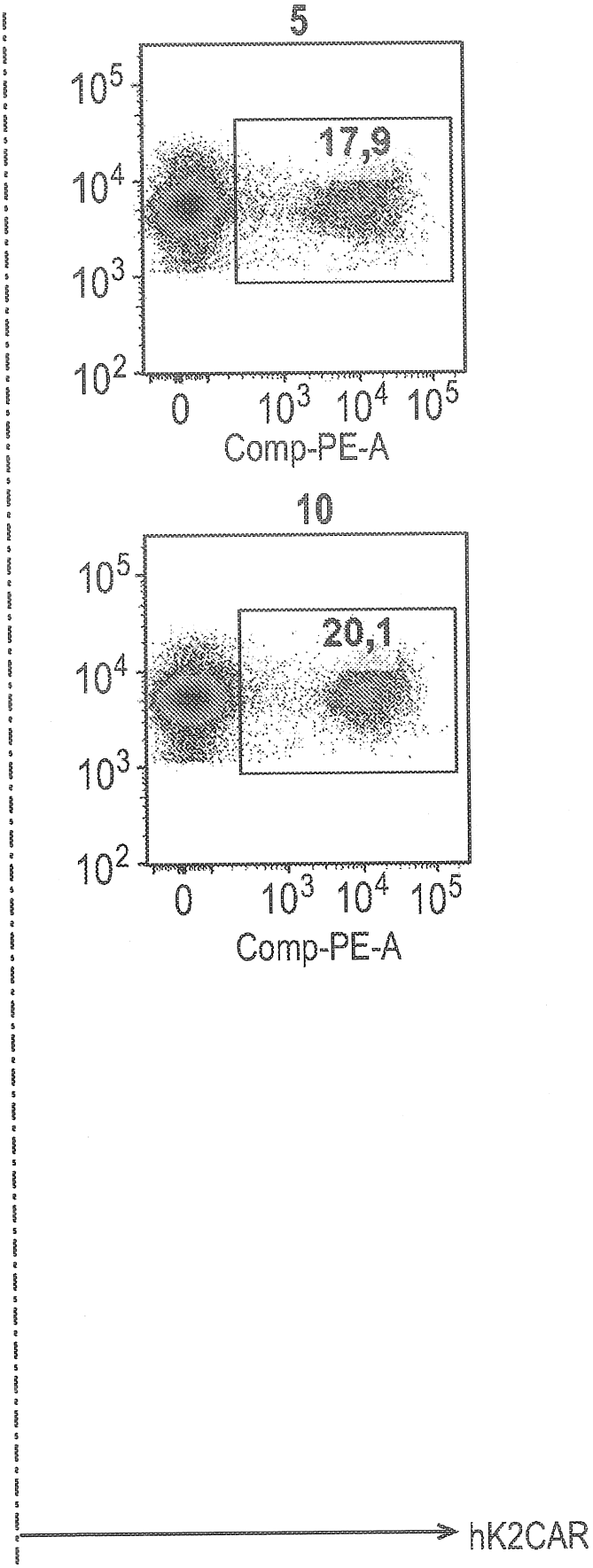
HÌNH 19

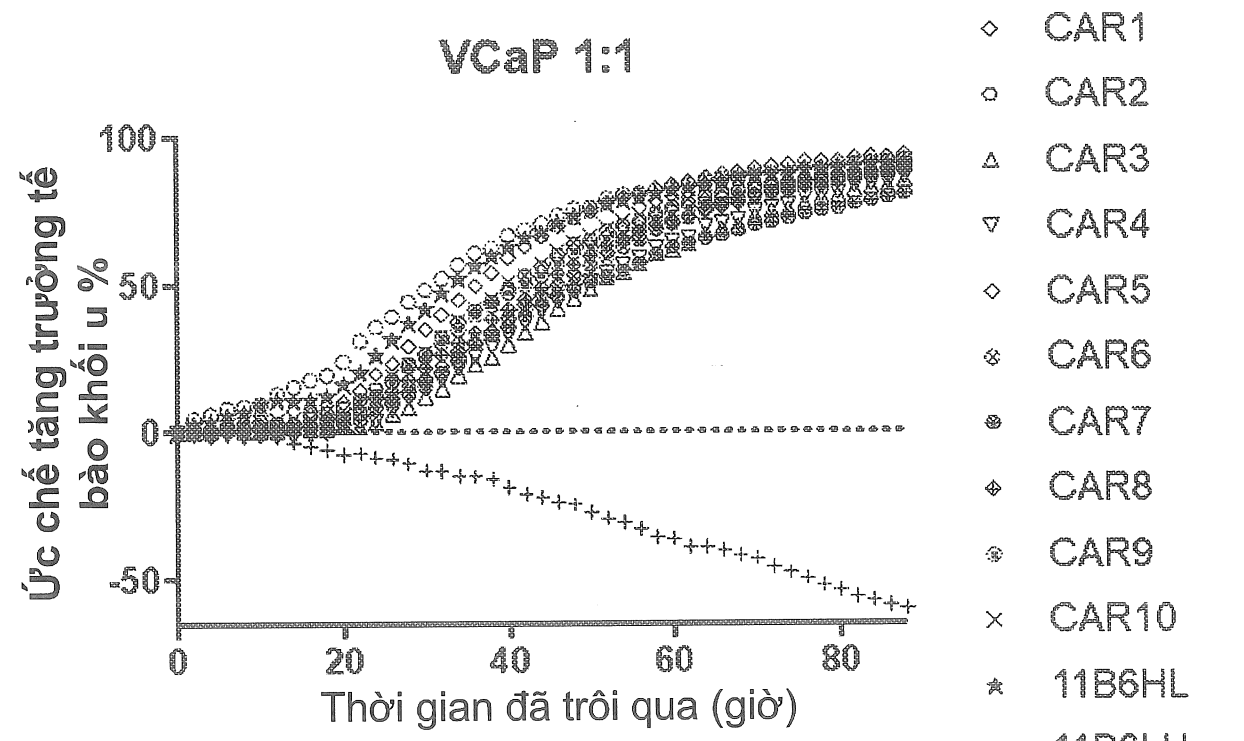

1
2
6
7
11B6_HL
11B6_LH
20,0
23,6
27,8
35,0
6,12
22,6
Comp-Head Fluor 700-A
Comp-PE-A
CD3
hK2CAR

HÌNH 19 (tiếp)

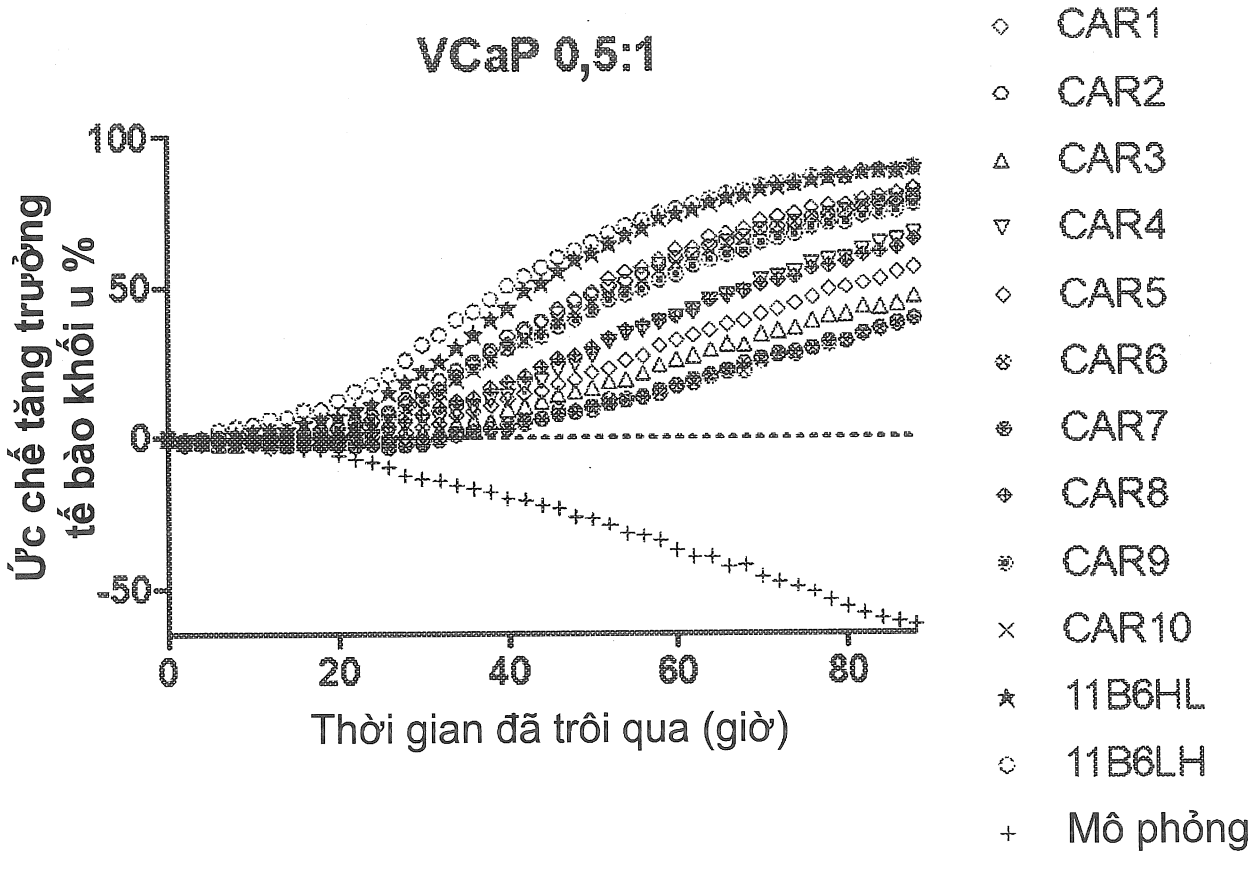

3
29,4
4
42,7
8
21,5
9
30,6
UTD
0,086
10^5
10^4
10^3
10^2
0
10^3
10^4
10^5
Comp-PE-A

HÌNH 19 (tiếp)

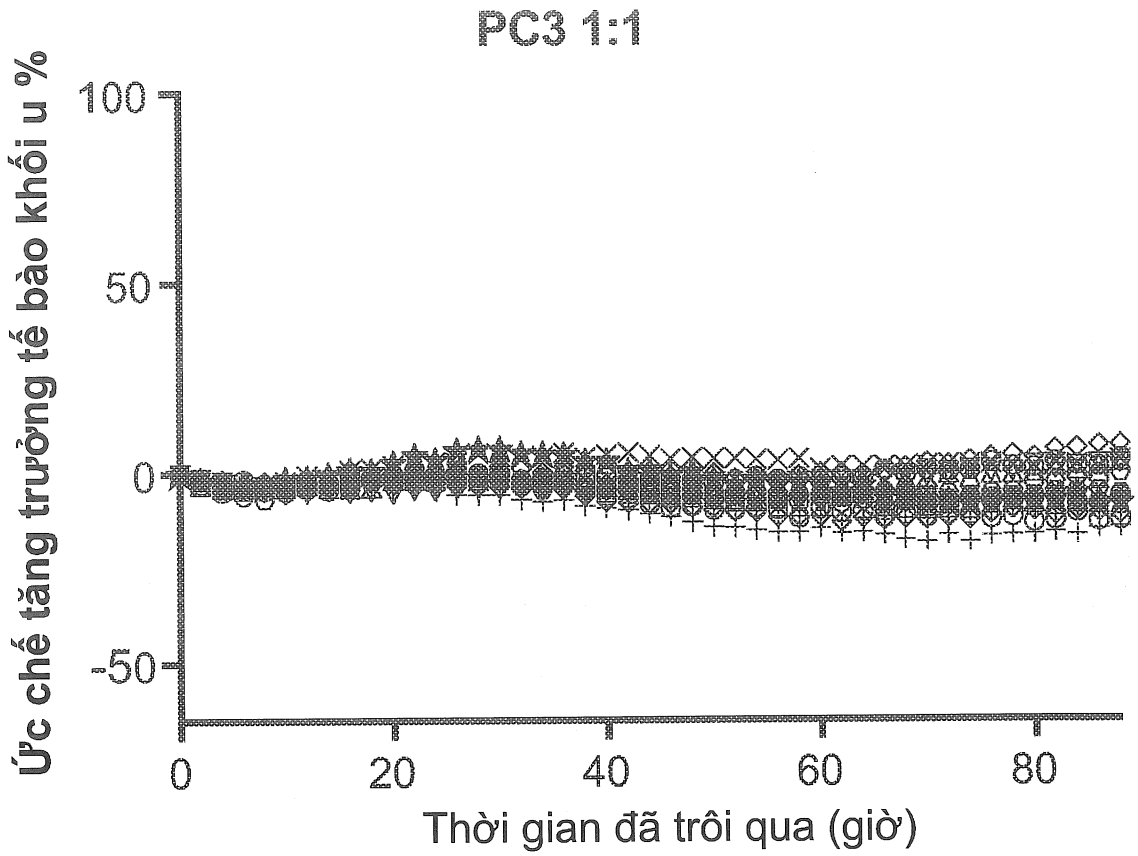

5
17,9
10^5
10^4
10^3
10^2
0
10^3 10^4 10^5
Comp-PE-A
10
20,1
10^5
10^4
10^3
10^2
0
10^3 10^4 10^5
Comp-PE-A
hK2CAR

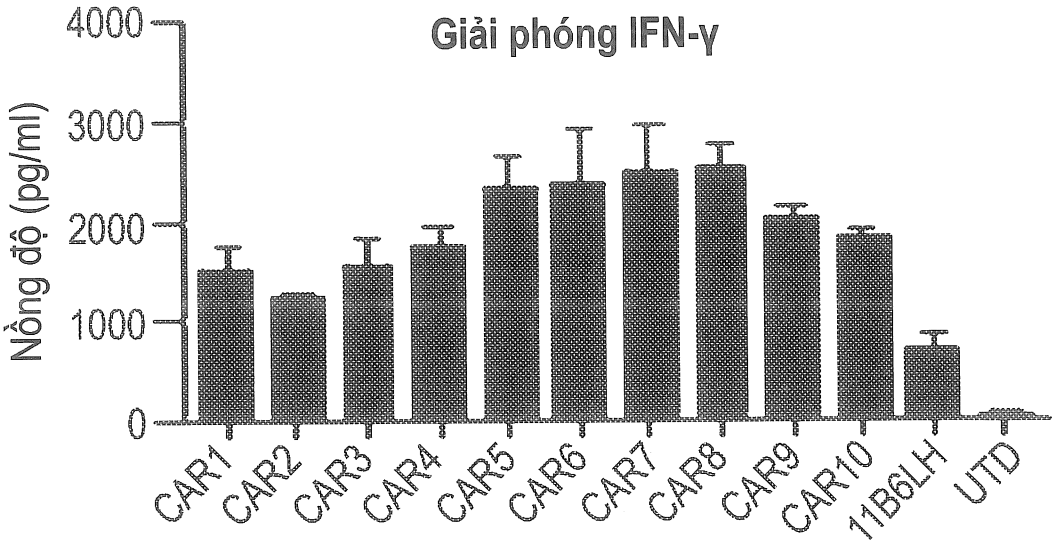

VCaP 1:1
Ức chế tăng trưởng tế bào khối u %
100
50
0
-50
0
20
40
60
80
Thời gian đã trôi qua (giờ)
CAR1
CAR2
CAR3
CAR4
CAR5
CAR6
CAR7
CAR8
CAR9
CAR10
11B6HL
11B6LH
Mô phỏng

HÌNH 20

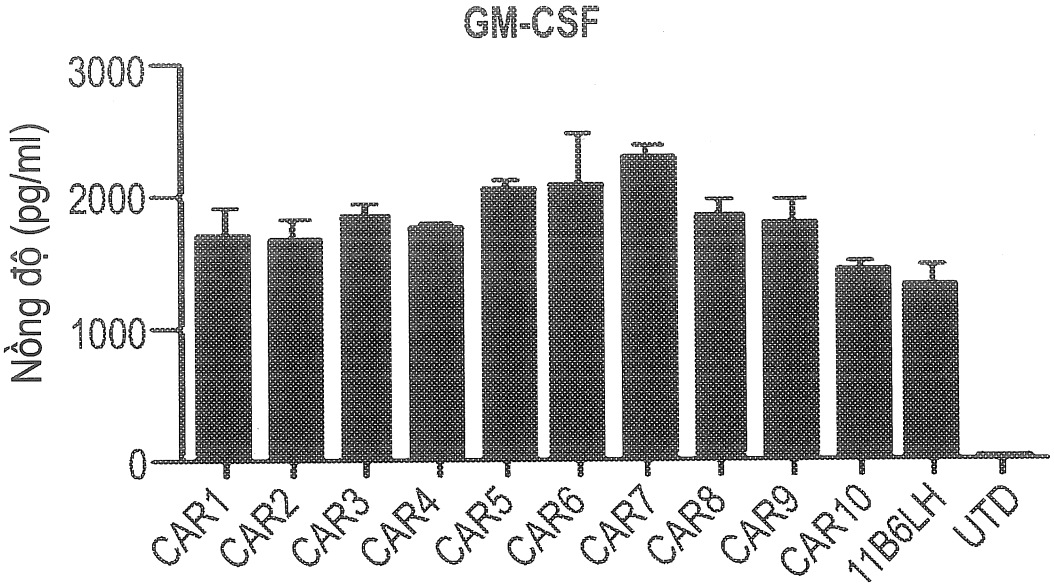

VCaP 0,5:1
Ức chế tăng trưởng tế bào khối u %
100
50
0
-50
0
20
40
60
80
Thời gian đã trôi qua (giờ)
CAR1
CAR2
CAR3
CAR4
CAR5
CAR6
CAR7
CAR8
CAR9
CAR10
11B6HL
11B6LH
Mô phỏng

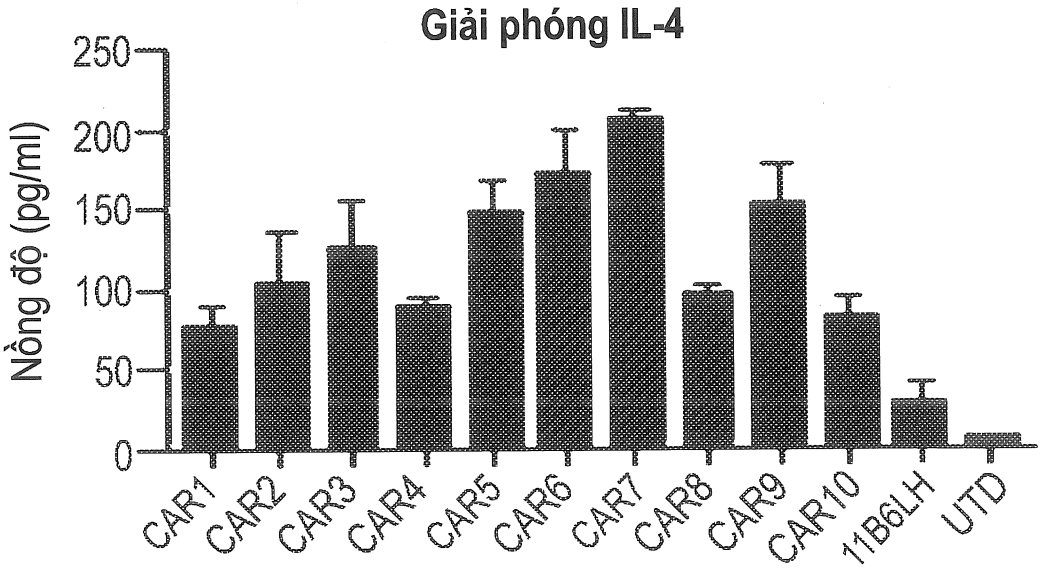
HÌNH 21


PC3 1:1
Ức chế tăng trưởng tế bào khối u %
100
50
0
-50
0
20
40
60
80
Thời gian đã trôi qua (giờ)
CAR1
CAR2
CAR3
CAR4
CAR5
CAR6
CAR7
CAR8
CAR9
CAR10
11B6HL
11B6LH
Mô phỏng

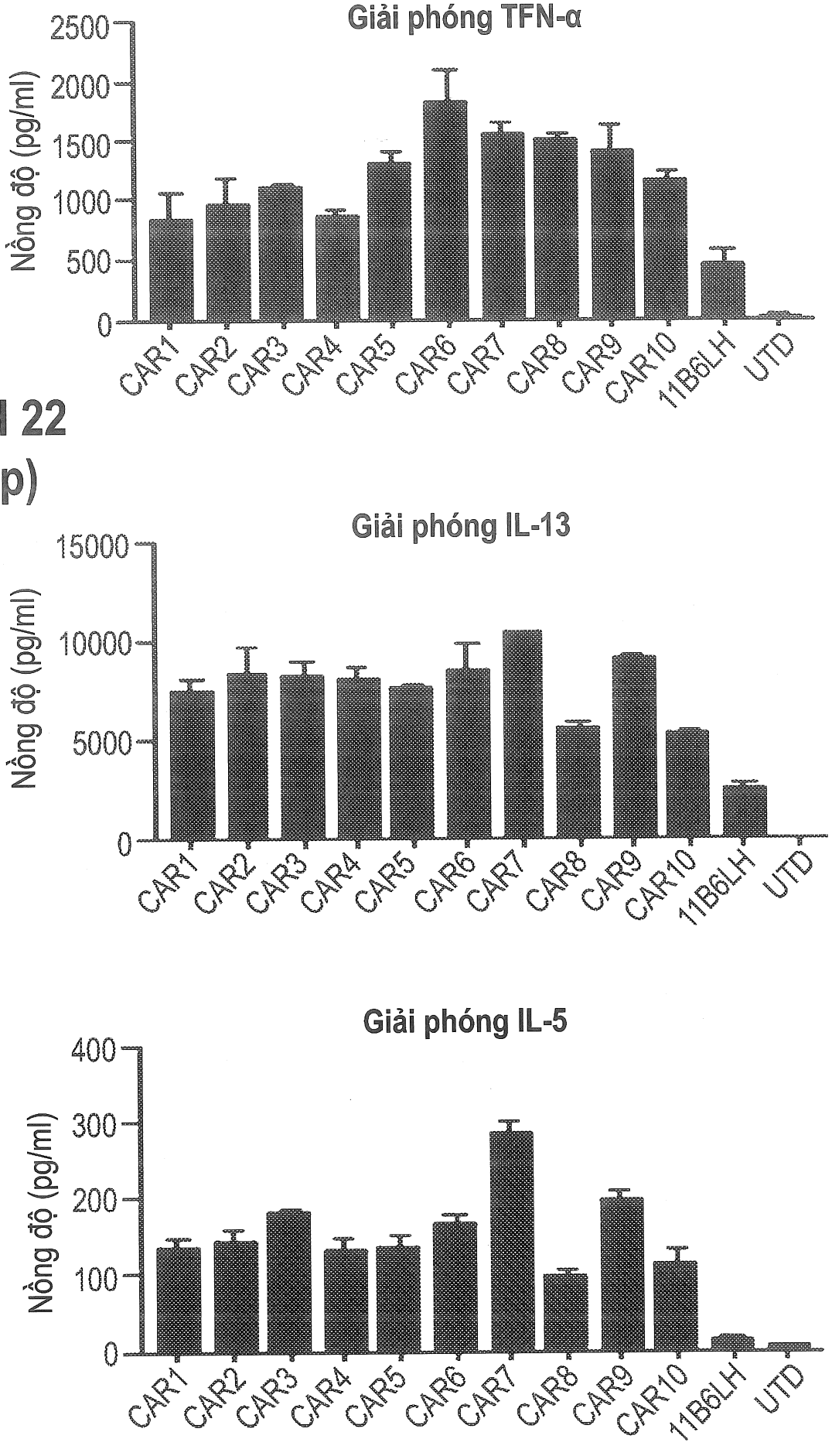

Giải phóng IFN-γ
Nồng độ (pg/ml)
4000
3000
2000
1000
0
CAR1
CAR2
CAR3
CAR4
CAR5
CAR6
CAR7
CAR8
CAR9
CAR10
11B6LH
UTD

HÌNH 22

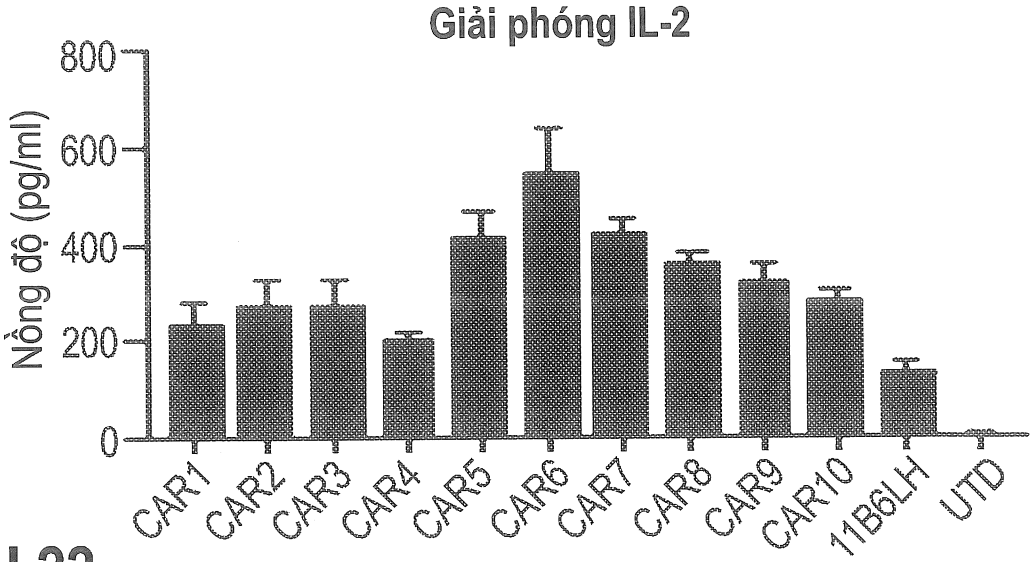

GM-CSF
Nồng độ (pg/ml)
3000
2000
1000
0
CAR1
CAR2
CAR3
CAR4
CAR5
CAR6
CAR7
CAR8
CAR9
CAR10
11B6LH
UTD

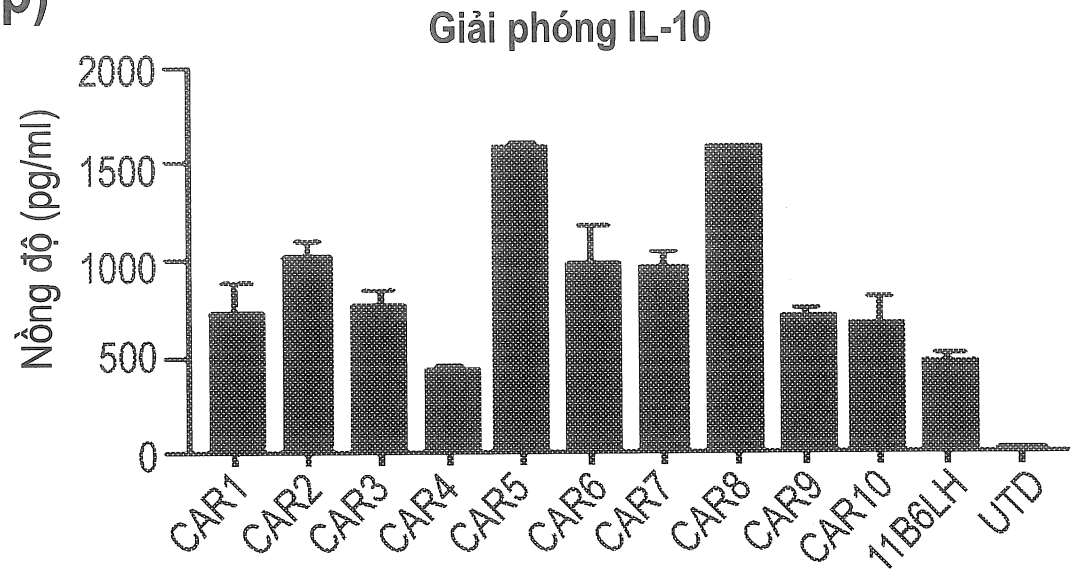

Giải phóng IL-4
Nồng độ (pg/ml)
250
200
150
100
50
0
CAR1
CAR2
CAR3
CAR4
CAR5
CAR6
CAR7
CAR8
CAR9
CAR10
11B6LH
UTD

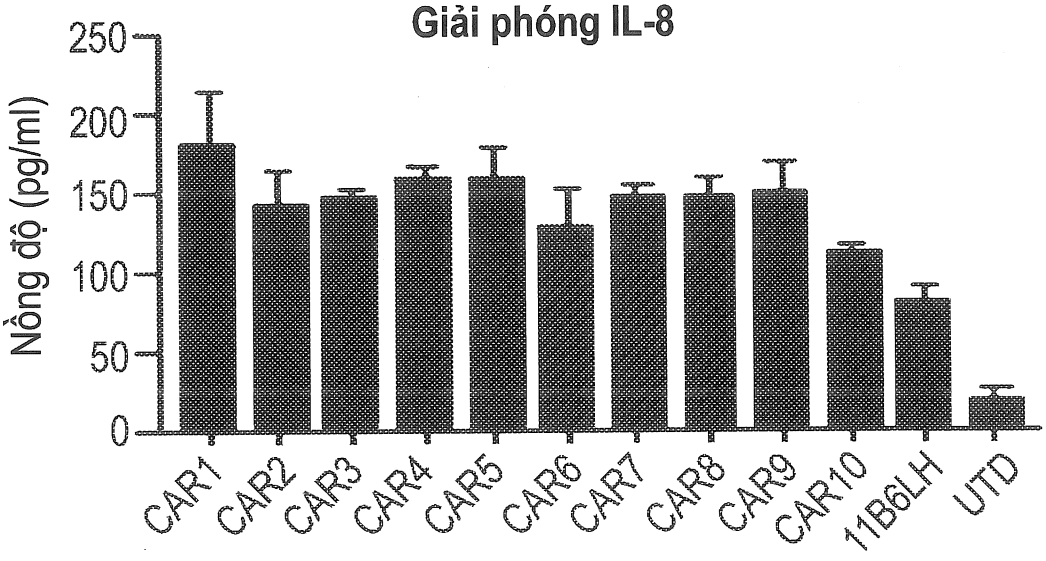
HÌNH 22 (tiếp)


Giải phóng TFN-α
Nồng độ (pg/ml)
2500
2000
1500
1000
500
0
CAR1
CAR2
CAR3
CAR4
CAR5
CAR6
CAR7
CAR8
CAR9
CAR10
11B6LH
UTD
Giải phóng IL-13
Nồng độ (pg/ml)
15000
10000
5000
0
CAR1
CAR2
CAR3
CAR4
CAR5
CAR6
CAR7
CAR8
CAR9
CAR10
11B6LH
UTD
Giải phóng IL-5
Nồng độ (pg/ml)
400
300
200
100
0
CAR1
CAR2
CAR3
CAR4
CAR5
CAR6
CAR7
CAR8
CAR9
CAR10
11B6LH
UTD

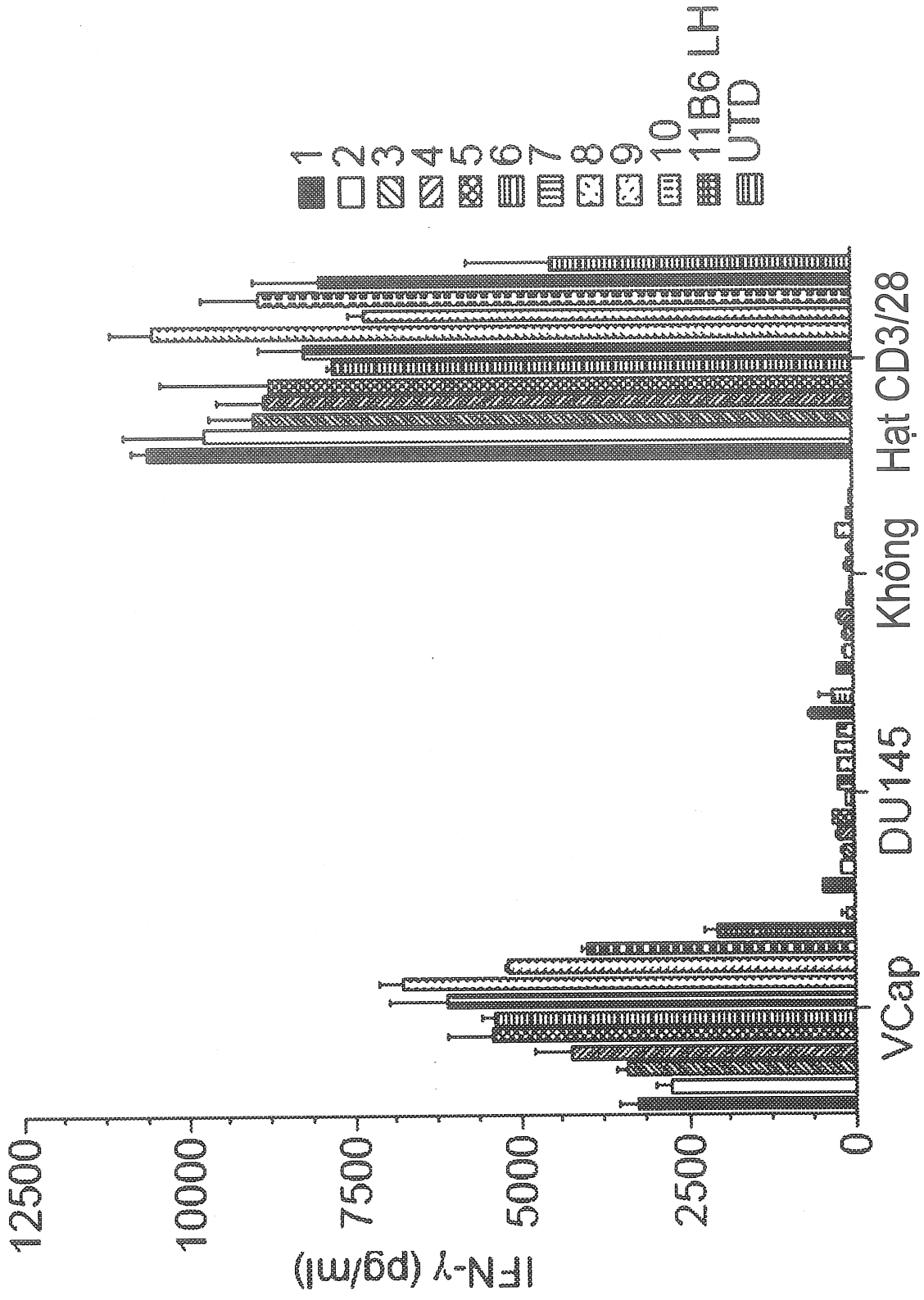
HÌNH 22 (tiếp)


Giải phóng IL-2
Nồng độ (pg/ml)
800
600
400
200
0
CAR1
CAR2
CAR3
CAR4
CAR5
CAR6
CAR7
CAR8
CAR9
CAR10
11B6LH
UTD

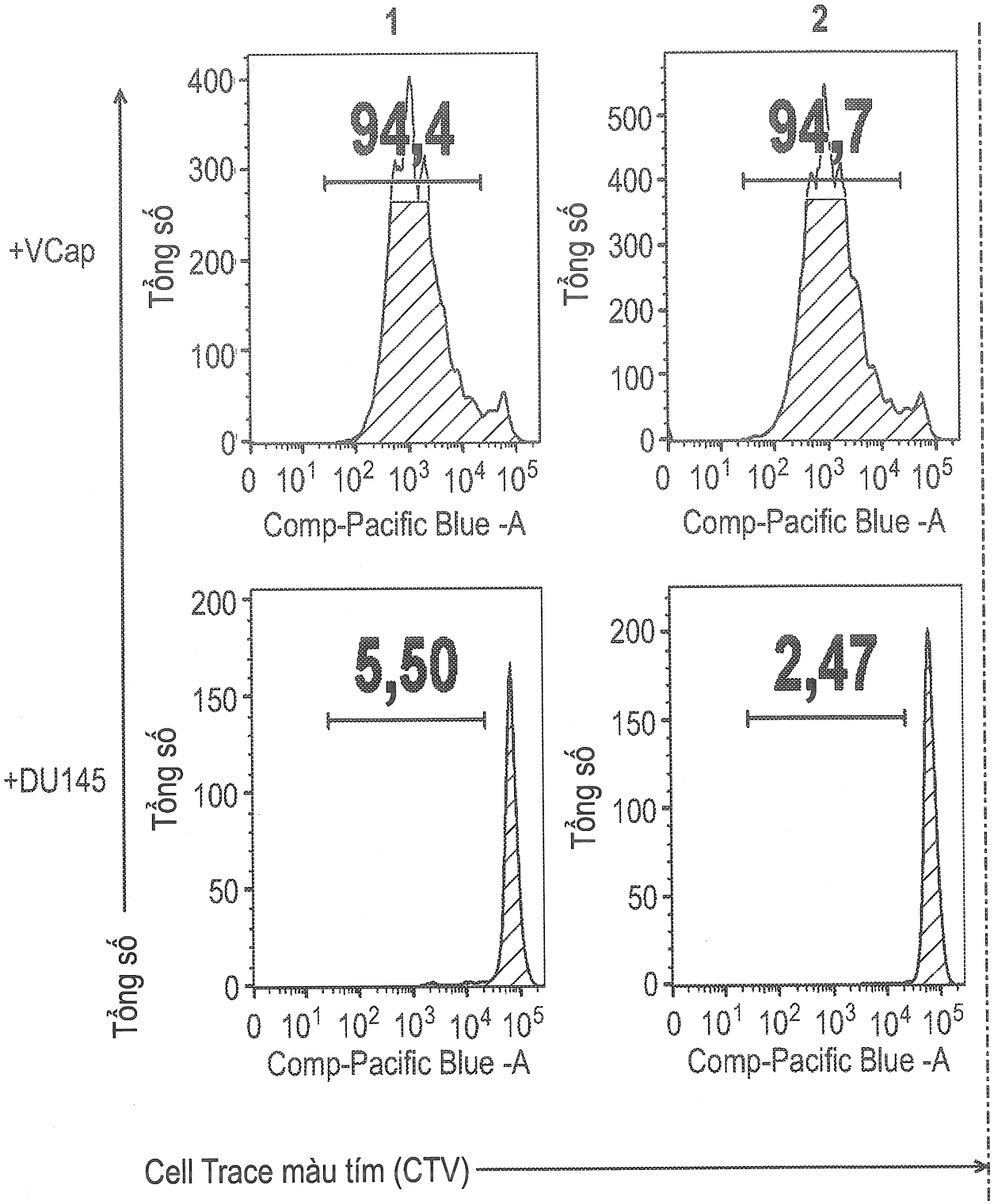

Giải phóng IL-10
Nồng độ (pg/ml)
2000
1500
1000
500
0
CAR1
CAR2
CAR3
CAR4
CAR5
CAR6
CAR7
CAR8
CAR9
CAR10
11B6LH
UTD


Giải phóng IL-8
Nồng độ (pg/ml)
250
200
150
100
50
0
CAR1
CAR2
CAR3
CAR4
CAR5
CAR6
CAR7
CAR8
CAR9
CAR10
11B6LH
UTD

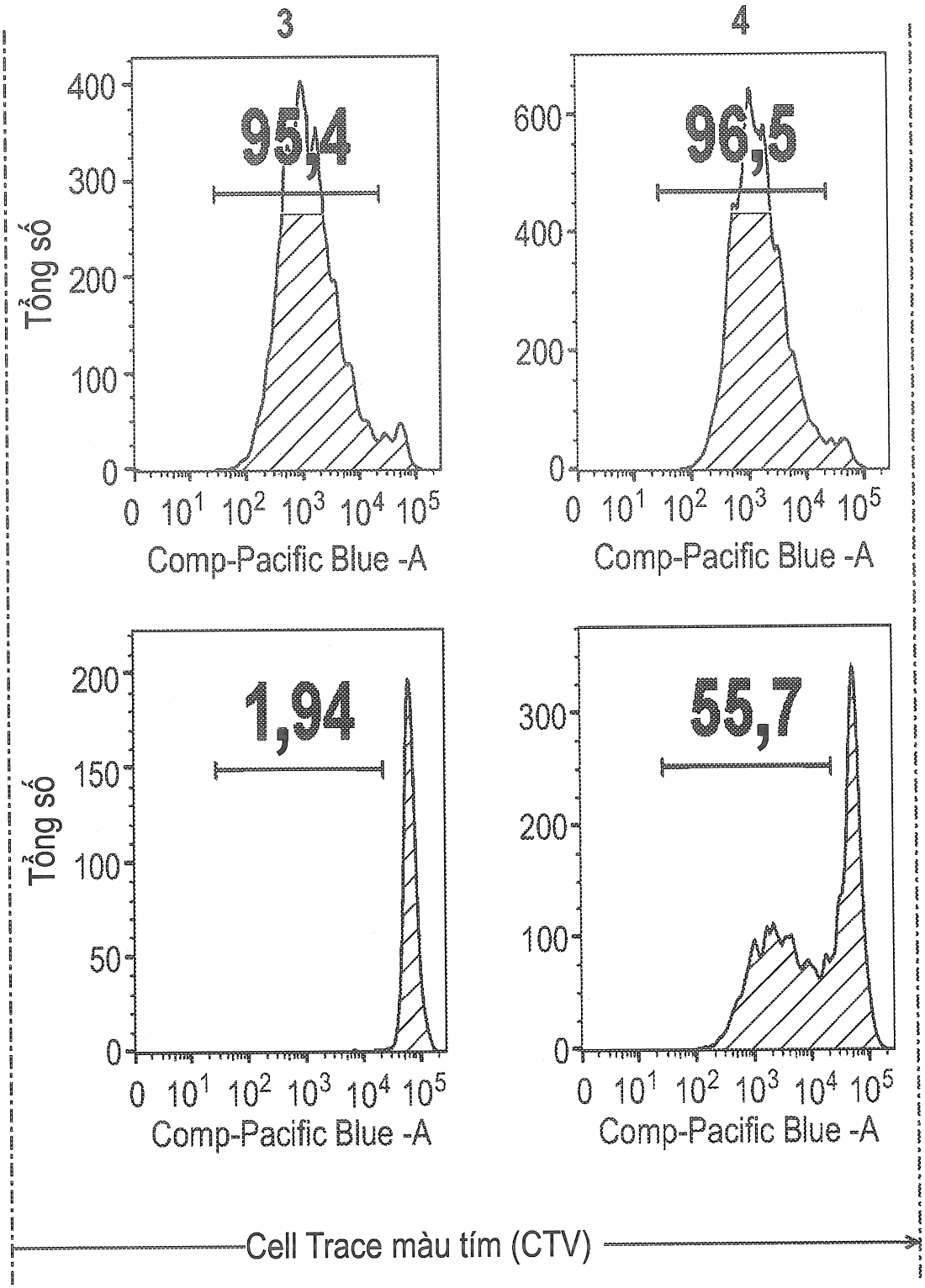
HÌNH 23


IFN-γ (pg/ml)
12500
10000
7500
5000
2500
0
VCap
DU145
Không
Hạt CD3/28
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11B6 LH
UTD

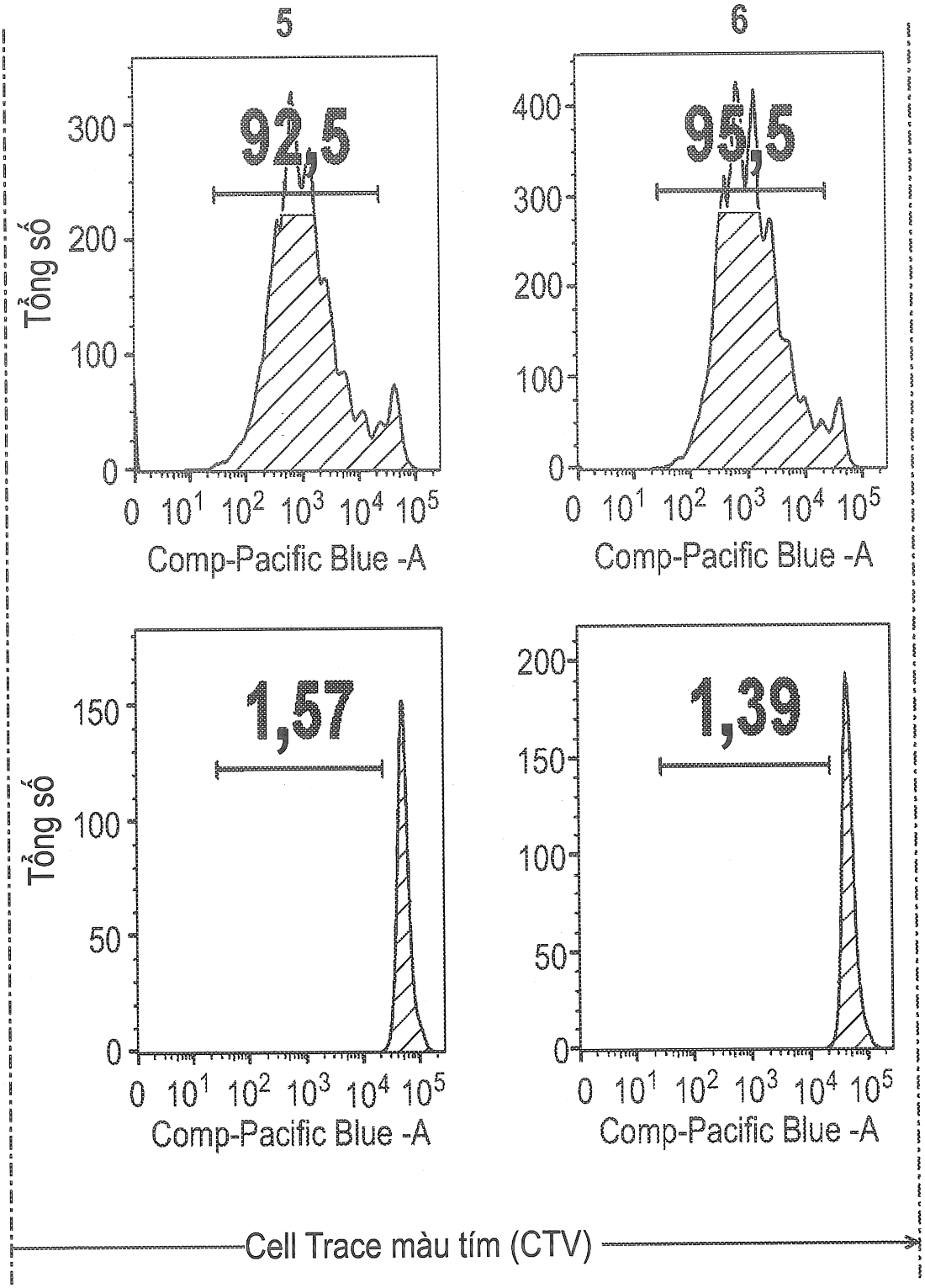
HÌNH 24A


1
2
+VCap
+DU145
Tổng số
94,4
94,7
5,50
2,47
Comp-Pacific Blue -A
Cell Trace màu tím (CTV)

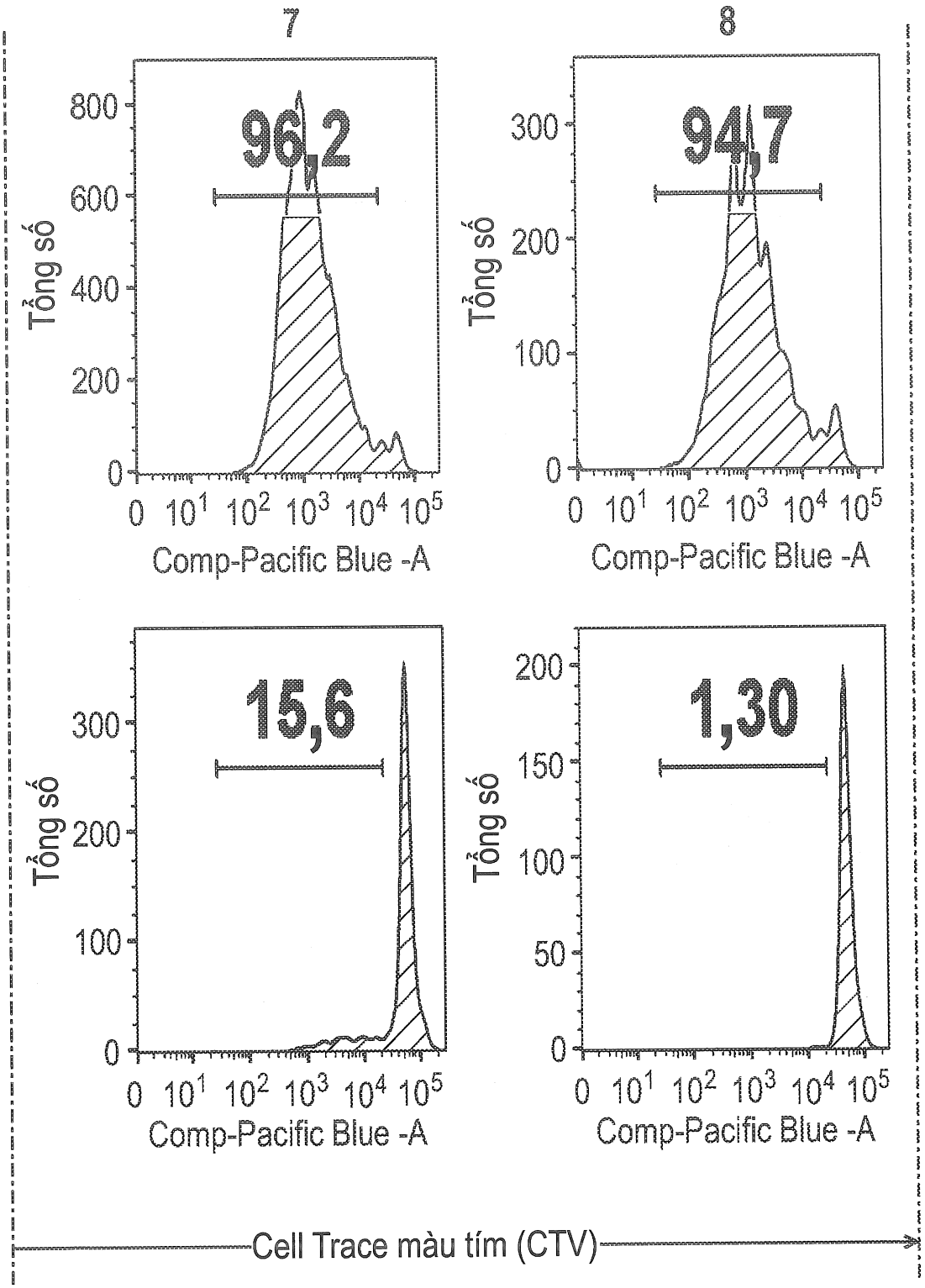
HÌNH 24A (tiếp)



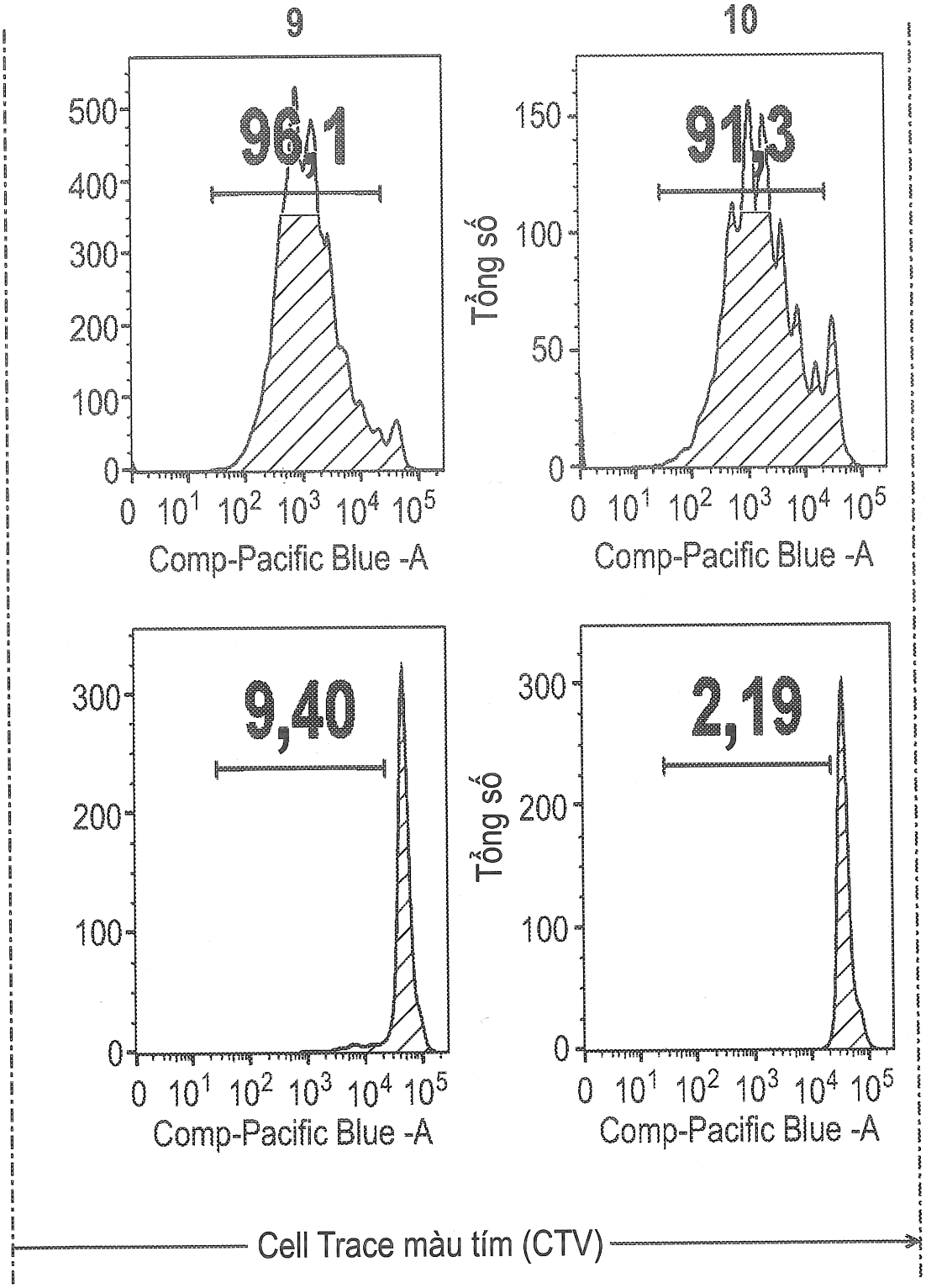
HÌNH 24A (tiếp)



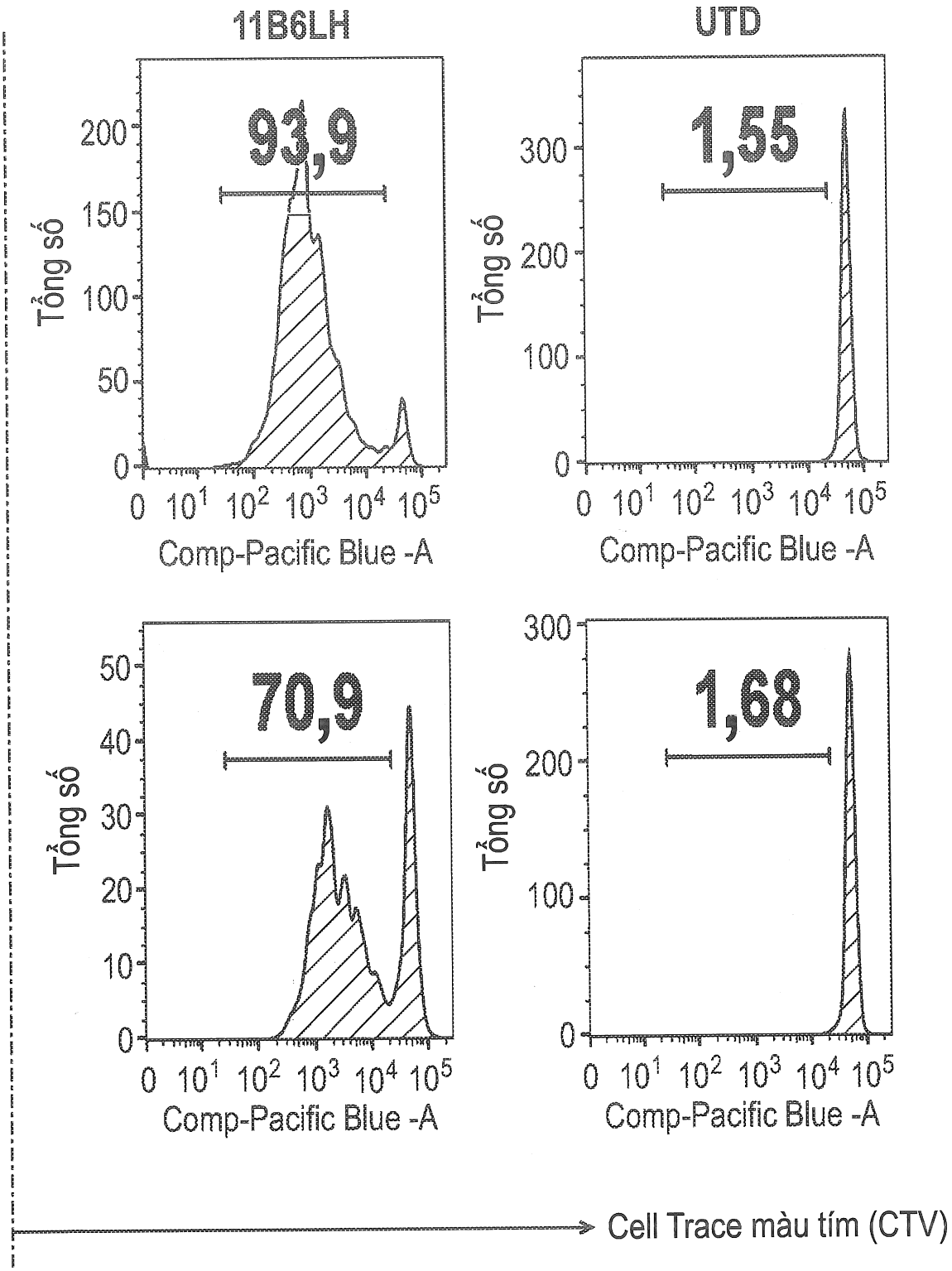
HÌNH 24A (tiếp)



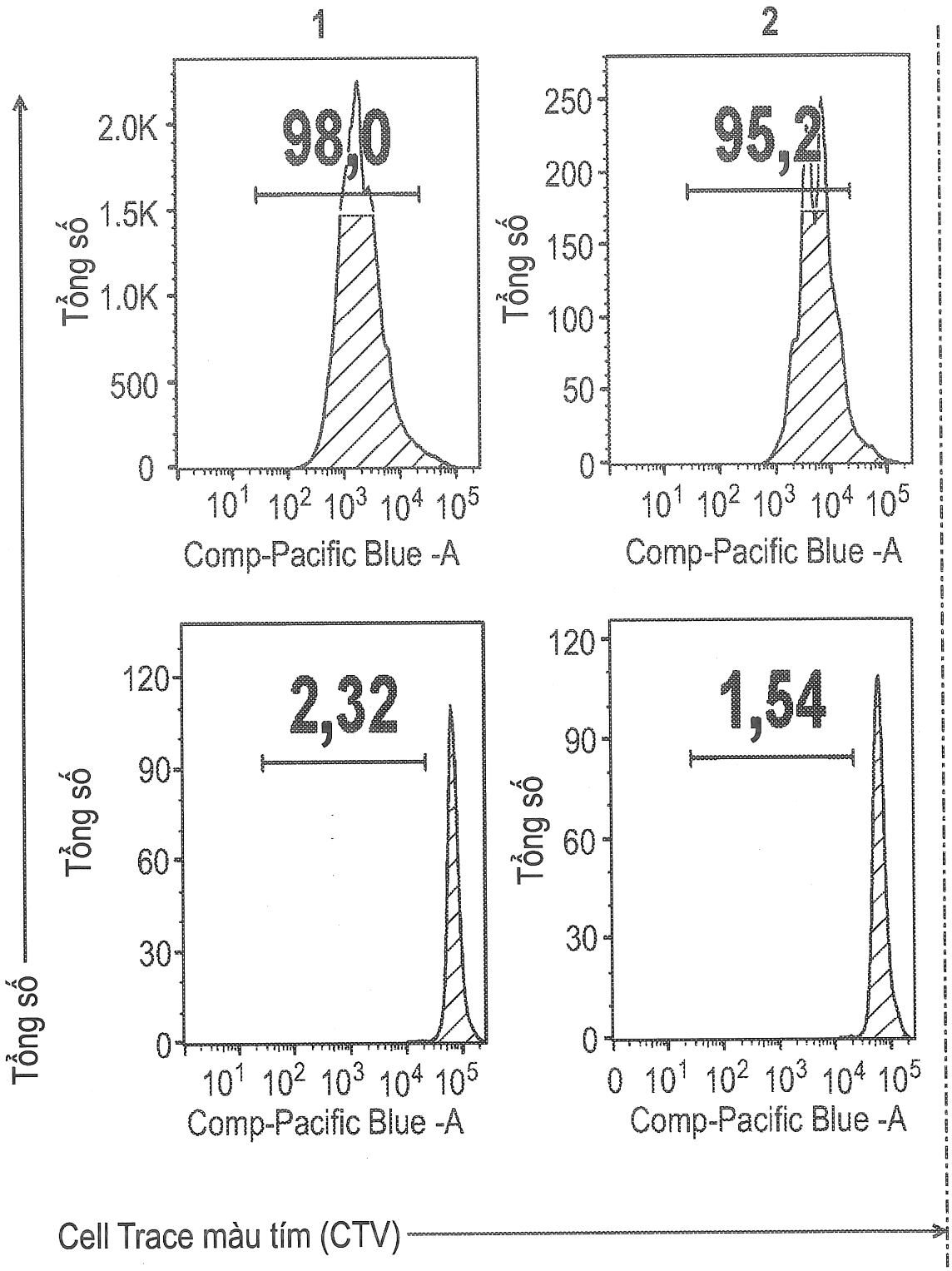
HÌNH 24A (tiếp)



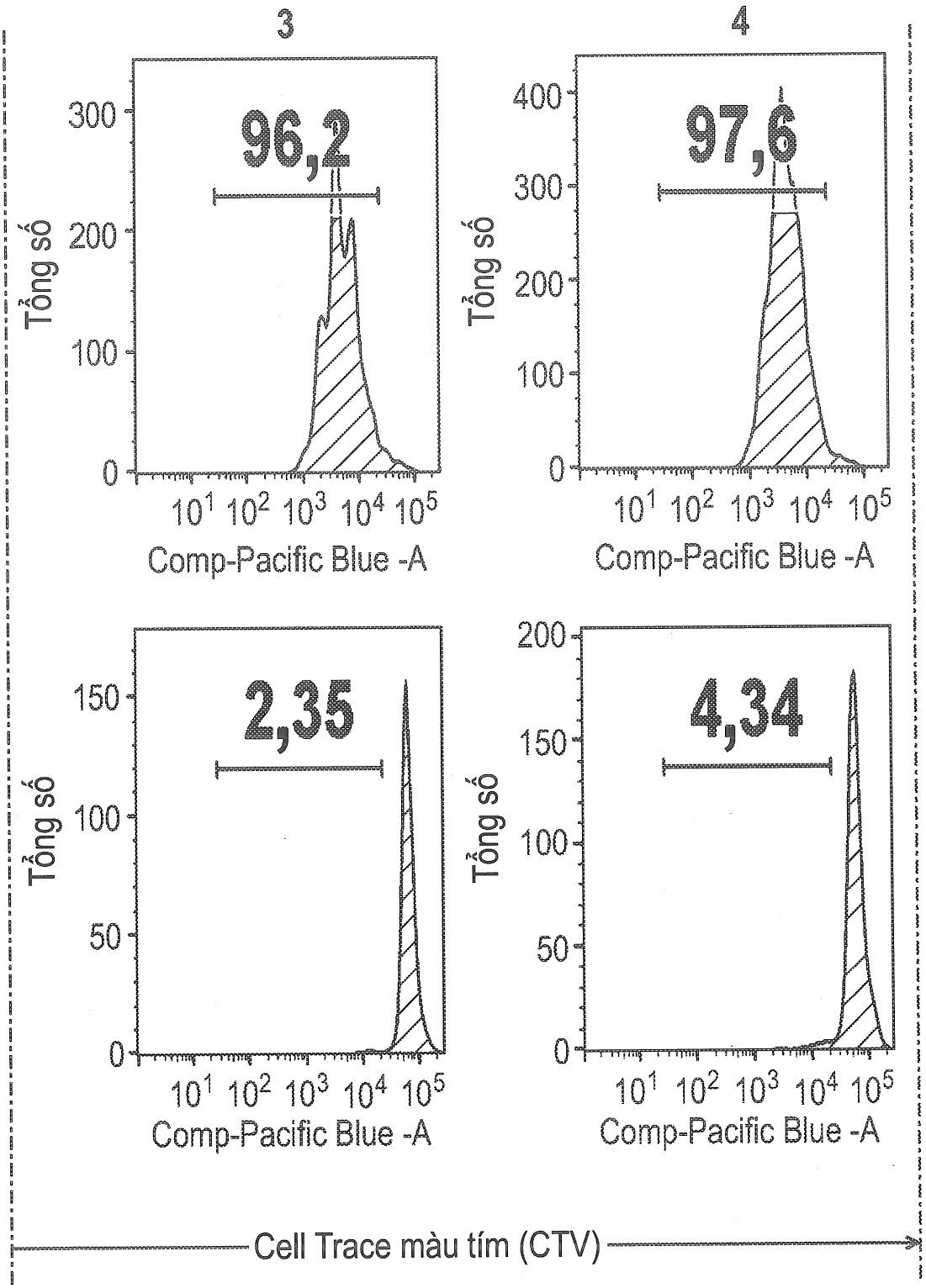
HÌNH 24A (tiếp)



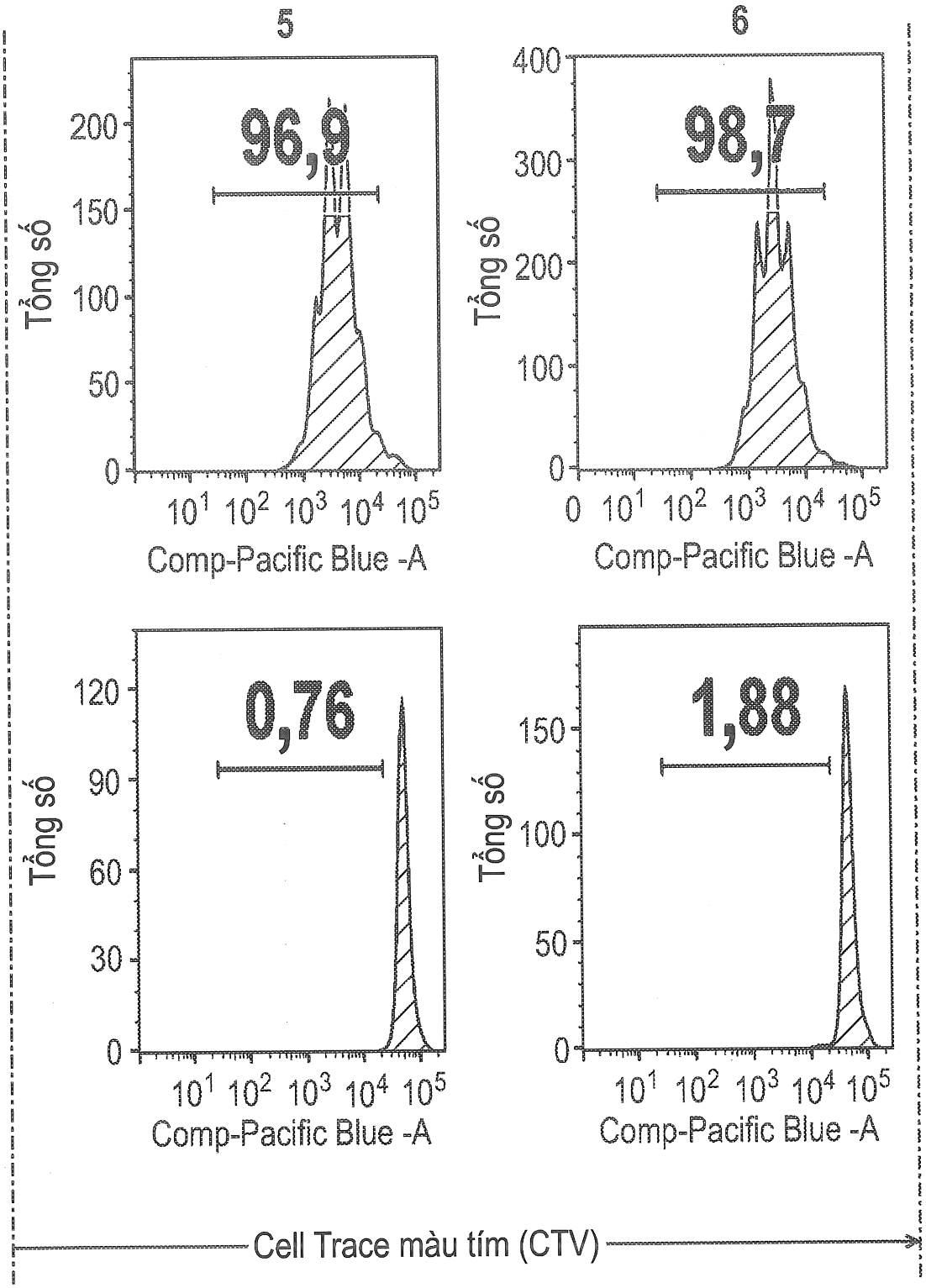
HÌNH 24B


1
2
98,0
95,2
2,32
1,54
Tổng số
Comp-Pacific Blue -A
Cell Trace màu tím (CTV)

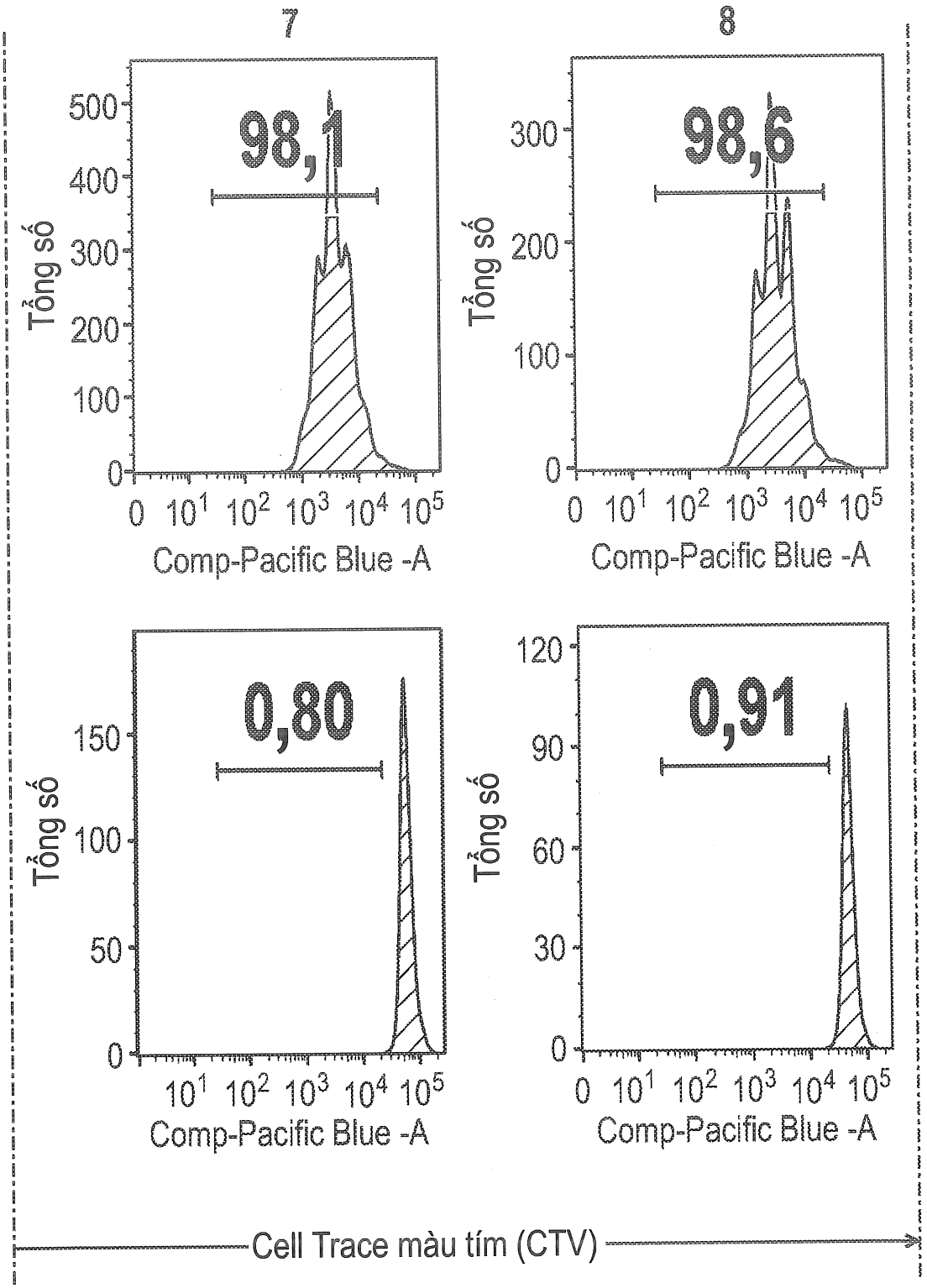
HÌNH 24B (tiếp)



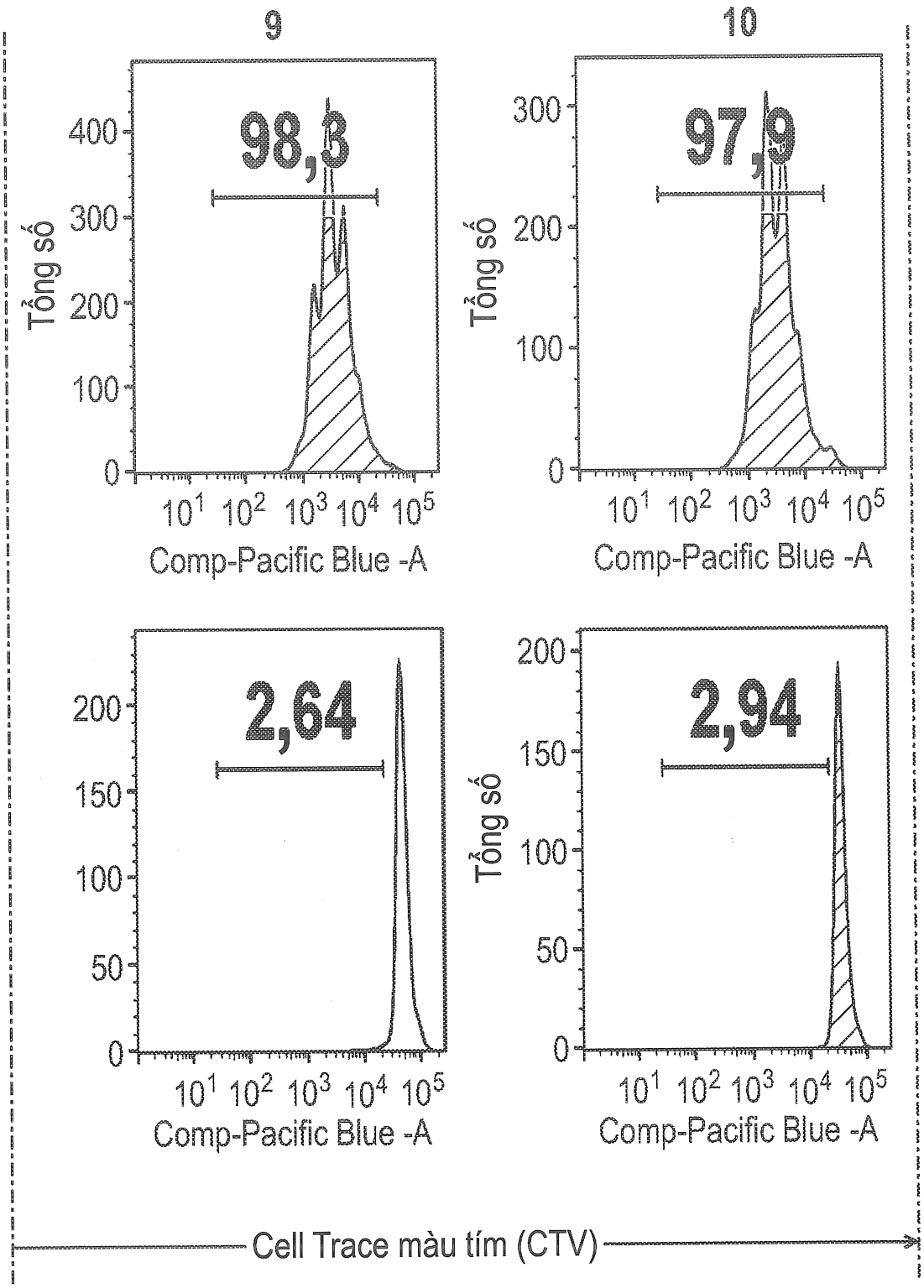
HÌNH 24B (tiếp)



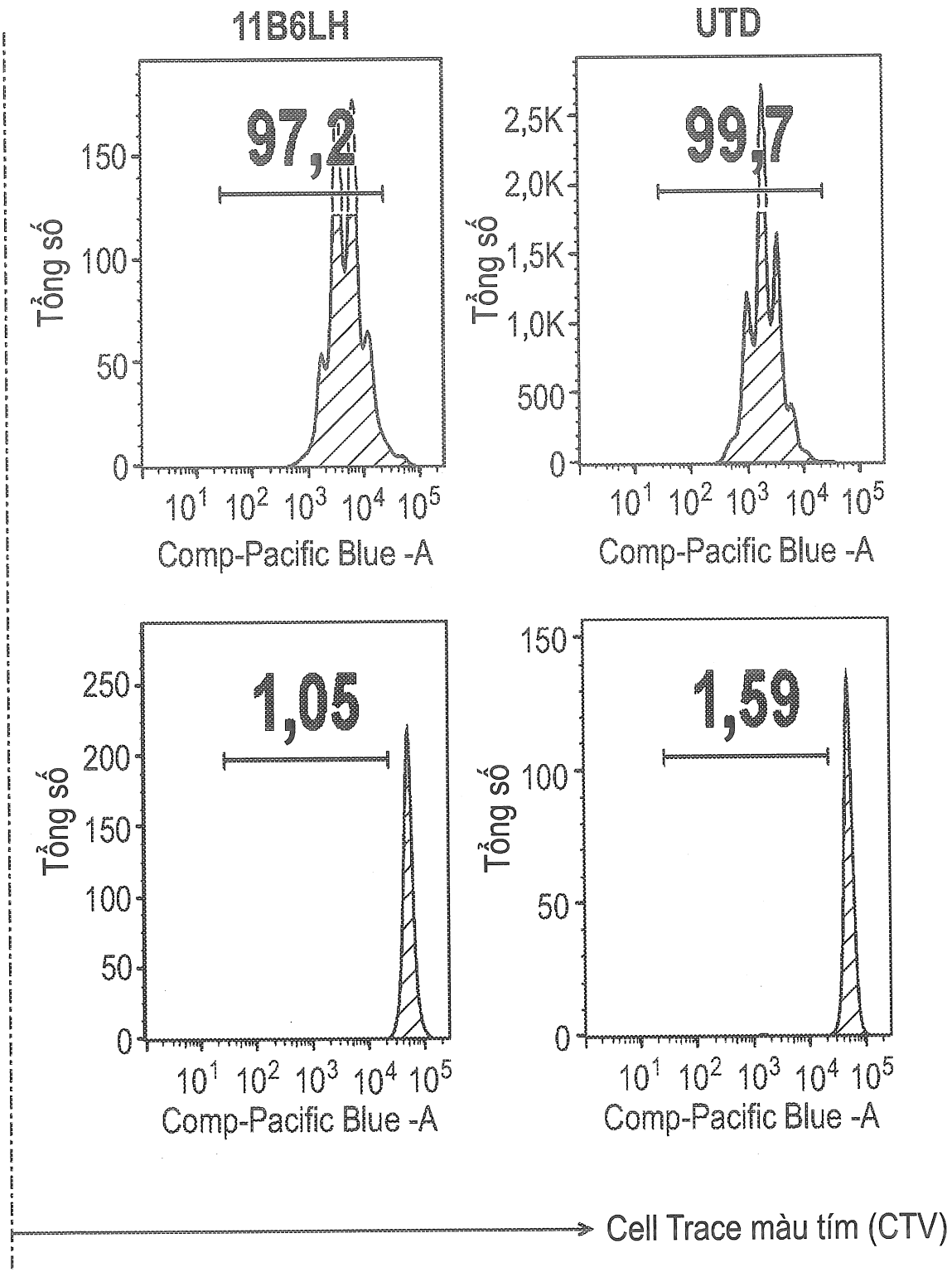
HÌNH 24B (tiếp)

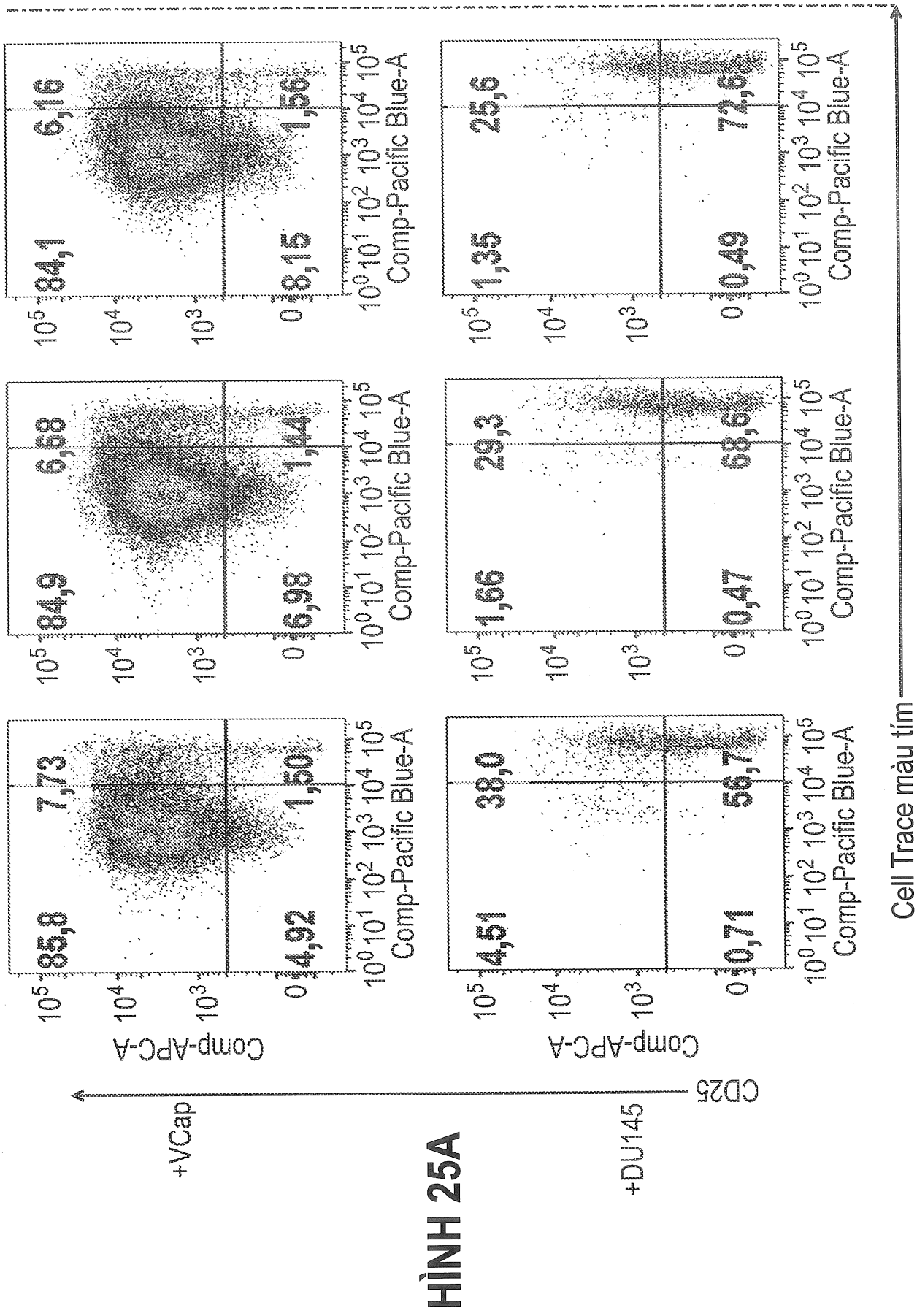


HÌNH 24B (tiếp)

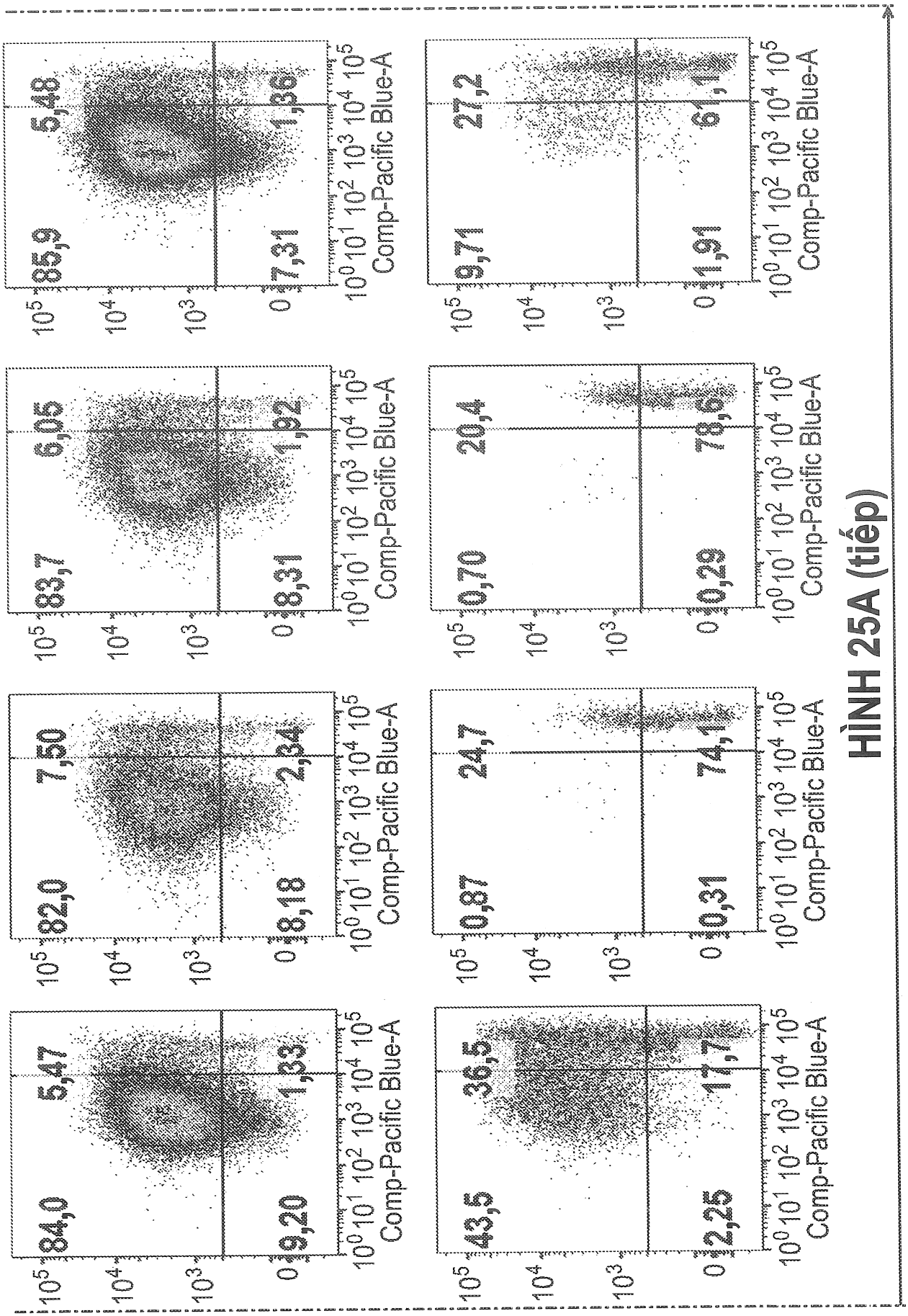


HÌNH 24B (tiếp)

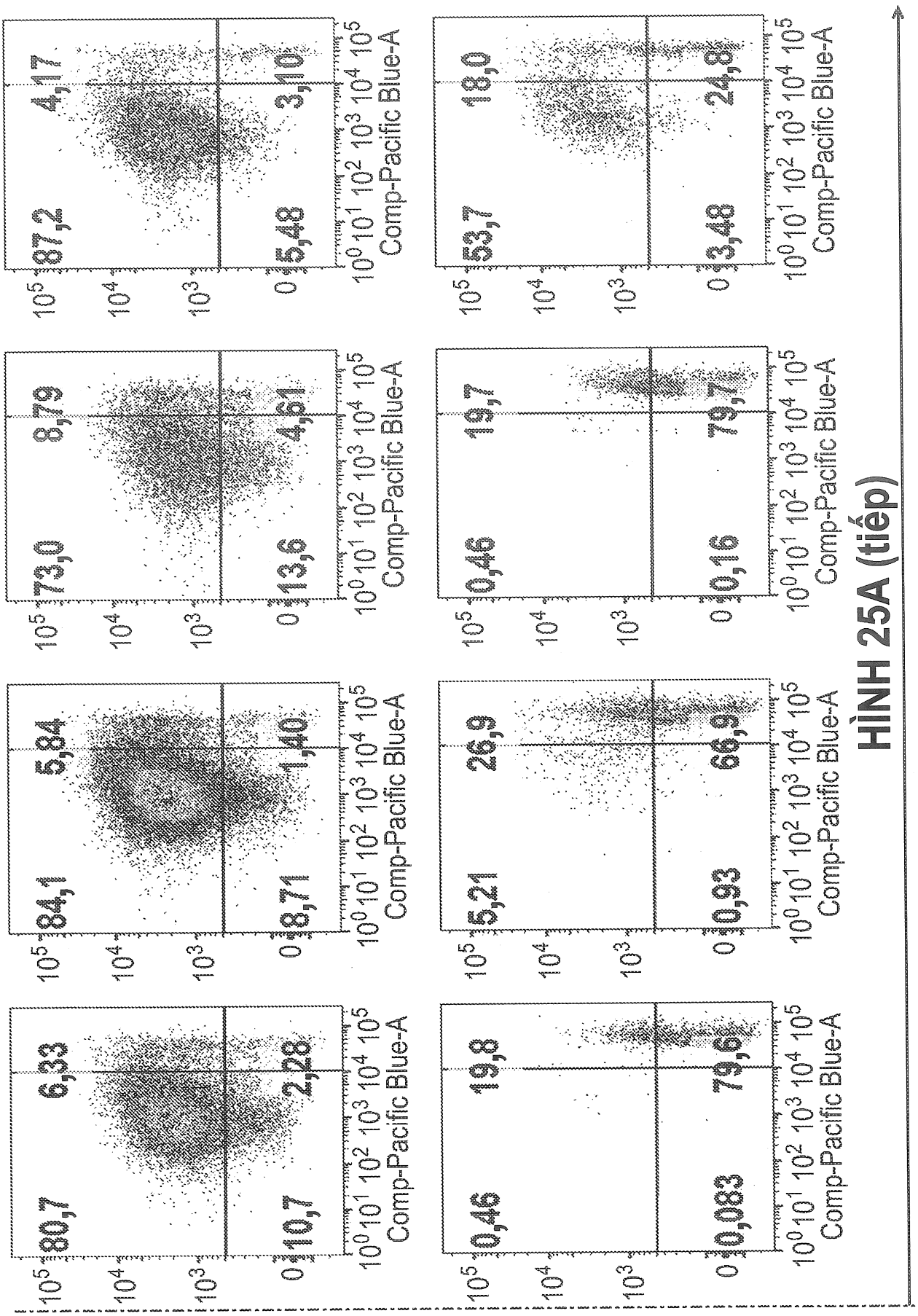



+VCap
+DU145
CD25
Comp-APC-A
Comp-Pacific Blue-A
Cell Trace màu tím
85,8
7,73
4,92
1,50
84,9
6,68
6,98
1,44
84,1
6,16
8,15
1,56
4,51
38,0
10,71
56,7
1,66
29,3
10,47
68,6
1,35
25,6
10,49
72,6

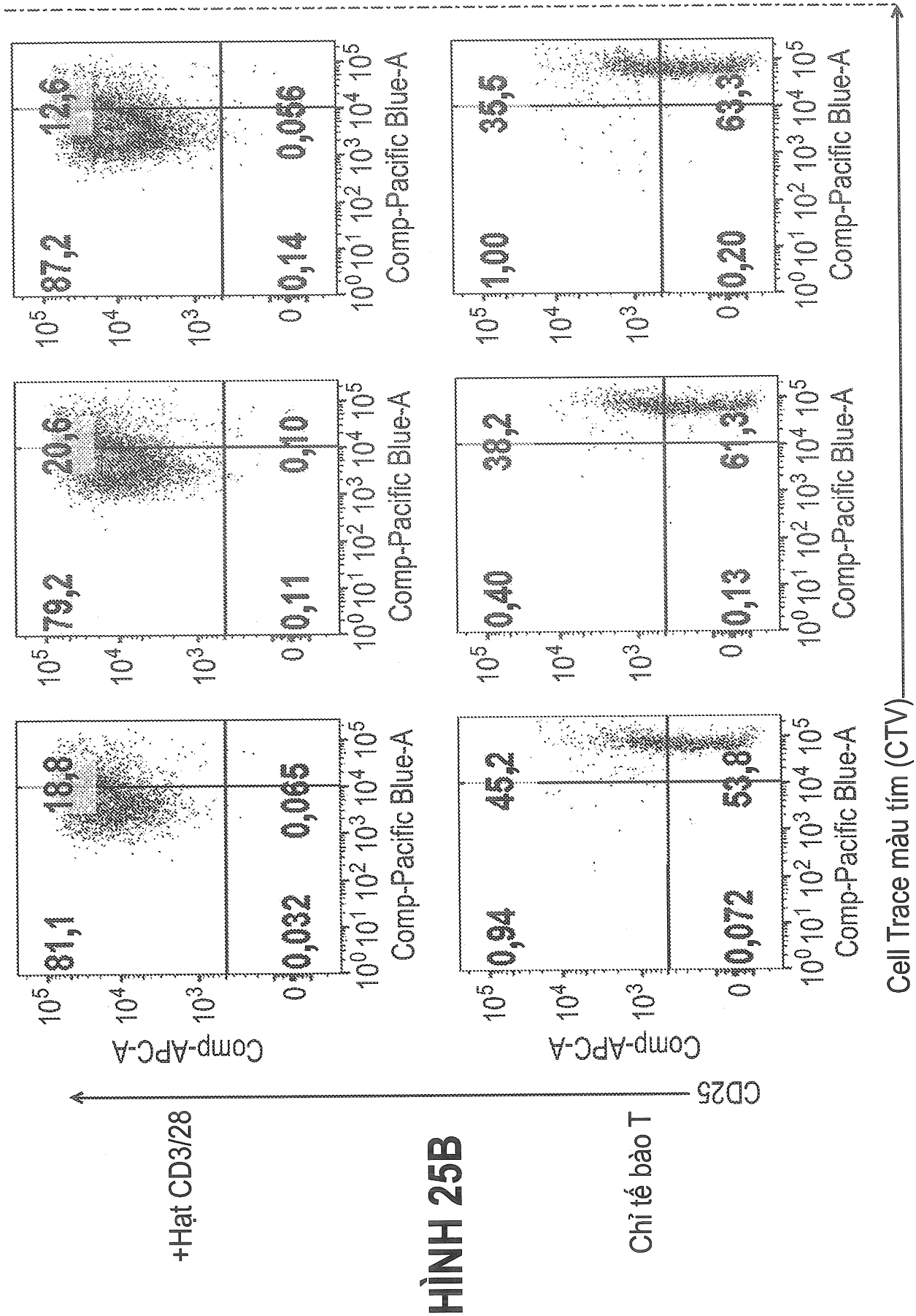
HÌNH 25A



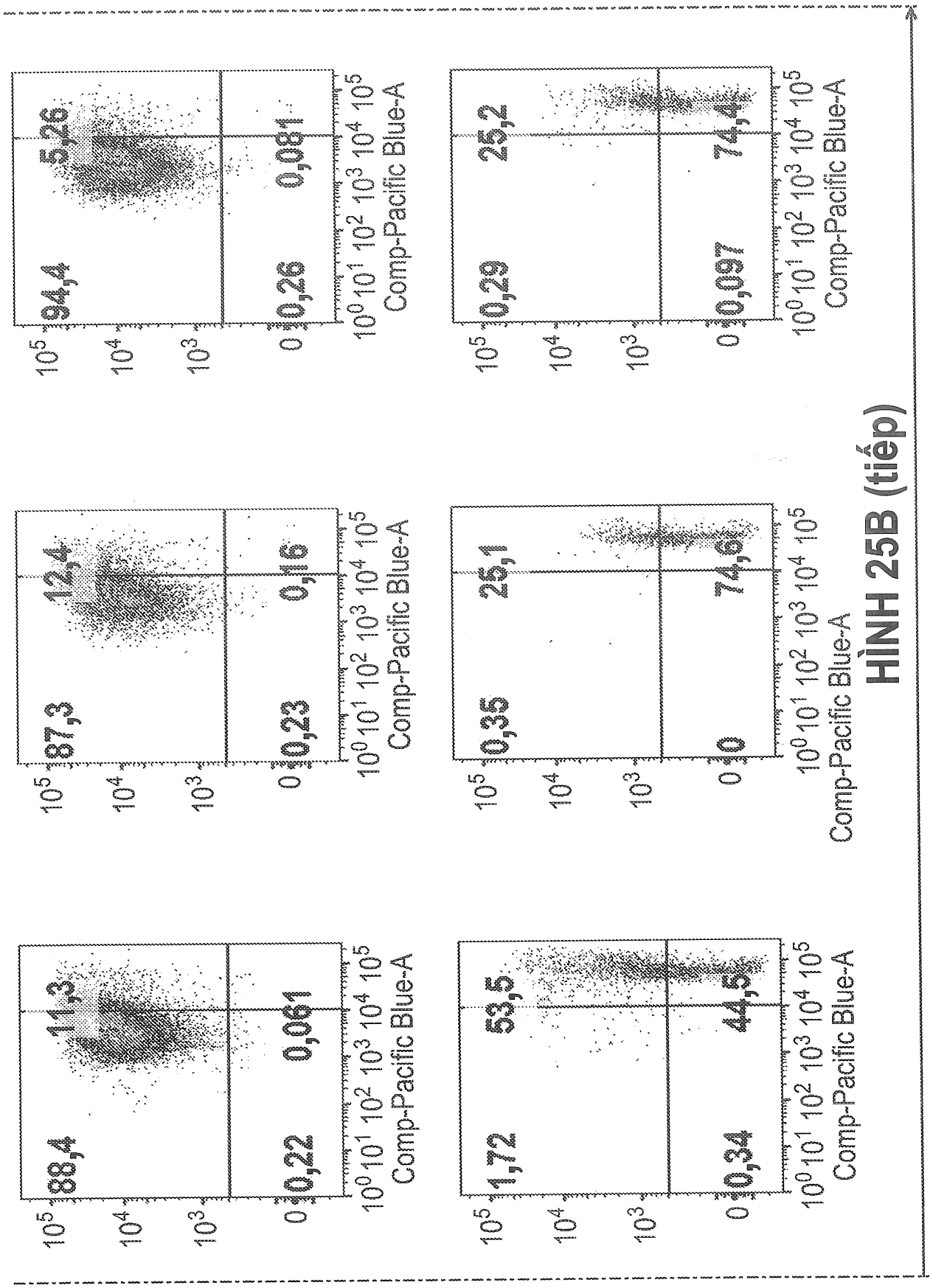
HÌNH 25A (tiếp)

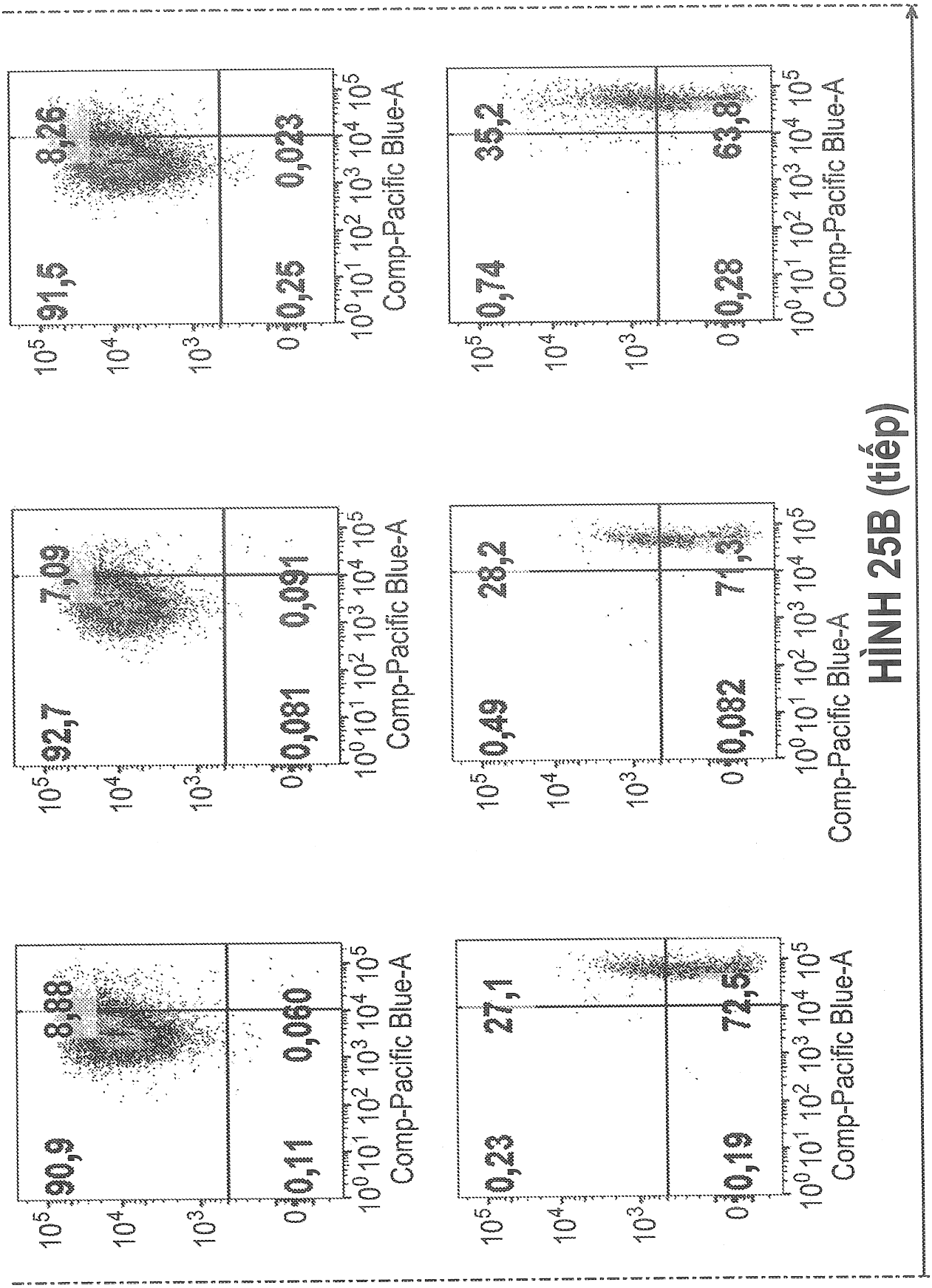


HÌNH 25A (tiếp)


+Hạt CD3/28
Chỉ tế bào T
CD25
Comp-APC-A
Comp-Pacific Blue-A
Cell Trace màu tím (CTV)
81,1
18,8
0,032
0,065
79,2
20,6
0,11
0,10
87,2
12,6
0,14
0,066
10,94
45,2
0,072
53,8
0,40
38,2
0,13
61,3
1,00
35,5
0,20
63,3

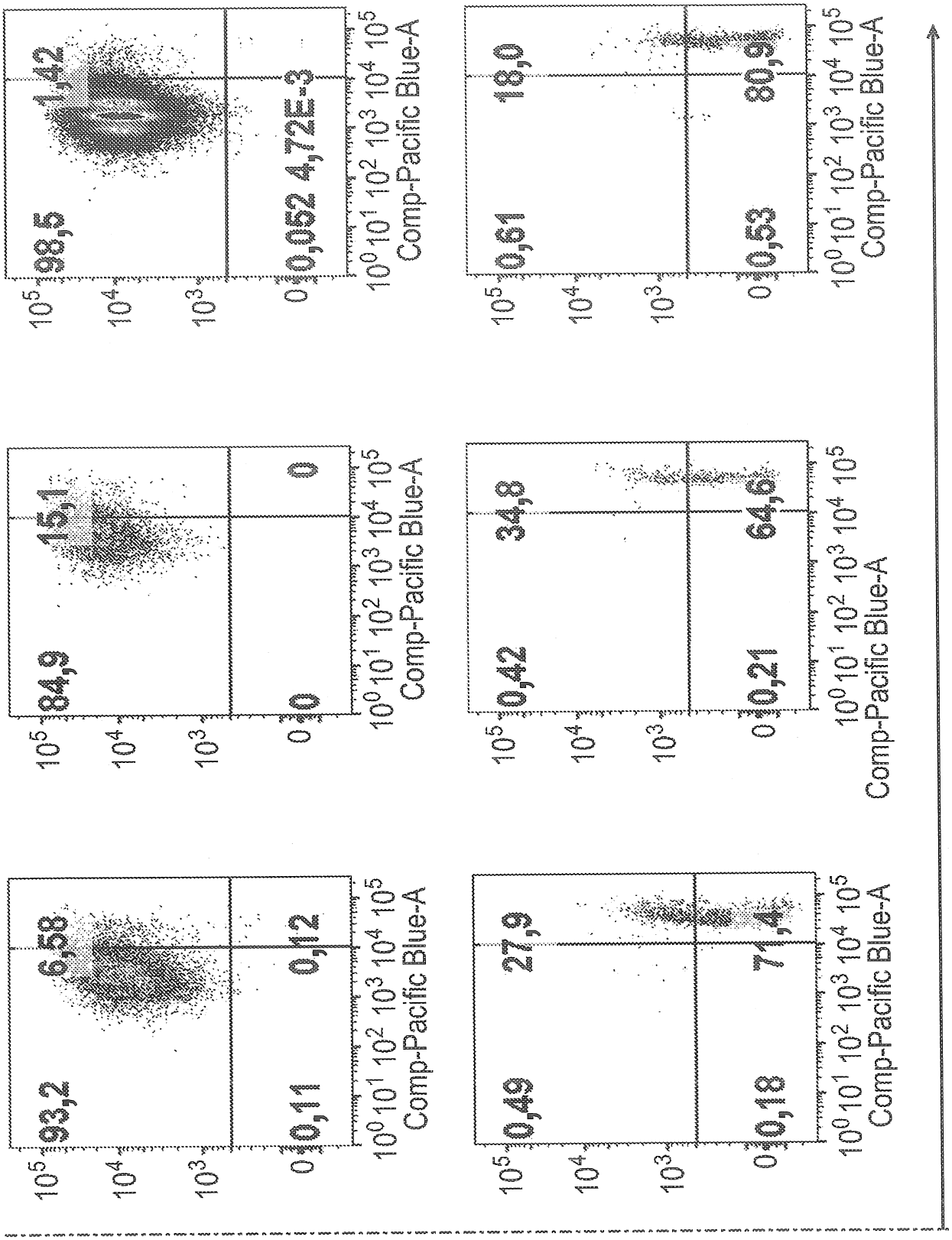
HÌNH 25B


HÌNH 25B (tiếp)
Comp-Pacific Blue-A
188,4
11,3
0,22
0,061
87,3
12,4
0,23
0,16
0,35
25,1
10
74,6
1,72
53,5
0,34
44,5
94,4
5,26
0,26
0,081
0,29
25,2
0,097
74,4

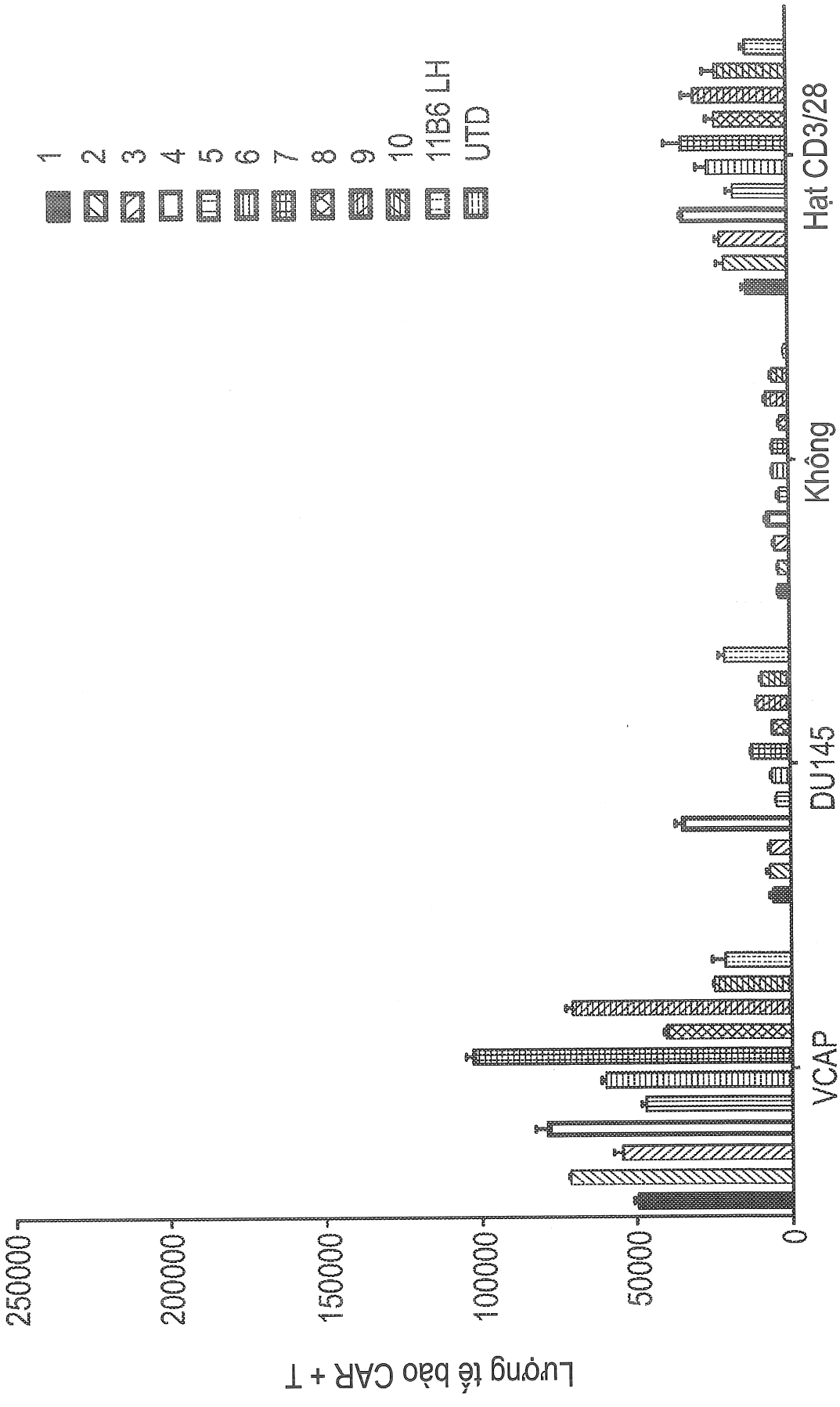


HÌNH 25B (tiếp)

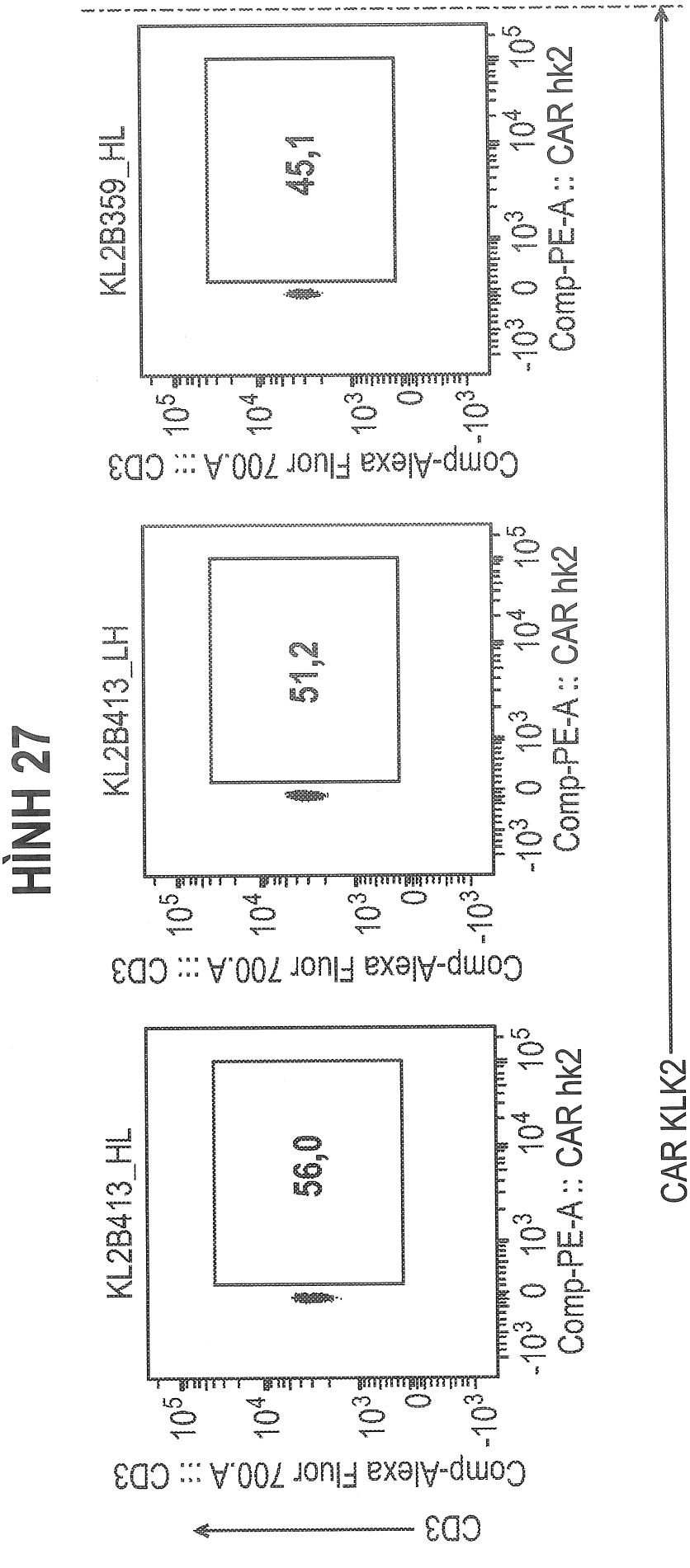
HÌNH 25B (tiếp)



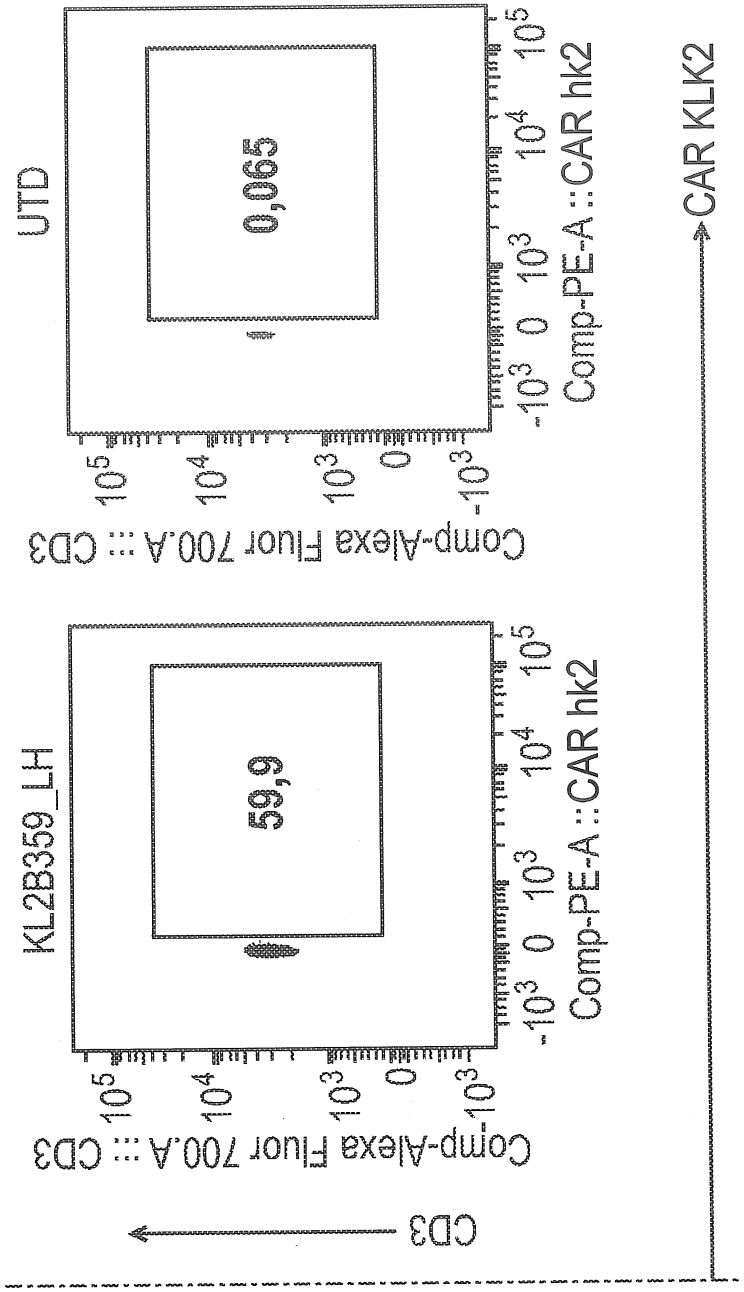
HÌNH 26


Lượng tế bào CAR + T
250000
200000
150000
100000
50000
0
VCAP
DU145
Không
Hạt CD3/28
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11B6 LH
UTD

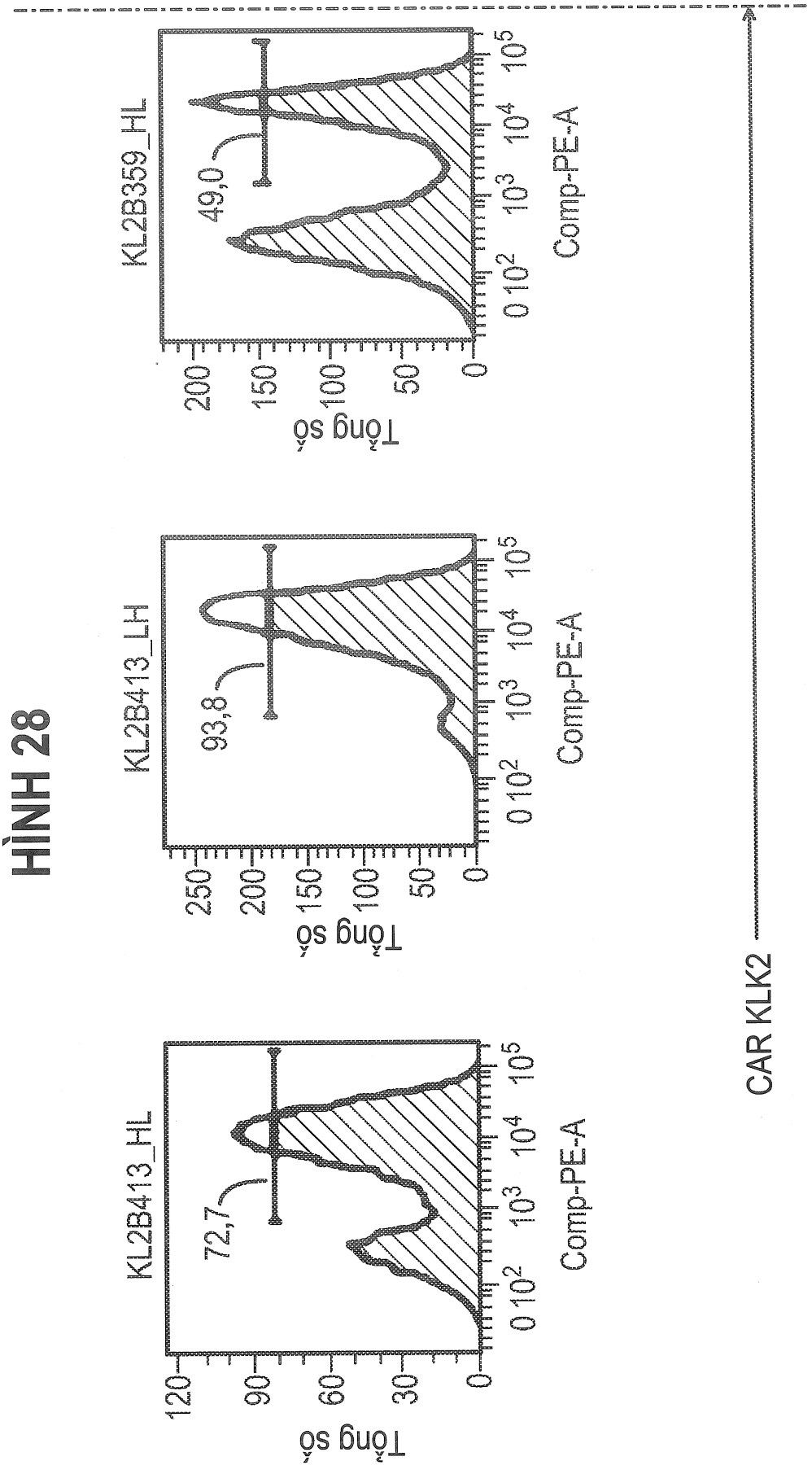
HÌNH 27


CD3
Comp-Alexa Fluor 700.A :: CD3
KL2B413_HL
56,0
Comp-PE-A :: CAR hk2
KL2B413_LH
51,2
KL2B359_HL
45,1
CAR KLK2

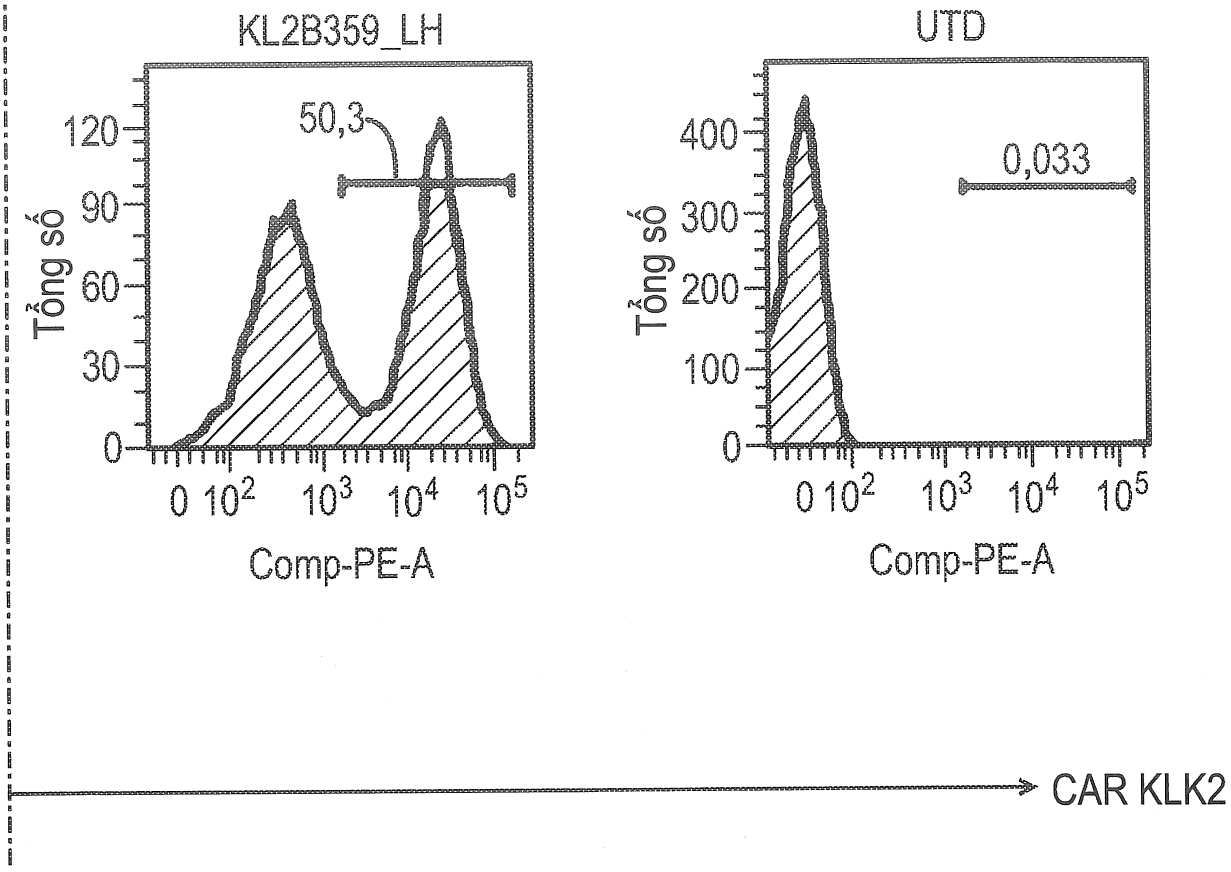
HÌNH 27 (tiếp)


UTD
0,065
KL2B359_LH
59,9
Comp-Alexa Fluor 700.A :: CD3
Comp-PE-A ::CAR hk2
CD3
CAR KLK2

HÌNH 28

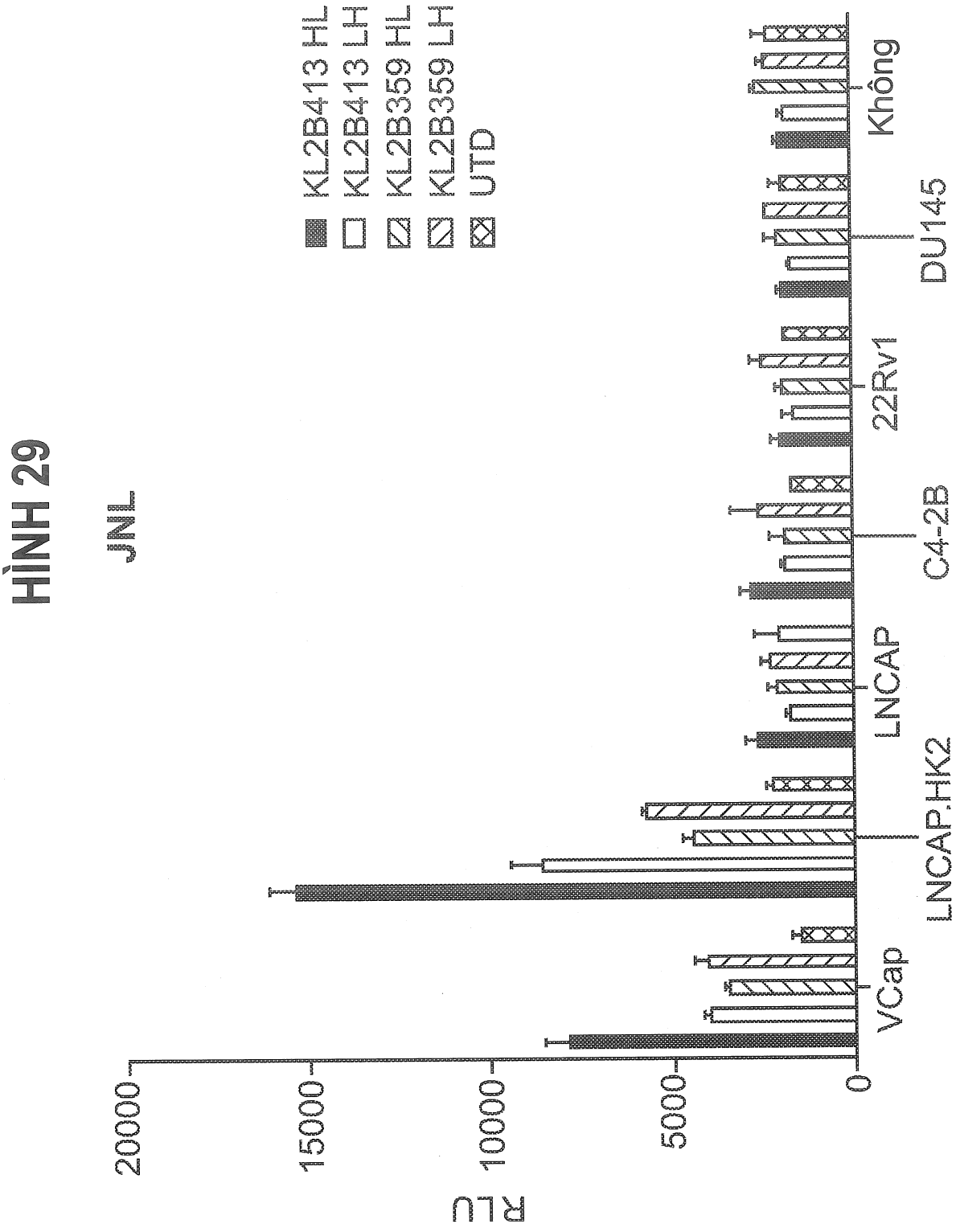

KL2B359_HL
49,0
Tổng số
Comp-PE-A
KL2B413_LH
93,8
Tổng số
Comp-PE-A
KL2B413_HL
72,7
Tổng số
Comp-PE-A
CAR KLK2

HÌNH 28 (tiếp)

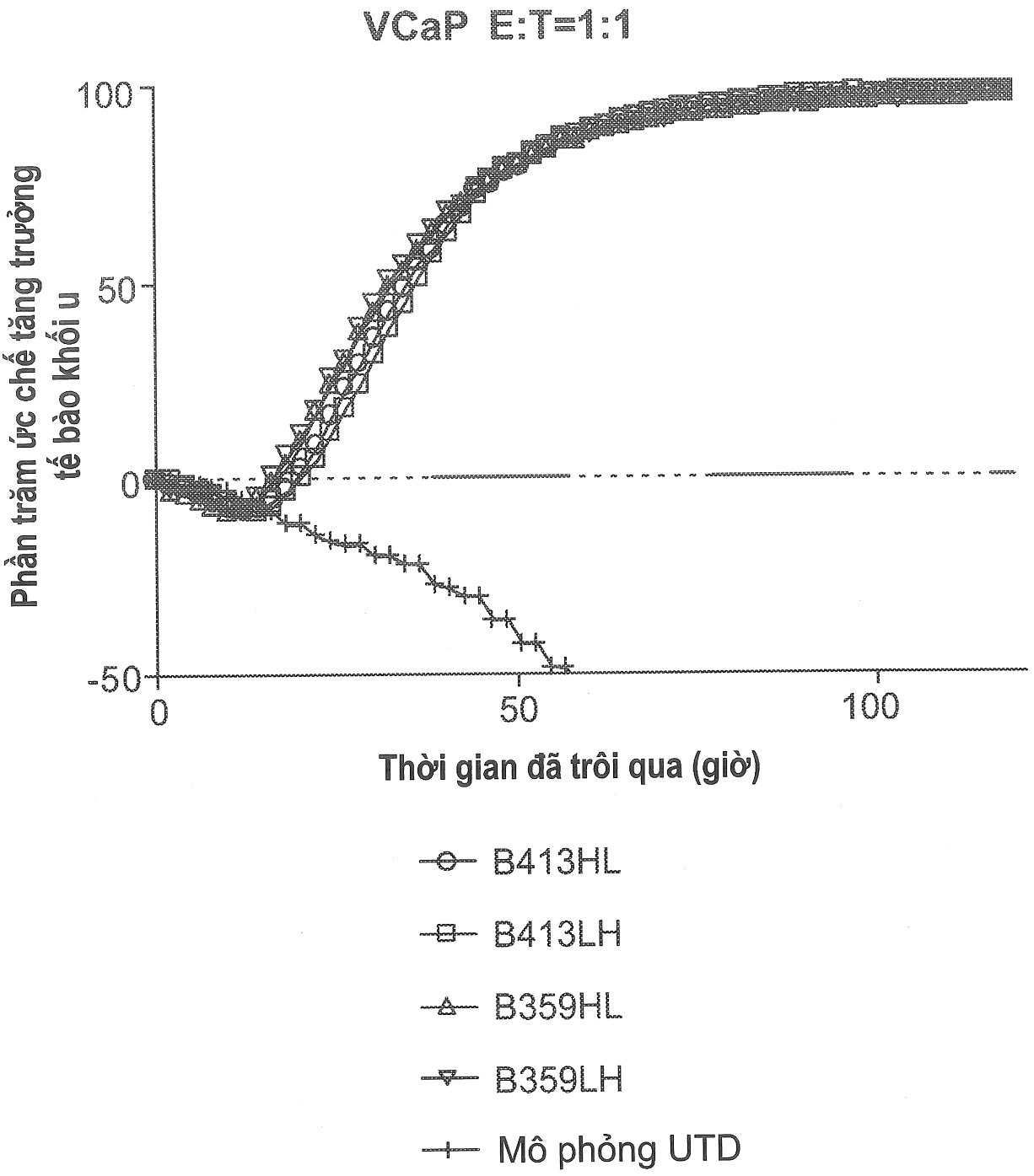

KL2B359_LH
50,3
120
90
60
30
0
Tổng số
0 10^2 10^3 10^4 10^5
Comp-PE-A
UTD
0,033
400
300
200
100
0
Tổng số
0 10^2 10^3 10^4 10^5
Comp-PE-A
CAR KLK2

HÌNH 29

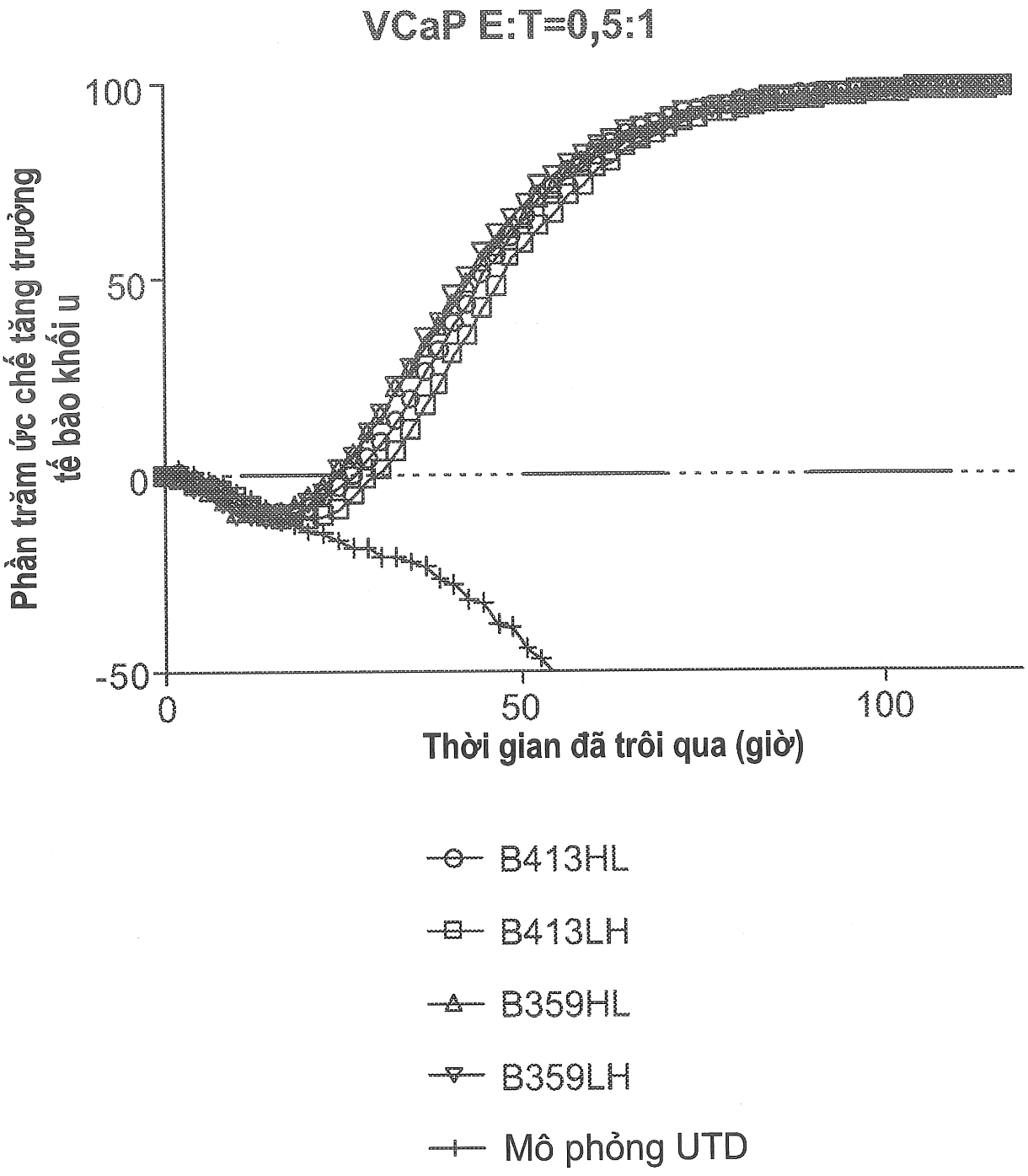
JNL


KL2B413 HL
KL2B413 LH
KL2B359 HL
KL2B359 LH
UTD
RLU
20000
15000
10000
5000
0
VCap
LNCAP.HK2
LNCAP
C4-2B
22Rv1
DU145
Không

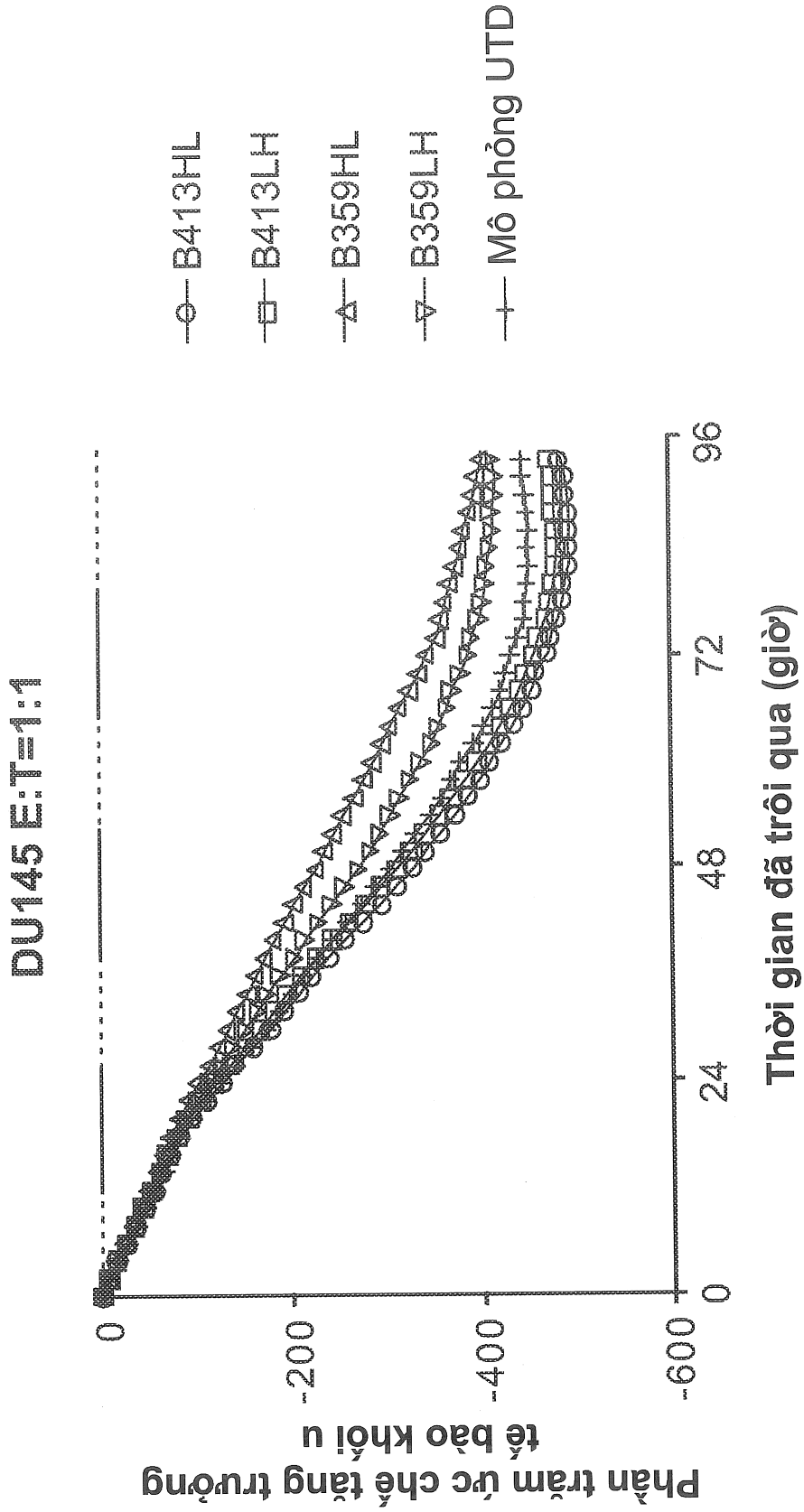
HÌNH 30


VCaP E:T=1:1
Phần trăm ức chế tăng trưởng tế bào khối u
100
50
0
-50
0
50
100
Thời gian đã trôi qua (giờ)
B413HL
B413LH
B359HL
B359LH
Mô phỏng UTD

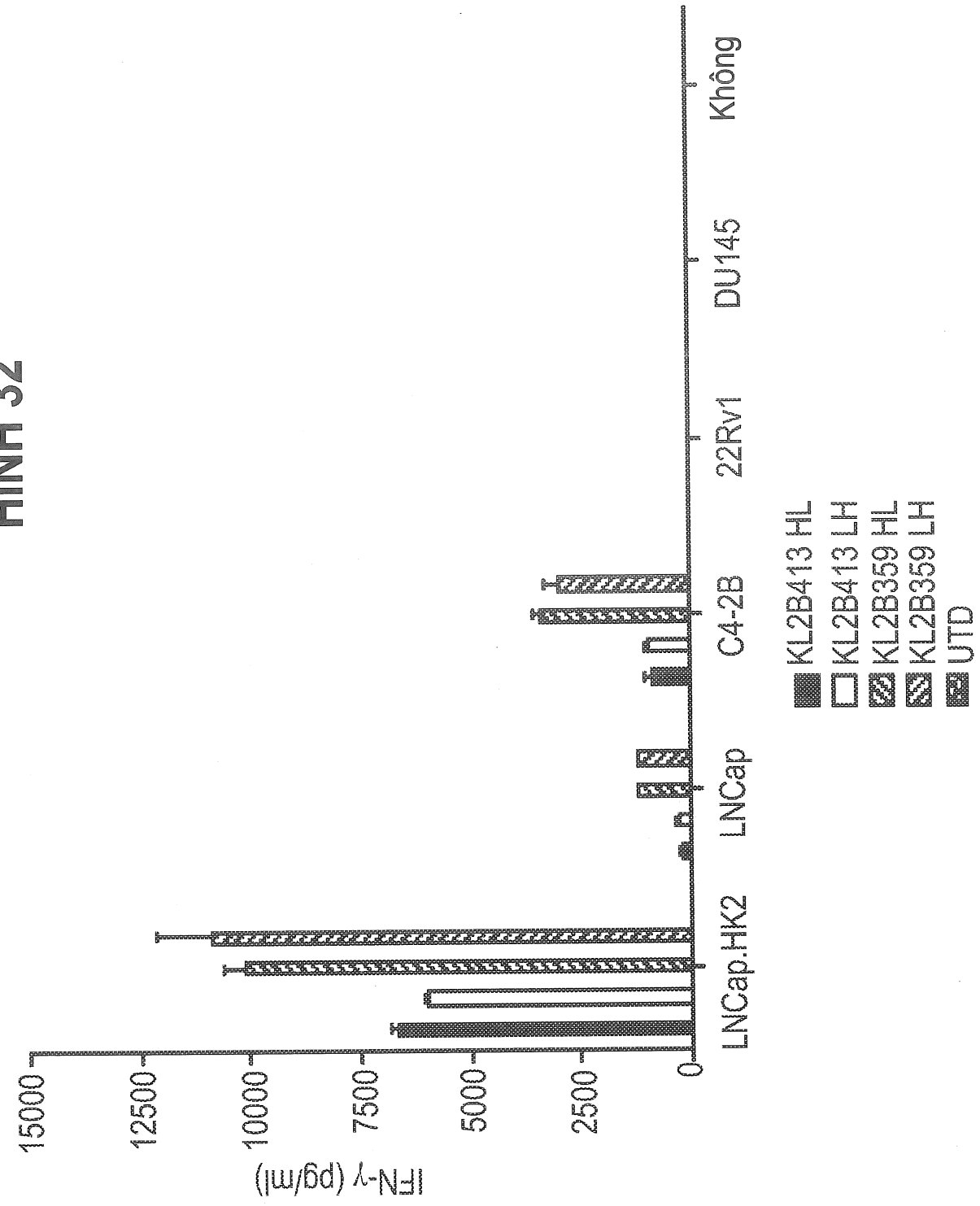
HÌNH 30 (tiếp)


VCaP E:T=0,5:1
Phần trăm ức chế tăng trưởng tế bào khối u
100
50
0
-50
0
50
100
Thời gian đã trôi qua (giờ)
B413HL
B413LH
B359HL
B359LH
Mô phỏng UTD

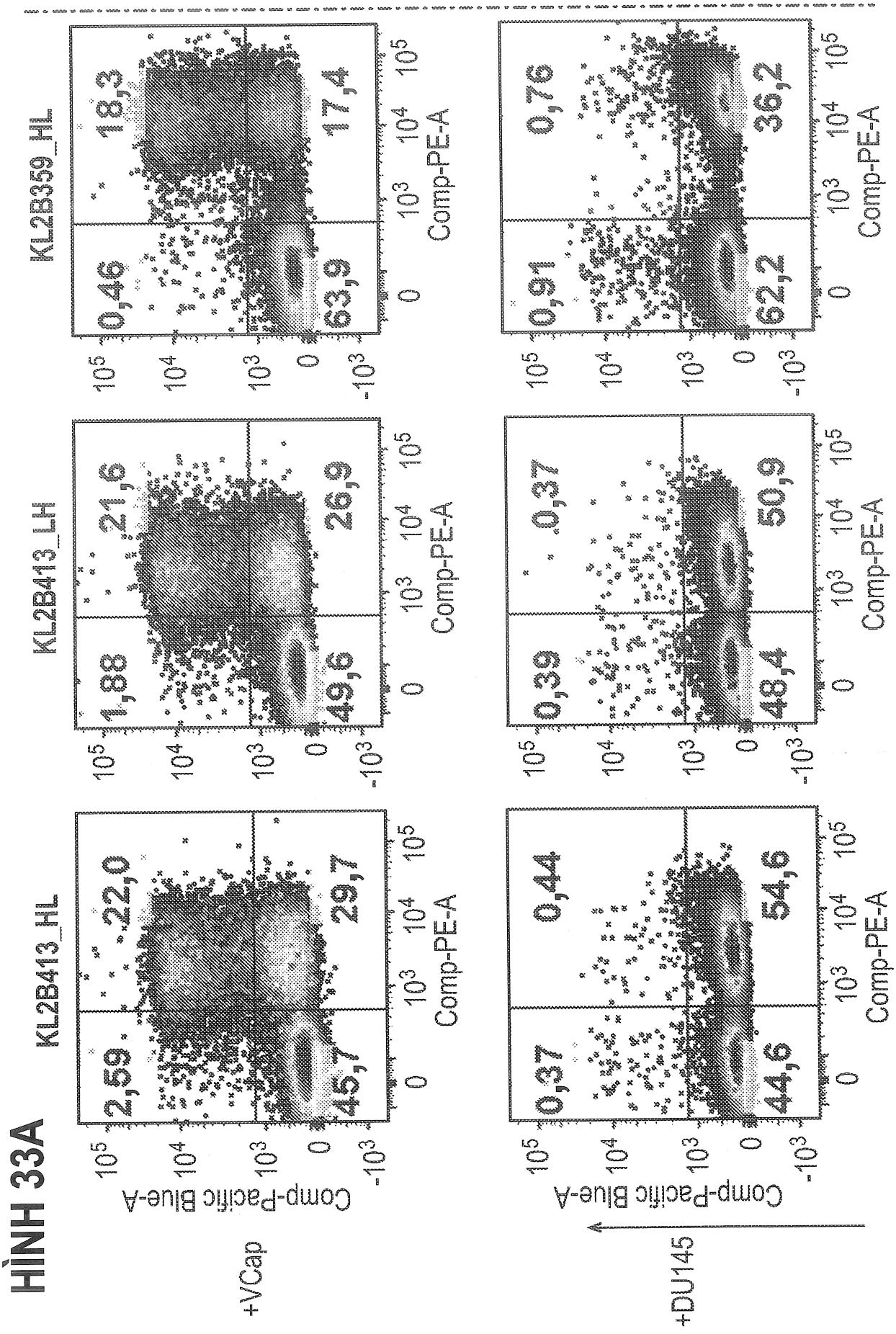
HÌNH 31


DU145 E:T=1:1
B413HL
B413LH
B359HL
B359LH
Mô phỏng UTD
Phần trăm ức chế tăng trưởng tế bào khối u
0
-200
-400
-600
0
24
48
72
96
Thời gian đã trôi qua (giờ)

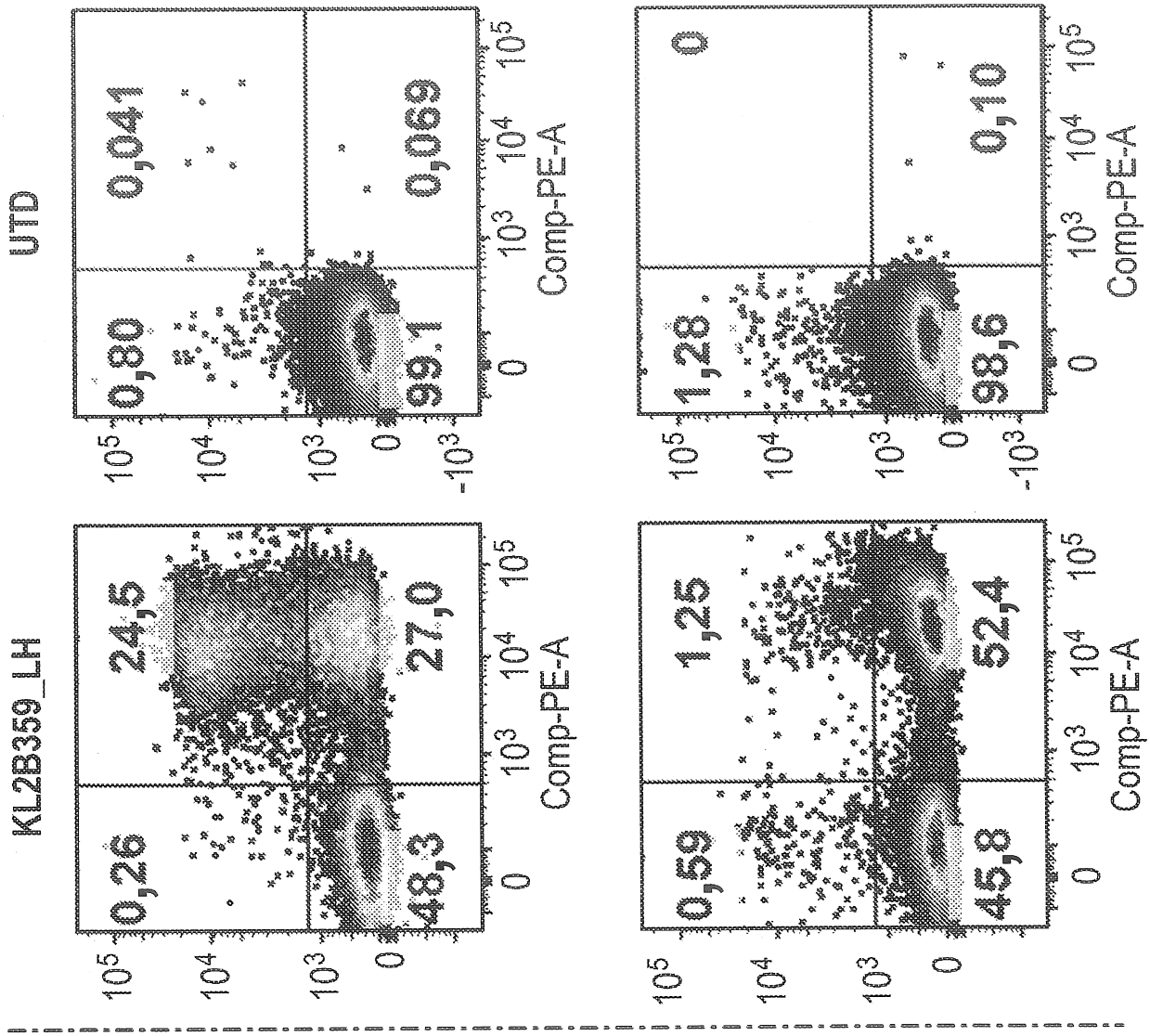
HÌNH 32


IFN-γ (pg/ml)
15000
12500
10000
7500
5000
2500
0
LNCap.HK2
LNCap
C4-2B
22Rv1
DU145
Không
KL2B413 HL
KL2B413 LH
KL2B359 HL
KL2B359 LH
UTD

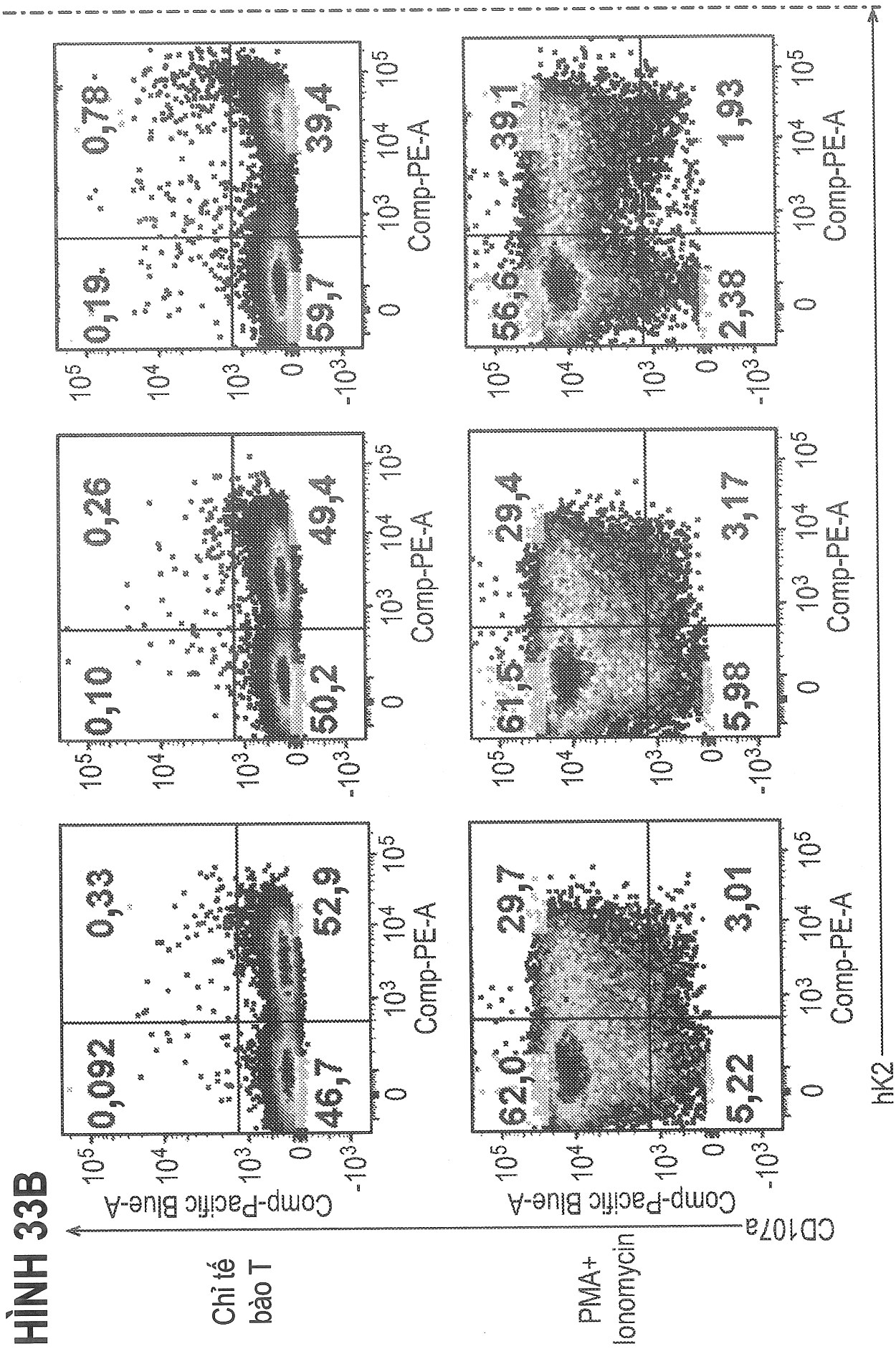
HÌNH 33A


KL2B413_HL
KL2B413_LH
KL2B359_HL
+VCap
+DU145
Comp-Pacific Blue-A
Comp-PE-A
2,59
22,0
45,7
29,7
0,37
0,44
44,6
54,6
1,88
21,6
49,6
26,9
0,39
0,37
48,4
50,9
0,46
18,3
63,9
17,4
0,91
0,76
62,2
36,2

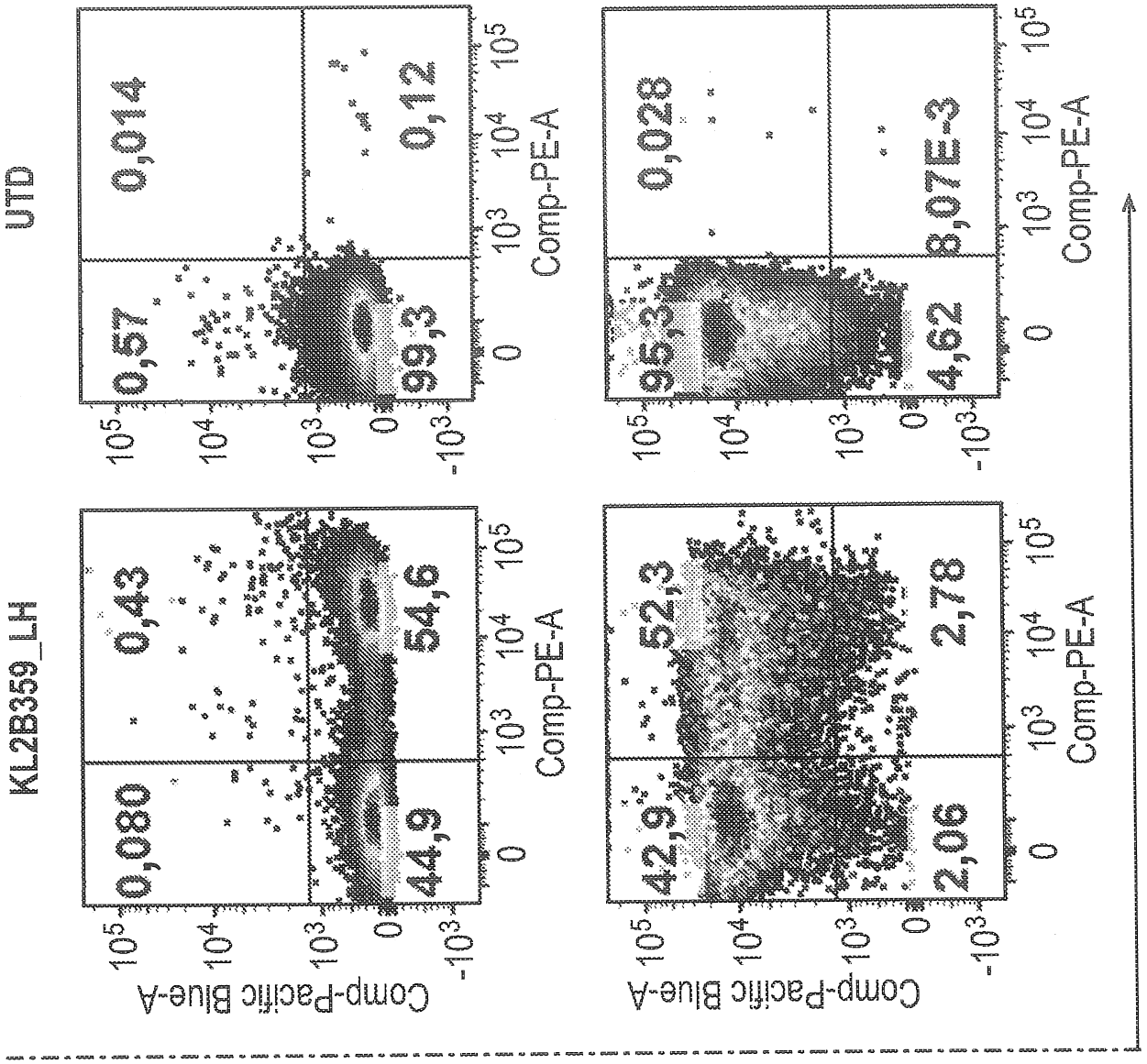
HÌNH 34A (tiếp)

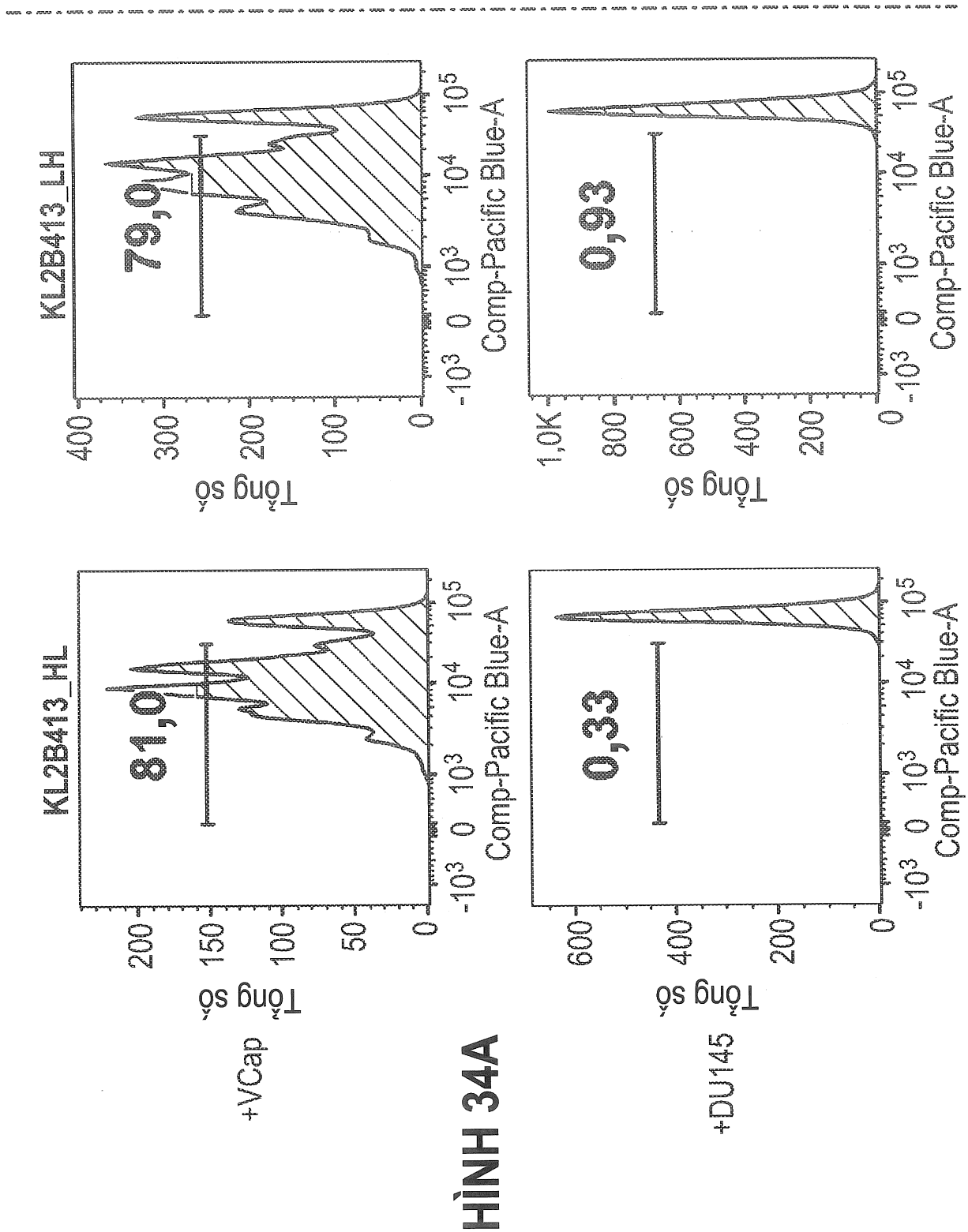


HÌNH 33B


Chỉ tế bào T
PMA+ Ionomycin
CD107a
hK2
Comp-Pacific Blue-A
Comp-PE-A
0,092
0,33
46,7
52,9
5,22
3,01
62,0
29,7
0,10
0,26
50,2
49,4
5,98
3,17
61,5
29,4
0,19
0,78
59,7
39,4
2,38
1,93
56,6
39,1

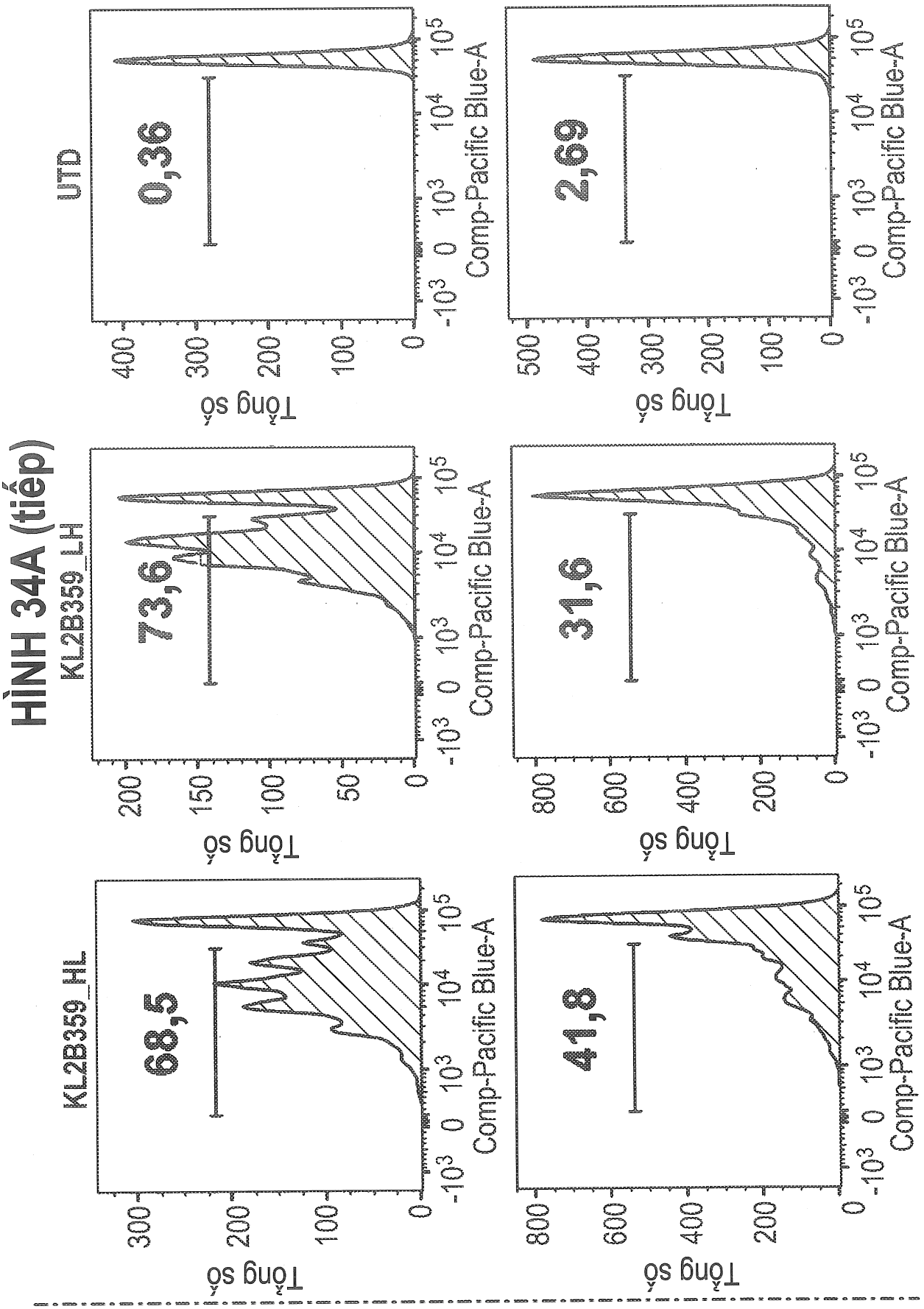
HÌNH 33B (tiếp)

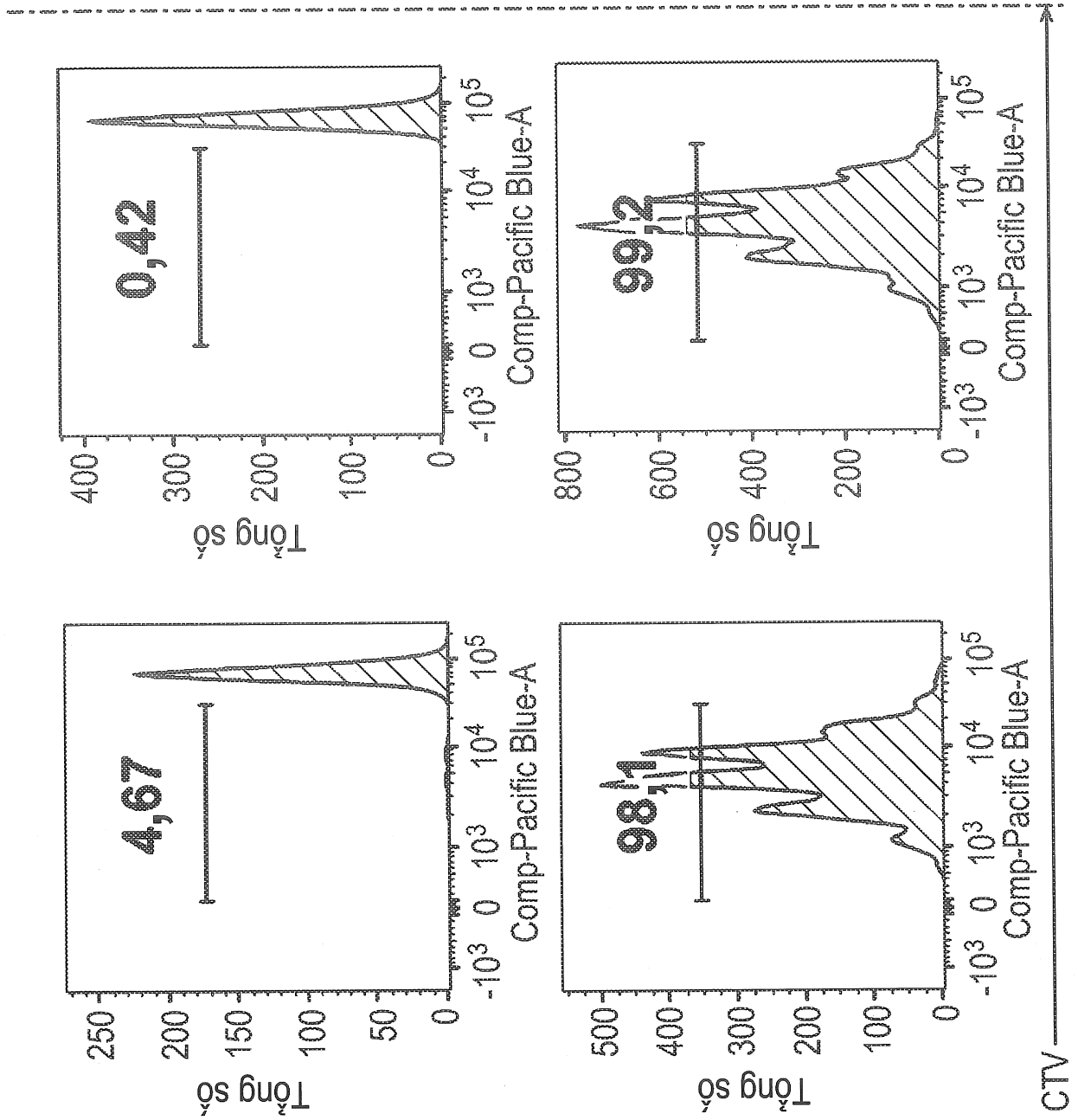



KL2B413_LH
79,0
KL2B413_HL
81,0
+VCap
0,93
0,33
+DU145
Tổng số
Comp-Pacific Blue-A

HÌNH 34A

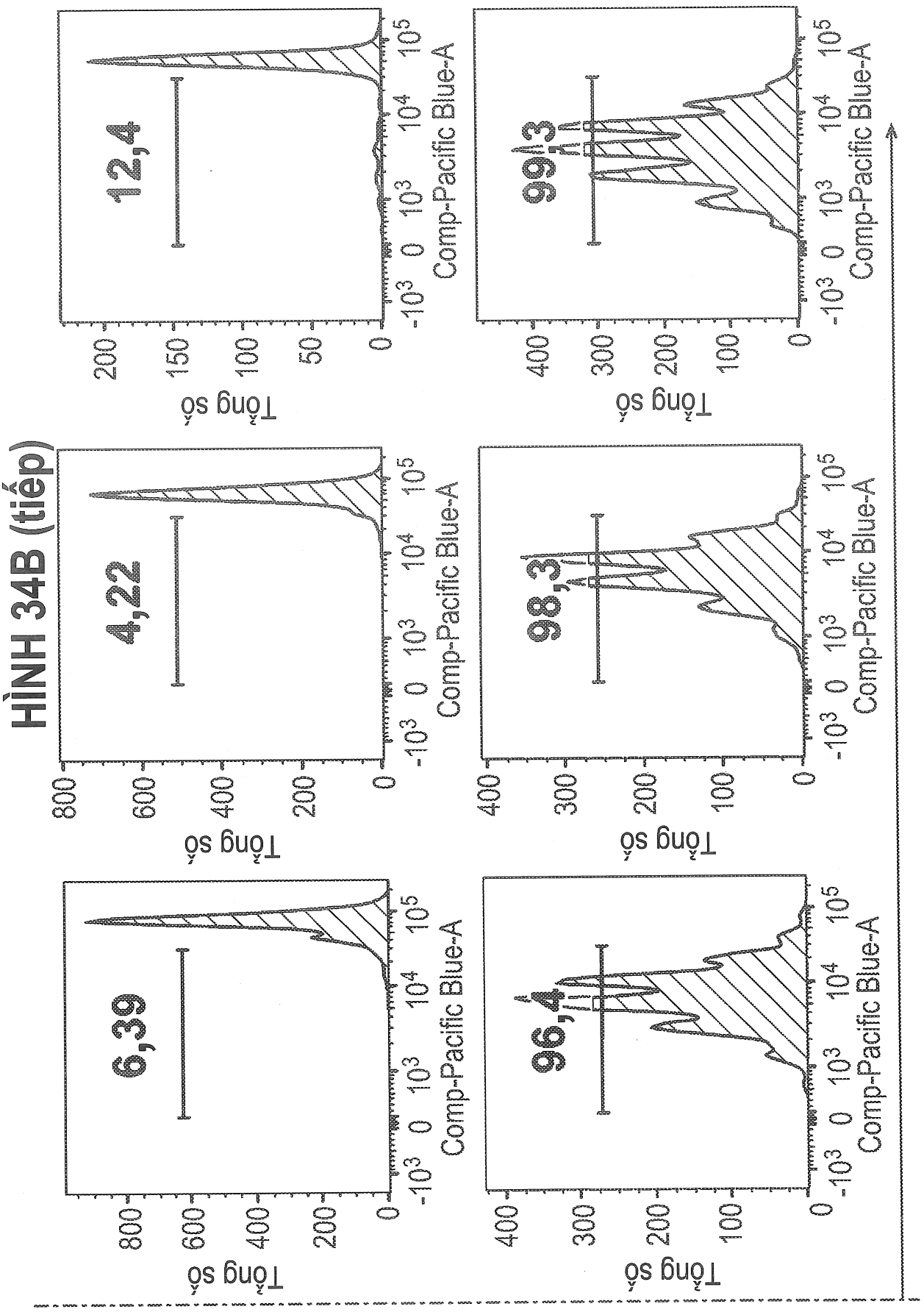
HÌNH 34A (tiếp)



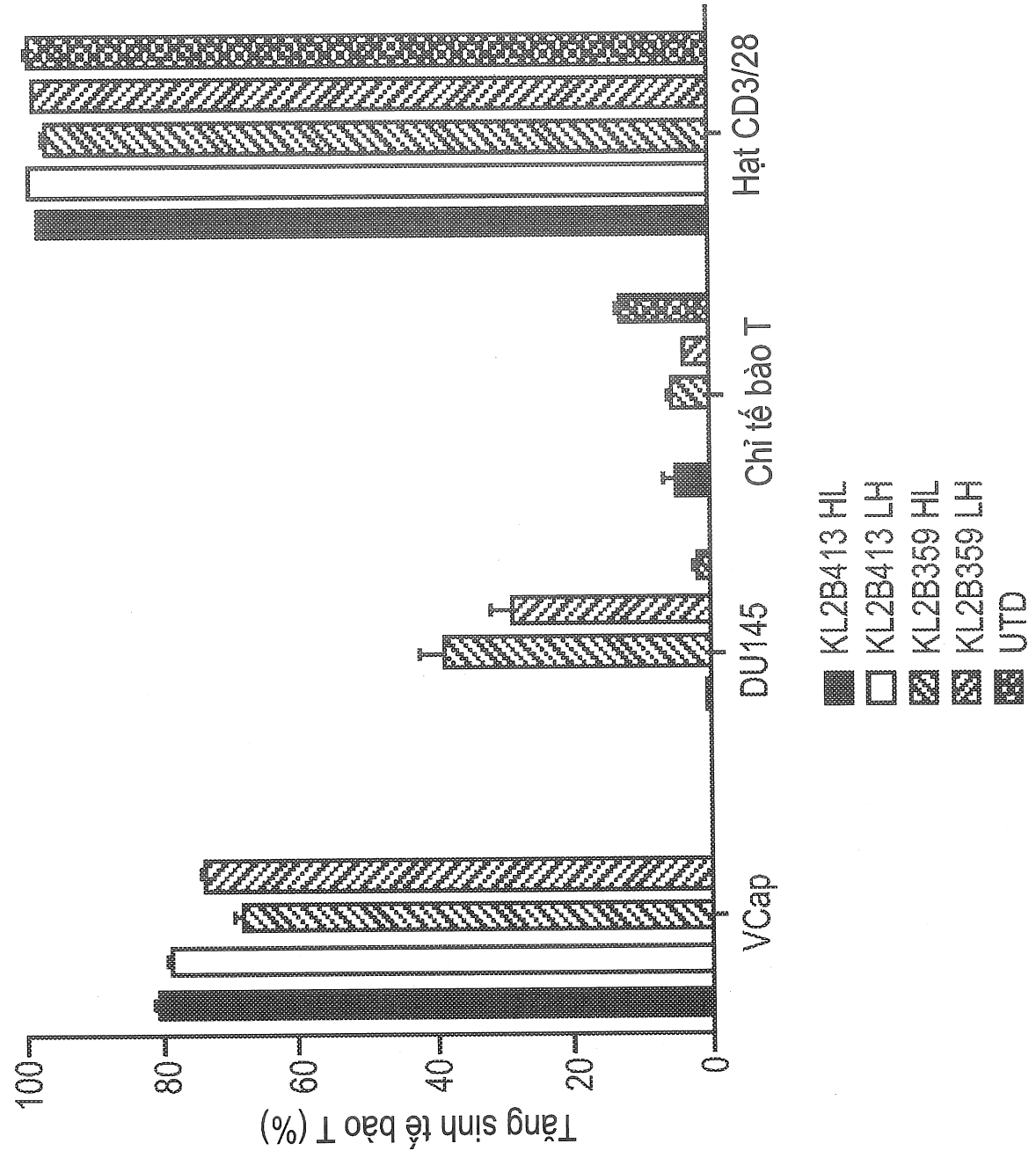

0,42
99,2
4,67
98,1
Tổng số
Comp-Pacific Blue-A
Chỉ tế bào T
+Hạt CD3/28
CTV

HÌNH 34B

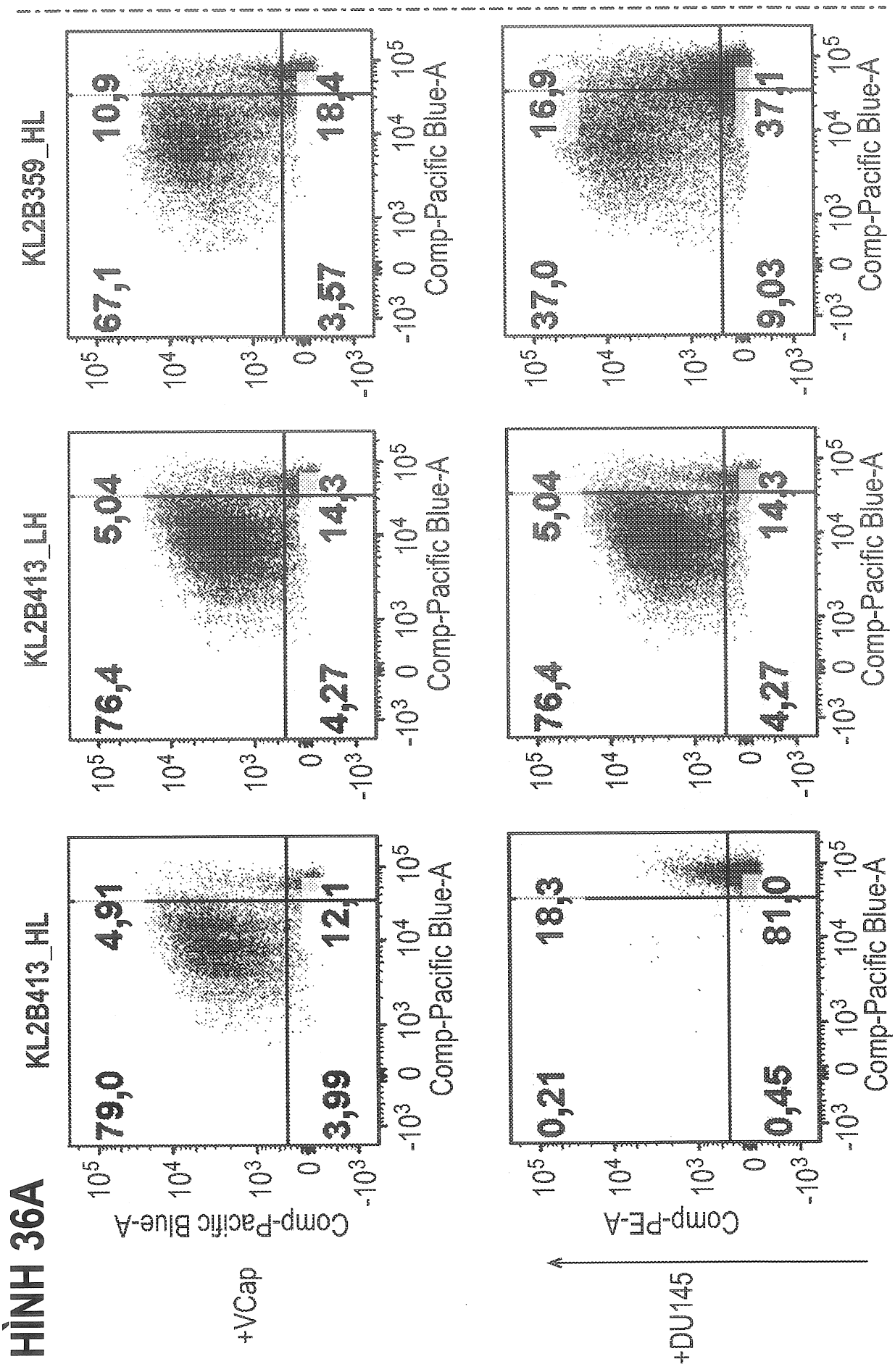
HÌNH 34B (tiếp)



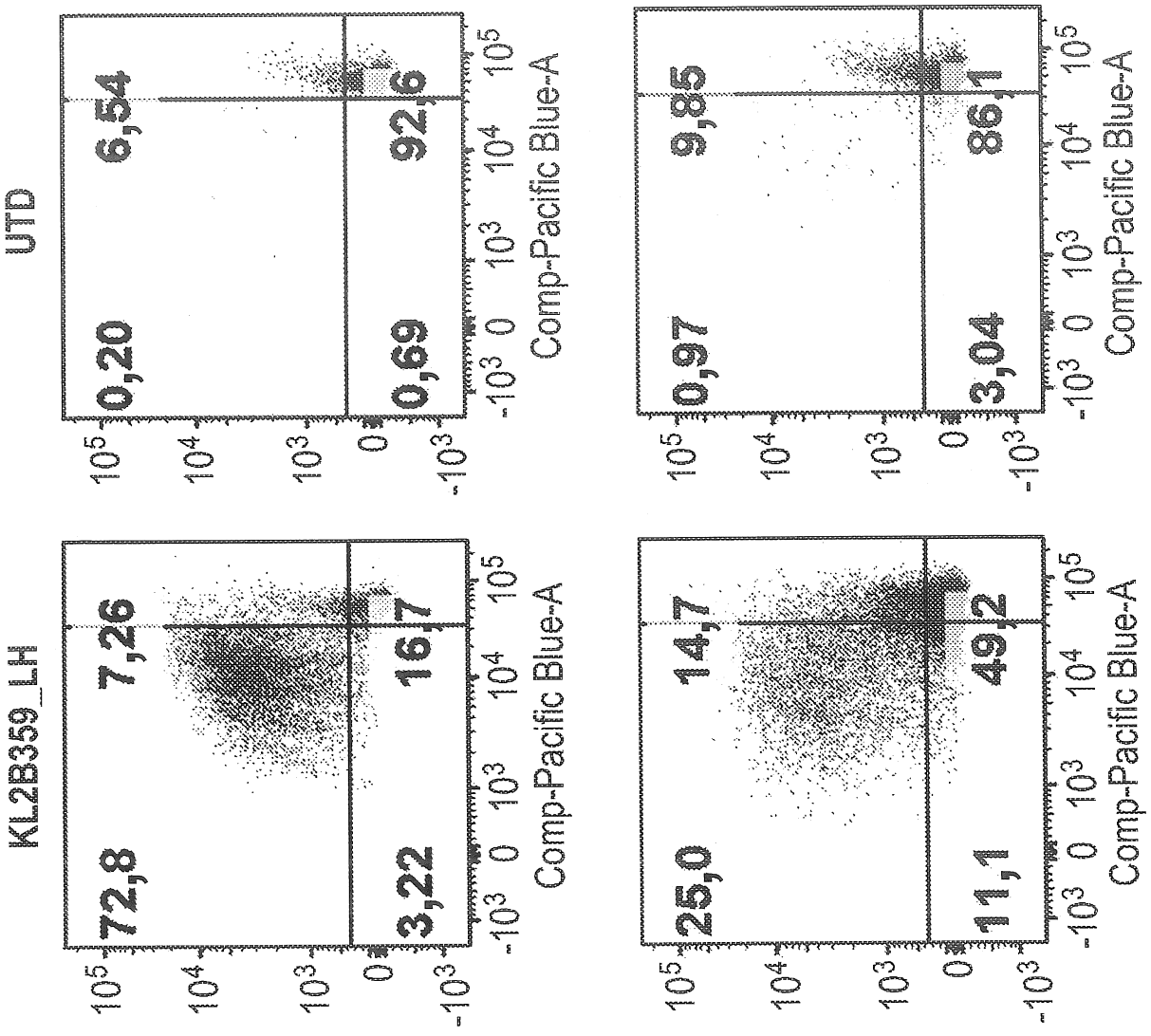
HÌNH 35


Tăng sinh tế bào T (%)
100
80
60
40
20
0
VCap
DU145
Chỉ tế bào T
Hạt CD3/28
KL2B413 HL
KL2B413 LH
KL2B359 HL
KL2B359 LH
UTD

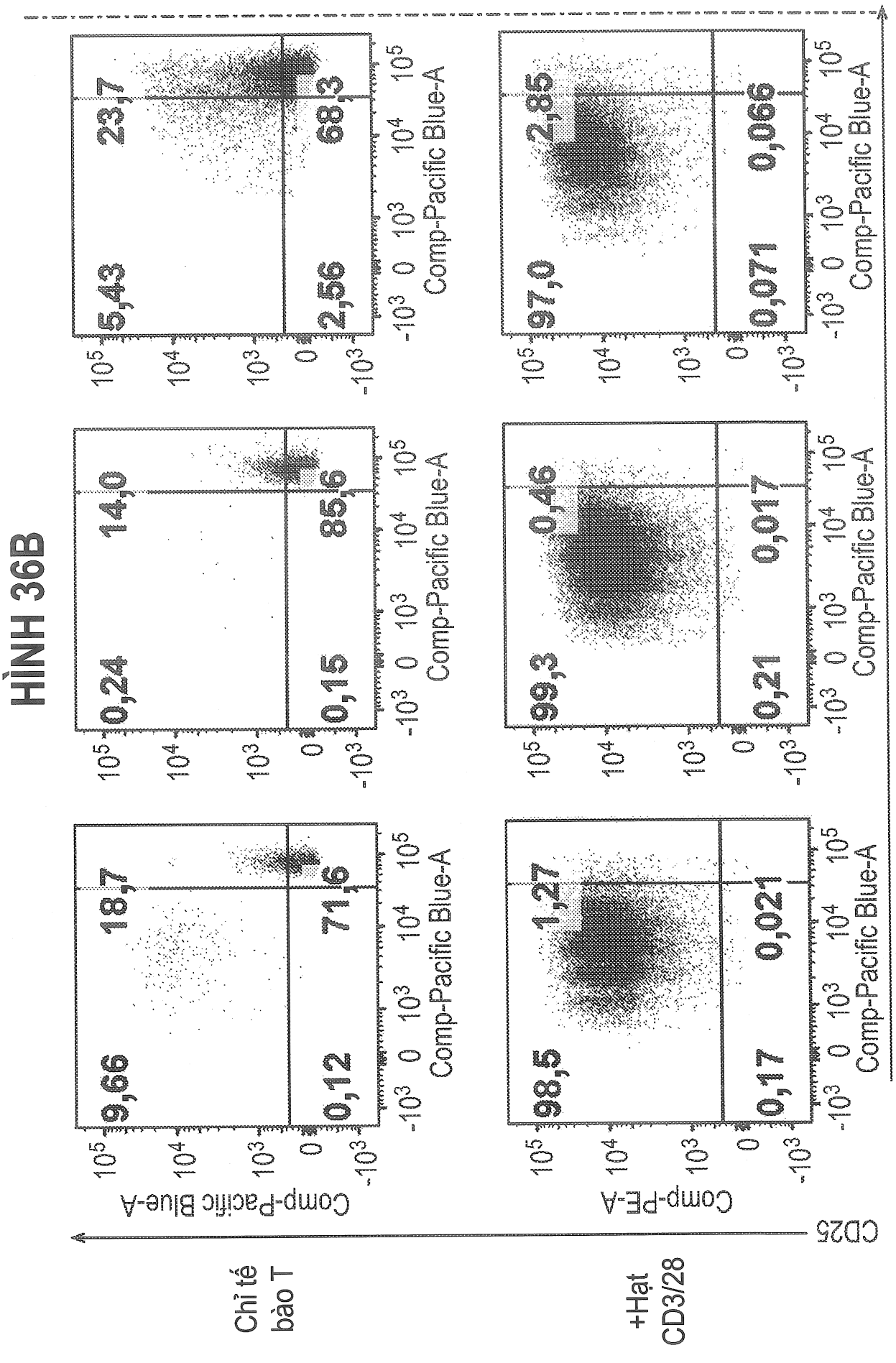
HÌNH 36A


KL2B413_HL
KL2B413_LH
KL2B359_HL
+VCap
+DU145
Comp-Pacific Blue-A
Comp-PE-A
79,0
4,91
3,99
12,1
76,4
5,04
4,27
14,3
67,1
10,9
3,57
18,4
0,21
18,3
0,45
81,0
37,0
16,9
9,03
37,1

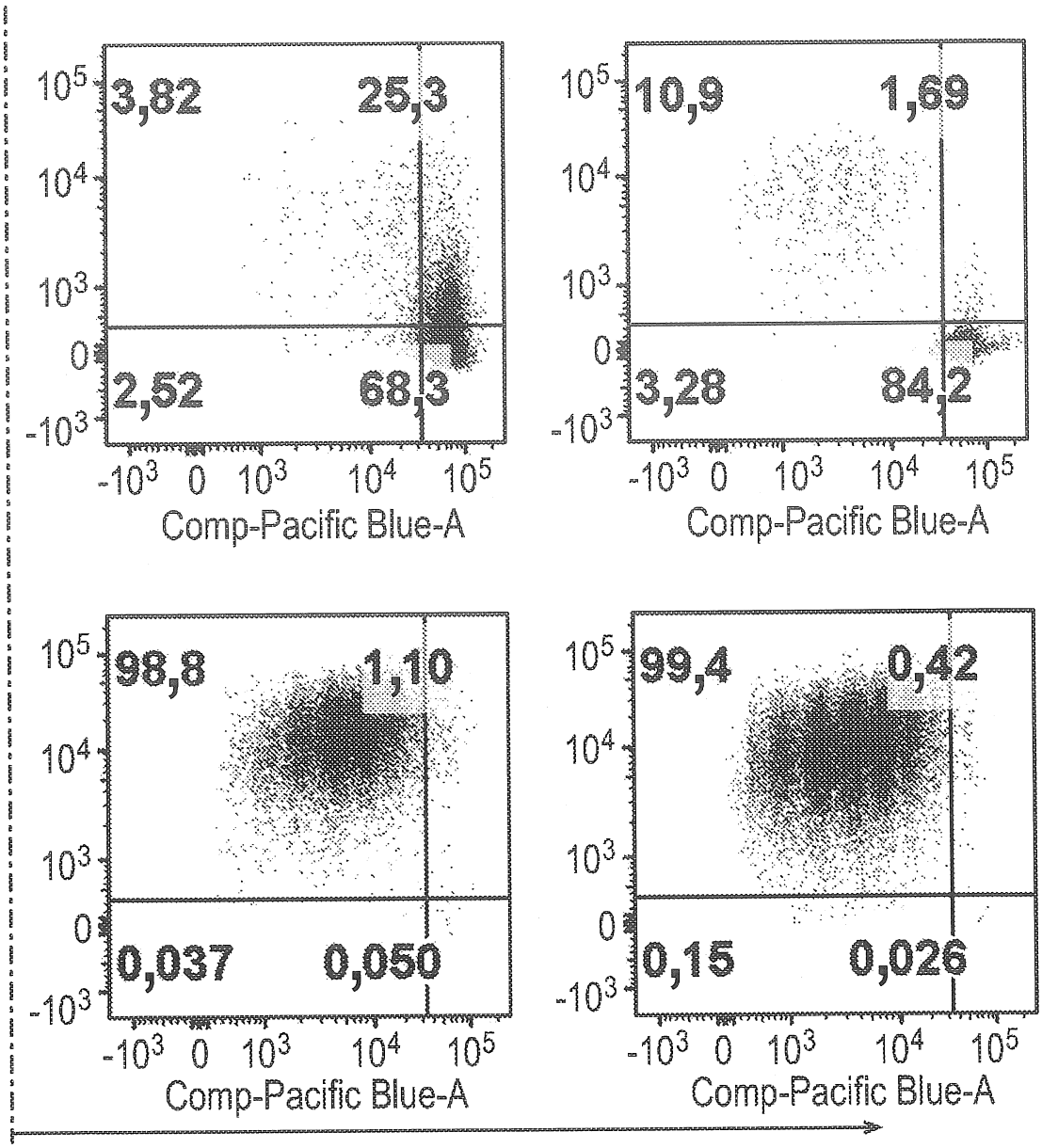
HÌNH 36A (tiếp)



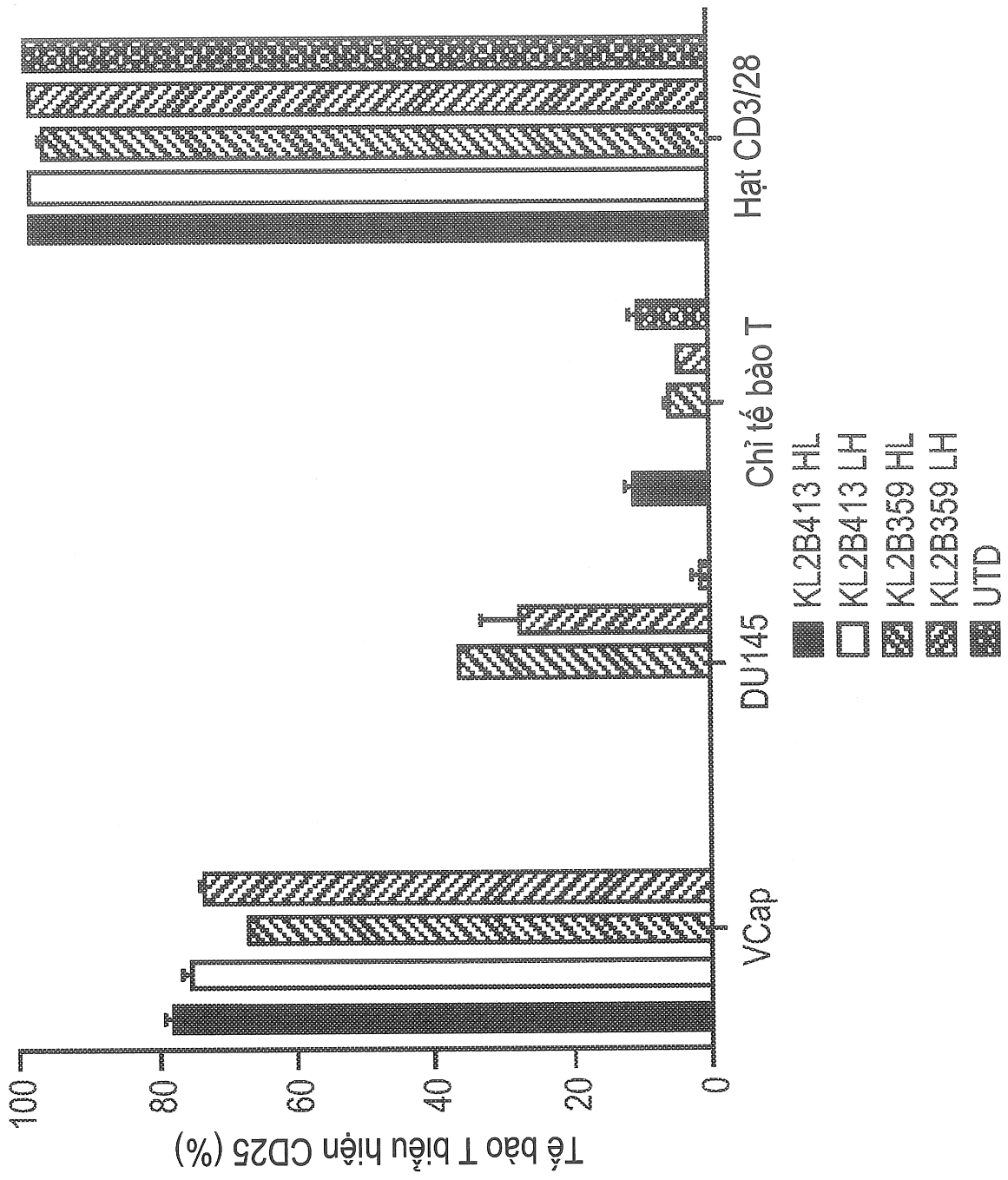
HÌNH 36B


Chỉ tế bào T
+Hạt CD3/28
CD25
Comp-Pacific Blue-A
Comp-PE-A
9,66
18,7
0,12
71,6
0,24
14,0
0,15
85,6
5,43
23,7
2,56
68,3
98,5
1,27
0,17
0,021
99,3
0,46
0,21
0,017
97,0
2,85
0,071
0,066

HÌNH 36B (tiếp)



HÌNH 37


Tế bào T biểu hiện CD25 (%)
100
80
60
40
20
0
VCap
DU145
Chỉ tế bào T
Hạt CD3/28
KL2B413 HL
KL2B413 LH
KL2B359 HL
KL2B359 LH
UTD

HÌNH 38A

Trình tự KL2B494 (Chuỗi nặng)

QVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYAMSWVRQA PGKGLEWVST
IGGSGGSTYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKPH
IVMVTALLYD GMDVWGQGTM VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KSTSGGTAAL
GCLVKDYFPE PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSS
LGTQTYICNV NHKPSNTKVD KKVEPKSCDK THTCPPCPAP EAAGGPSVFL
FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVSVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR
EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ
PREPQVYTLP PSREEMTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK
TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS
LSPGK

Trình tự KL2B494 (Chuỗi nhẹ)

SSELTQPPSV SVAPGQTARI TCGGNNIGSK SVHWYQQKPG QAPVLVVYDD
SDRPSGIPER FSGSNSGNTA TLTISRVEAG DEADYYCQVW DSSSDHVVFG
GGTKLTVLGQ PKAAPSVTLF PPSSEELQAN KATLVCLISD FYPGAVTVAW
KADSSPVKAG VETTTPSKQS NNKYAASSYL SLTPEQWKSH RSYSCQVTHE
GSTVEKTVAP TECS

HÌNH 38B

Trình tự KL2B467 (Chuỗi nặng)

QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS SYGMHWVRQA PGKGLEWVAF
ISYDGSNKYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAHLP
YSGSYWAFDY WGQGTQVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ
TYICNVNHKP SNTKVDKKVE PKSCDKTHTC PPCPAPEAAG GPSVFLFPPK
PKDTLMISRT PEVTCVVVSV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY
NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP
QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP
VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG
K

Trình tự KL2B467 (Chuỗi nhẹ)

QSVLTQPPSV SVAPGQTASI TCGGDNIGSK SVHWYQQKPG QAPVLVVYDN
SDRPSGIPER FSGSNSGTTA TLTISRVEAG DEADYYCQVW DSSSDHPVVF
GGGTKVTVLG QPKAAPSVTL FPPSSEELQA NKATLVCLIS DFYPGAVTVA
WKADSSPVKA GVETTTPSKQ SNNKYAASSY LSLTPEQWKS HRSYSCQVTH
EGSTVEKTVA PTECS

HÌNH 38C

Trình tự hu11B6 (Chuỗi nặng)

QVQLQESGPG LVKPSDTLSL TCAVSGNSIT SDYAWNWIRQ PPGKGLEWIG
YISYSGSTTY NPSLKSRVTM SRDTSKNQFS LKLSSVTAVD TAVYYCATGY
YYGSGFWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF
PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTQTYIC
NVNHKPSNTK VDKKVEPKSC DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT
LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY
RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT
LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS
DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK

Trình tự hu11B6 (Chuỗi nhẹ)

DIVLTQSPDS LAVSLGERAT INCKASESVE YFGTSLMHWY QQKPGQPPKL
LIYAASNRES GVPDRFSGSG SGTDFTLTIS SLQAEDVAVY YCQQTRKVPY
TFGQGTKLEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV
QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLSKADY EKHKVYACEV
THQGLSSPVT KSFNRGEC

HÌNH 38D

Trình tự KL2B413 (Chuỗi nặng)

EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYWMTWVRQP PGKGLEWVAN
IKQDGSERYF VDSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TAVYYCARDQ
NWDILTGHYG MDVWGQGTTV TVSSASTKGP SVFPLAPCSR STSESTAALG
CLVKDYFPEP VTVSWNSGAL TSGVHTFPAV LQSSGLYSLS SVVTVPSSSL
GTKTYTCNVD HKPSNTKVDK RVESKYGPPC PPCPAPEAAG GPSVFLFPPK
PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SQEDPEVQFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQF
NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK GLPSSIEKTI SKAKGQPREP
QVYTLPPSQE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP
VLDSDGSFFL YSRLTVDKSR WQEGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSLG
K

Trình tự KL2B413 (Chuỗi nhẹ)

EIVLTQSPSF LSASVGDRVT ITCRASQGIS SYLSWYQQKP GKAPKLLIYA
TSTLQSGVPS RFSGSGSGTE FTLTISSLQP EDFATYYCQQ LNSYPRTFGQ
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEC

HÌNH 38E

Trình tự Fab KL2B30 của KLCB80 đặc hiệu đôi (Chuỗi nặng)

QVQLQESGPG LVKPSETLSL TCTVSGGSIS SYYWSWIRQP PGKGLEWIGY
IYYSGSTNYN PSLKSRVTIS VDTSKNQFSL KLSSVTAADT AVYYCAGTWH
FGVVTPNFYY GMDVWGQGTT VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KSTSGGTAAL
GCLVKDYFPE PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSS
LGTQTYICNV NHKPSNTKVD KKVEPKSCDK THTCPPCPAP EAAGGPSVFL
FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVSVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR
EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ
PREPQVYVLP PSREEMTKNQ VSLLCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYL
TWPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS
LSPG

Trình tự Fab KL2B30 của KLCB80 đặc hiệu đôi (Chuỗi nhẹ)

DIQMTQSPSF LSASVGDRVT ITCRASQGIS SYLAWYQQKP GKAPKFLIYA
ASTLQSGVPS RFSGSGSGTE FTLTISSLQP EDFATYYCQQ LNSYPLTFGG
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEC

HÌNH 38F

Trình tự Fab KL2B353 của KLCB113 đặc hiệu đôi (Chuỗi nặng)

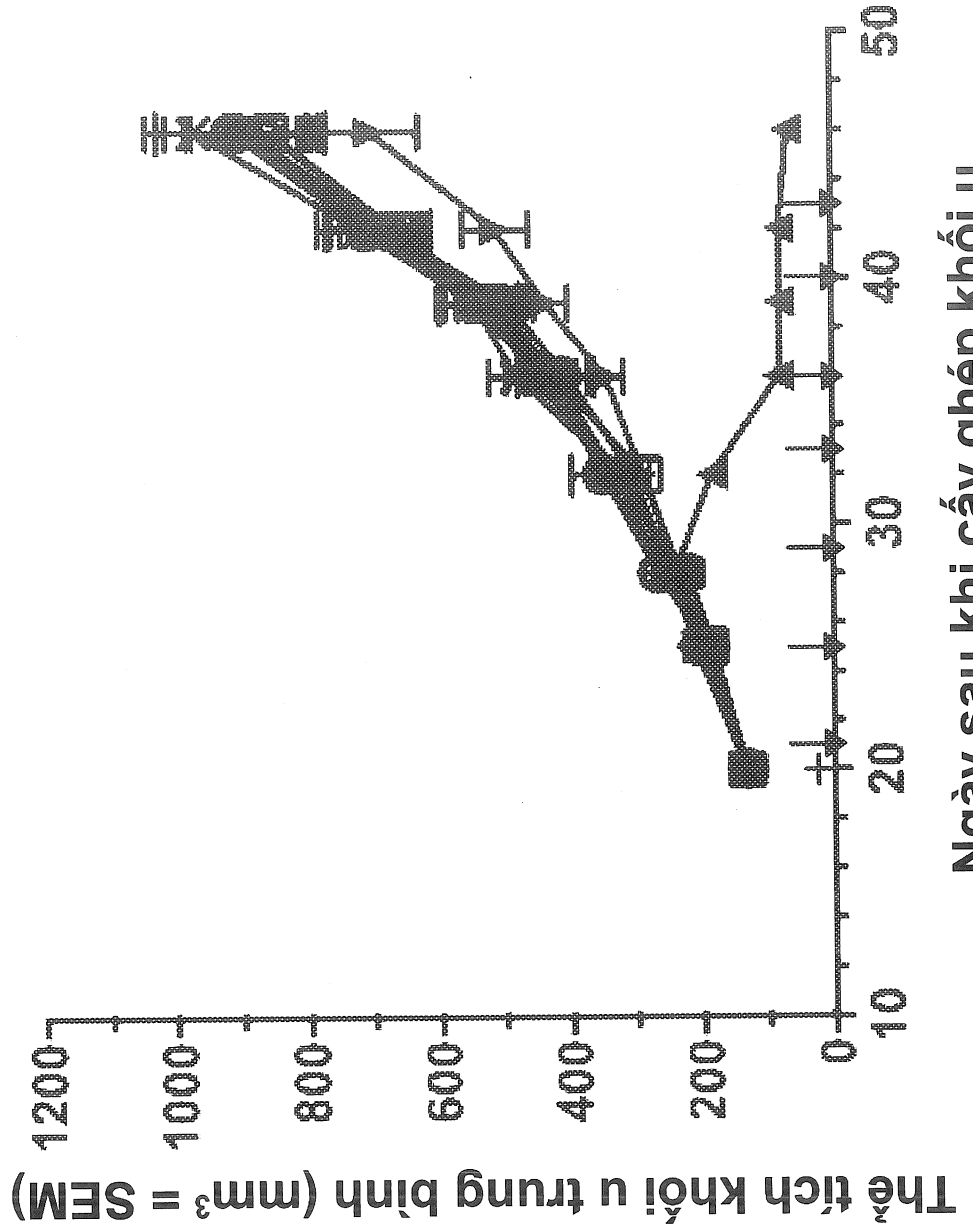
EVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCVASGFTFS SYDIHWVRQA PGKGLEWVAI
ISYDGSKKDY TDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMDSLRVED SAVYSCARES
GMSHVYYYGM DVWGQGTMVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC
LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG
TQTYICNVNH KPSNTKVDKK VEPKSCDKTH TCPPCPAPEA AGGPSVFLFP
PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV SVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE
QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR
EPQVYVLPPS REEMTKNQVS LLCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYLTW
PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS
PG

Trình tự Fab KL2B353 của KLCB113 đặc hiệu đôi (Chuỗi nhẹ)

DIVMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQDIS NYLAWYQQKP GKVPKFLIYA
ASTLHSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDVATYYCQK YNSAPYTFGQ
GTRLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEC

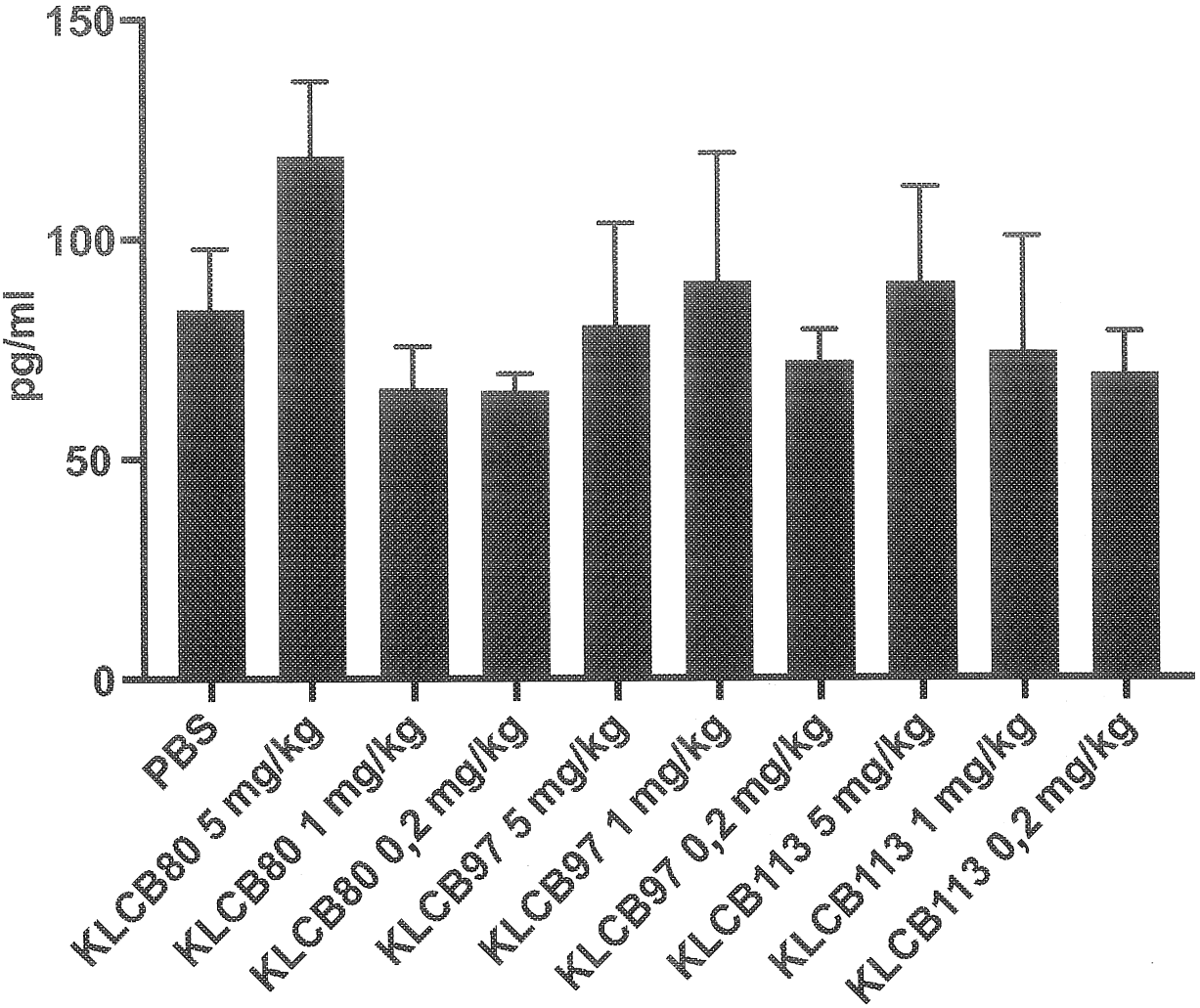
HÌNH 39A

Chỉ số dự báo KLK2Xcd3 trong VCaP

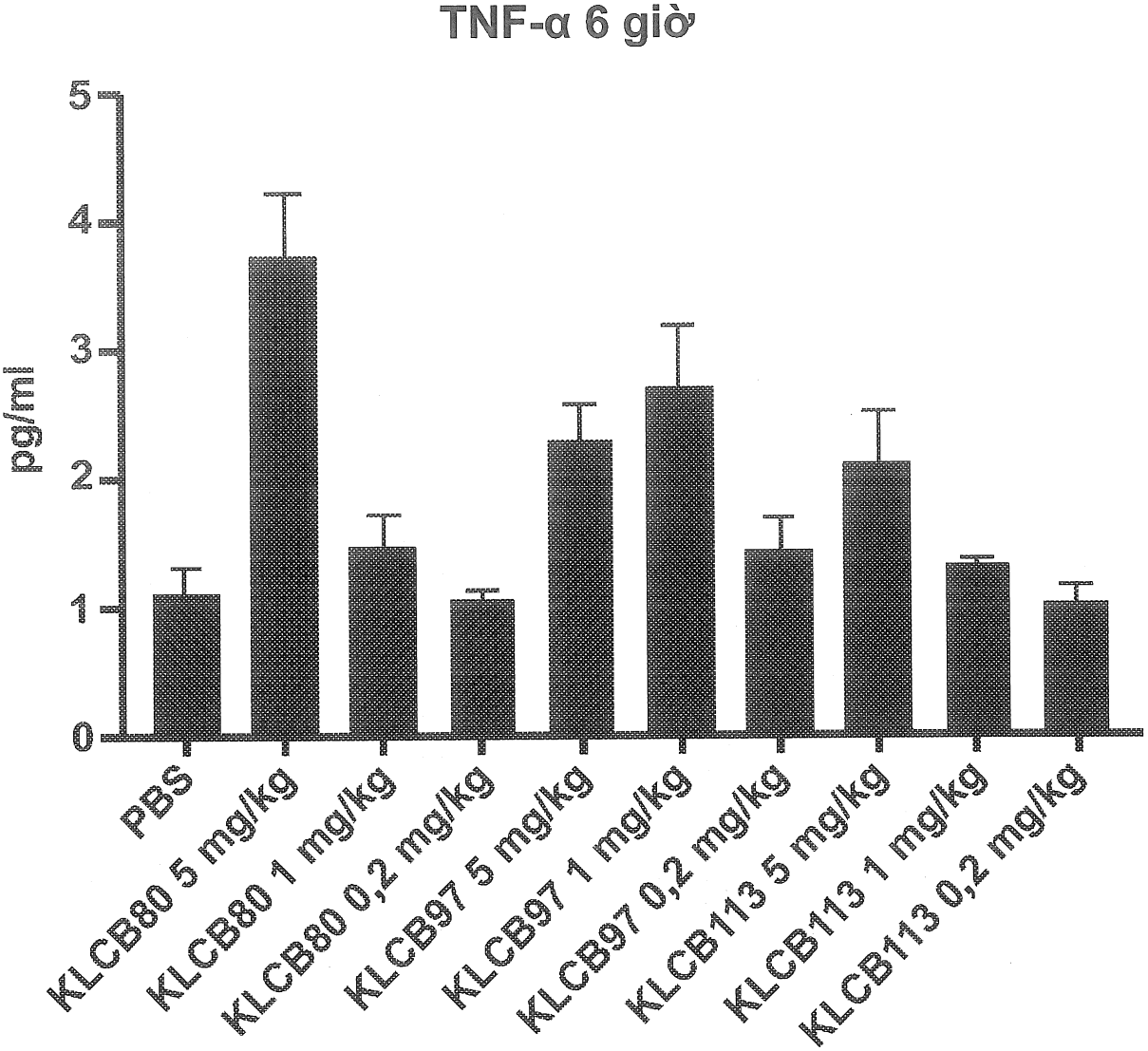


HÌNH 39B

IFN-γ 6 giờ



HÌNH 39B (tiếp)



DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> JANSSEN BIOTECH, INC.

<120> KHÁNG THỂ KHÁNG hK2/KHÁNG CD3 ĐƯỢC PHÂN LẬP, CHẾ PHẨM DƯỢC BAO GỒM KHÁNG THỂ, VÀ PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT KHÁNG THỂ

<130> JBI6125USNP1

<140>
<141>

<150> 63/030,445
<151> 27/05/2020

<150> 62/910,650
<151> 04/10/2019

<150> 62/878,964
<151> 26/07/2019

<160> 471

<170> Phiên bản sáng chế 3.5

<210> 1
<211> 111
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 1

Asp	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Asp	Ser	Leu	Ala	Val	Ser	Leu	Gly
1				5				10						15	
Glu	Arg	Ala	Thr	Ile	Asn	Cys	Lys	Ala	Ser	Glu	Ser	Val	Glu	Tyr	Phe
			20					25					30		
Gly	Thr	Ser	Leu	Met	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro
		35					40					45			
Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ala	Ala	Ser	Asn	Arg	Glu	Ser	Gly	Val	Pro	Asp
	50					55					60				
Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Gln
65					70					75					80
Ser	Val	Gln	Ala	Glu	Asp	Val	Ser	Val	Tyr	Phe	Cys	Gln	Gln	Thr	Arg
				85					90					95	
Lys	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	
			100					105					110		

<210> 2
<211> 111
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg
85 90 95

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 3
<211> 111
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg
85 90 95

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 4
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

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

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

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

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 5
<211> 117
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn 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 Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

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

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 6
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

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

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

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

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

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 7
<211> 20
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 7
Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser
1 5 10 15

Thr Gly Gly Ser
20

<210> 8
<211> 248
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

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

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

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

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Gln Ser Val Gln Ala Glu Asp Val
210 215 220

Ser Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 9
<211> 248
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

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

```
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile Thr Ser Asp
            20                  25                  30

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

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

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

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

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
        115                 120                 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
    130                 135                 140

Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
145                 150                 155                 160

Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
                165                 170                 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
            180                 185                 190

Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
        195                 200                 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val
    210                 215                 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225                 230                 235                 240

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
                245
```

<210> 10
<211> 248
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

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

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

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

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

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser

195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val
210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 11
<211> 248
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 11
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Asp
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

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

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

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

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val
210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 12
<211> 248
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 12
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ser Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg
85 90 95

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 13
<211> 248
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 13
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

```
Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
    50                  55                  60

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

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg
                85                  90                  95

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
            100                 105                 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
        115                 120                 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
    130                 135                 140

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
145                 150                 155                 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
            180                 185                 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
        195                 200                 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val
    210                 215                 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225                 230                 235                 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
                245

<210> 14
<211> 248
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
```

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 14

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg
85 90 95

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln

225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 15
<211> 248
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg
85 90 95

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 16
<211> 248
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 16
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg
85 90 95

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 17
<211> 248
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 17
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ser Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg
85 90 95

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 18
<211> 248
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 18
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Asp
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn 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 Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

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

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val
210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 19

<211> 248
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 19

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

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Gln Ser Val Gln Ala Glu Asp Val
210 215 220

Ser Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 20
<211> 248
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 20
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Asp
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn 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 Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

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

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val
210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 21
<211> 248
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 21
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ser Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg
85 90 95

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Val Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 22
<211> 248
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 22
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp

50 55 60

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

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg
85 90 95

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Val Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 23
<211> 248
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 23

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
            20                  25                  30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
        35                  40                  45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
    50                  55                  60

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

Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg
                85                  90                  95

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
            100                 105                 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
        115                 120                 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
    130                 135                 140

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
145                 150                 155                 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
            180                 185                 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
        195                 200                 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Val Asp Thr Ala Val
    210                 215                 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225                 230                 235                 240
```

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 24
<211> 19
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 24
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala

<210> 25
<211> 45
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 25
Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala
1 5 10 15

Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly
20 25 30

Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp
35 40 45

<210> 26
<211> 24
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 26
Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu
1 5 10 15

Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
20

<210> 27

<211> 42
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 27
Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
1 5 10 15

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
20 25 30

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
35 40

<210> 28
<211> 112
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 28
Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly
1 5 10 15

Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
20 25 30

Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
35 40 45

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
50 55 60

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
65 70 75 80

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

Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
100 105 110

<210> 29
<211> 267
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 29

```
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1               5                  10                  15

Ile Gln Ala Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
            20                  25                  30

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
        35                  40                  45

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
    50                  55                  60

Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
65                  70                  75                  80

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
                85                  90                  95

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

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
        115                 120                 125

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser
    130                 135                 140

Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu
145                 150                 155                 160

Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr
                165                 170                 175

Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu
            180                 185                 190

Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
        195                 200                 205

Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
    210                 215                 220

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Gln Ser Val Gln Ala
225                 230                 235                 240
```

Glu Asp Val Ser Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr
245 250 255

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
260 265

<210> 30
<211> 267
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 30
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
35 40 45

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
50 55 60

Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
65 70 75 80

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
85 90 95

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

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser
130 135 140

Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr
165 170 175

Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu
180 185 190

Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
195 200 205

Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
210 215 220

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala
225 230 235 240

Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr
245 250 255

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
260 265

<210> 31
<211> 267
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 31
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
35 40 45

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
50 55 60

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
65 70 75 80

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
85 90 95

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

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser
130 135 140

Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr
165 170 175

Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu
180 185 190

Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
195 200 205

Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
210 215 220

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
225 230 235 240

Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr
245 250 255

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
260 265

<210> 32
<211> 267
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 32
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile

35 40 45

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
50 55 60

Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
65 70 75 80

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
85 90 95

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

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser
130 135 140

Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr
165 170 175

Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu
180 185 190

Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
195 200 205

Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
210 215 220

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
225 230 235 240

Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr
245 250 255

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
260 265

<210> 33

<211> 267
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 33

Met	Ala	Trp	Val	Trp	Thr	Leu	Leu	Phe	Leu	Met	Ala	Ala	Ala	Gln	Ser
1				5				10						15	

Ile	Gln	Ala	Asp	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Asp	Ser	Leu	Ala	Val
			20					25					30		

Ser	Leu	Gly	Glu	Arg	Ala	Thr	Ile	Asn	Cys	Lys	Ala	Ser	Glu	Ser	Val
		35					40					45			

Glu	Tyr	Phe	Gly	Thr	Ser	Leu	Met	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly
	50					55					60				

Gln	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ala	Ala	Ser	Asn	Arg	Glu	Ser	Gly
65					70					75					80

Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu
				85					90					95	

Thr	Ile	Gln	Ser	Val	Gln	Ala	Glu	Asp	Val	Ser	Val	Tyr	Phe	Cys	Gln
			100					105					110		

Gln	Thr	Arg	Lys	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu
		115					120					125			

Ile	Lys	Gly	Gly	Ser	Glu	Gly	Lys	Ser	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Glu	Ser
	130					135					140				

Lys	Ser	Thr	Gly	Gly	Ser	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly
145					150					155					160

Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Asp	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Ala	Val	Ser	Gly
				165					170					175	

Asn	Ser	Ile	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ala	Trp	Asn	Trp	Ile	Arg	Gln	Phe	Pro
			180					185					190		

Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Tyr	Ile	Ser	Tyr	Ser	Gly	Ser	Thr
		195					200					205			

```
Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr
    210                 215                 220

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp
225                 230                 235                 240

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe
                245                 250                 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
            260                 265
```

<210> 34
<211> 267
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 34

```
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1               5                   10                  15

Ile Gln Ala Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val
            20                  25                  30

Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val
        35                  40                  45

Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
    50                  55                  60

Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly
65                  70                  75                  80

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
                85                  90                  95

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
            100                 105                 110

Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
        115                 120                 125

Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser
    130                 135                 140
```

Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly
145 150 155 160

Leu Val Lys Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly
165 170 175

Asn Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro
180 185 190

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr
195 200 205

Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr
210 215 220

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp
225 230 235 240

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe
245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
260 265

<210> 35
<211> 267
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 35
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val
20 25 30

Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val
35 40 45

Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
50 55 60

Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly
65 70 75 80

```
Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
                85                  90                  95

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
            100                 105                 110

Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
        115                 120                 125

Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly
145                 150                 155                 160

Leu Val Lys Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly
                165                 170                 175

Asn Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro
            180                 185                 190

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr
        195                 200                 205

Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr
    210                 215                 220

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp
225                 230                 235                 240

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe
                245                 250                 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
            260                 265
```

<210> 36
<211> 267
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 36
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser

1 5 10 15

Ile Gln Ala Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val
20 25 30

Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val
35 40 45

Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
50 55 60

Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly
65 70 75 80

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
85 90 95

Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
100 105 110

Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
115 120 125

Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser
130 135 140

Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly
145 150 155 160

Leu Val Lys Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly
165 170 175

Asn Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro
180 185 190

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr
195 200 205

Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr
210 215 220

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp
225 230 235 240

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe

245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
260 265

<210> 37
<211> 267
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 37
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val
20 25 30

Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val
35 40 45

Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
50 55 60

Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly
65 70 75 80

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
85 90 95

Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
100 105 110

Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
115 120 125

Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser
130 135 140

Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly
145 150 155 160

Leu Val Lys Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly
165 170 175

```
Asn Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro
            180                 185                 190

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr
        195                 200                 205

Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr
    210                 215                 220

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp
225                 230                 235                 240

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe
                245                 250                 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
            260                 265
```

<210> 38
<211> 267
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 38

```
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1               5                   10                  15

Ile Gln Ala Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val
            20                  25                  30

Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val
        35                  40                  45

Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
    50                  55                  60

Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly
65                  70                  75                  80

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
                85                  90                  95

Thr Ile Gln Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ser Val Tyr Phe Cys Gln
            100                 105                 110
```

Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
115 120 125

Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser
130 135 140

Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly
145 150 155 160

Leu Val Lys Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly
165 170 175

Asn Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro
180 185 190

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr
195 200 205

Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr
210 215 220

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp
225 230 235 240

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe
245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
260 265

<210> 39
<211> 267
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 39
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
35 40 45

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
50 55 60

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
65 70 75 80

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
85 90 95

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Val Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser
130 135 140

Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr
165 170 175

Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu
180 185 190

Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
195 200 205

Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
210 215 220

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
225 230 235 240

Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr
245 250 255

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
260 265

<210> 40
<211> 267

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 40
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
35 40 45

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
50 55 60

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
65 70 75 80

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
85 90 95

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Val Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser
130 135 140

Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr
165 170 175

Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu
180 185 190

Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
195 200 205

Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly

210 215 220

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Gln Ser Val Gln Ala
225 230 235 240

Glu Asp Val Ser Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr
245 250 255

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
260 265

<210> 41
<211> 267
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 41
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
35 40 45

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
50 55 60

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
65 70 75 80

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
85 90 95

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Val Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser
130 135 140

Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr
165 170 175

Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu
180 185 190

Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
195 200 205

Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
210 215 220

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala
225 230 235 240

Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr
245 250 255

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
260 265

<210> 42
<211> 267
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 42
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val
20 25 30

Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val
35 40 45

Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
50 55 60

Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly
65 70 75 80

```
Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
                85                  90                  95

Thr Ile Gln Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ser Val Tyr Phe Cys Gln
            100                 105                 110

Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
        115                 120                 125

Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly
145                 150                 155                 160

Leu Val Lys Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly
                165                 170                 175

Asn Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro
            180                 185                 190

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr
        195                 200                 205

Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Arg Asp Thr
    210                 215                 220

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

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe
                245                 250                 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
            260                 265
```

<210> 43
<211> 267
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 43

```
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1               5                   10                  15
```

```
Ile Gln Ala Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val
            20                  25                  30

Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val
        35                  40                  45

Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
    50                  55                  60

Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly
65                  70                  75                  80

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
                85                  90                  95

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
            100                 105                 110

Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
        115                 120                 125

Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly
145                 150                 155                 160

Leu Val Lys Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly
                165                 170                 175

Asn Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro
            180                 185                 190

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr
        195                 200                 205

Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Arg Asp Thr
    210                 215                 220

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

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe
                245                 250                 255
```

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
260 265

<210> 44
<211> 267
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 44
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val
20 25 30

Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val
35 40 45

Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
50 55 60

Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly
65 70 75 80

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
85 90 95

Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
100 105 110

Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
115 120 125

Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser
130 135 140

Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly
145 150 155 160

Leu Val Lys Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly
165 170 175

Asn Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro

180 185 190

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr
195 200 205

Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Arg Asp Thr
210 215 220

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

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe
245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
260 265

<210> 45
<211> 154
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 45
Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
1 5 10 15

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
20 25 30

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
35 40 45

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
50 55 60

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
65 70 75 80

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
85 90 95

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
100 105 110

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
115 120 125

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
130 135 140

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
145 150

<210> 46
<211> 471
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 46
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Asp
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

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

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

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

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

```
Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
                165                 170                 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
            180                 185                 190

Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
        195                 200                 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Gln Ser Val Gln Ala Glu Asp Val
    210                 215                 220

Ser Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225                 230                 235                 240

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
                245                 250                 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
            260                 265                 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
        275                 280                 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
    290                 295                 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305                 310                 315                 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
                325                 330                 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
            340                 345                 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
        355                 360                 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
    370                 375                 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385                 390                 395                 400
```

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 47
<211> 471
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 47
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Asp
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

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

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

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

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

```
Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
    130                 135                 140

Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
145                 150                 155                 160

Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
                165                 170                 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
            180                 185                 190

Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
        195                 200                 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val
    210                 215                 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225                 230                 235                 240

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
                245                 250                 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
            260                 265                 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
        275                 280                 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
    290                 295                 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305                 310                 315                 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
                325                 330                 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
            340                 345                 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
        355                 360                 365
```

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 48
<211> 471
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 48
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Asp
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

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

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

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

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

85 90 95

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val
210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
245 250 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val

325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 49
<211> 471
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 49
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Asp
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

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

```
Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

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

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

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
        115                 120                 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
    130                 135                 140

Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
145                 150                 155                 160

Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
                165                 170                 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
            180                 185                 190

Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
        195                 200                 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val
    210                 215                 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225                 230                 235                 240

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
                245                 250                 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
            260                 265                 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
        275                 280                 285
```

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 50
<211> 471
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 50
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ser Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg
85 90 95

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
245 250 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 51
<211> 471
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 51

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg
85 90 95

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val
210 215 220

```
Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225                 230                 235                 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
                245                 250                 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
            260                 265                 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
        275                 280                 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
    290                 295                 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305                 310                 315                 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
                325                 330                 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
            340                 345                 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
        355                 360                 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
    370                 375                 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385                 390                 395                 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
                405                 410                 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
            420                 425                 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
        435                 440                 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
    450                 455                 460
```

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 52
<211> 471
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 52
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg
85 90 95

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn

180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
245 250 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu

420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 53
<211> 471
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 53
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg
85 90 95

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

```
Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
145                 150                 155                 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
            180                 185                 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
        195                 200                 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val
    210                 215                 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225                 230                 235                 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
                245                 250                 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
            260                 265                 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
        275                 280                 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
    290                 295                 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305                 310                 315                 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
                325                 330                 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
            340                 345                 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
        355                 360                 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
    370                 375                 380
```

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 54
<211> 471
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 54
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg
85 90 95

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110

```
Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
        115                 120                 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
    130                 135                 140

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
145                 150                 155                 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175

Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
            180                 185                 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
        195                 200                 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val
    210                 215                 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225                 230                 235                 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
                245                 250                 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
            260                 265                 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
        275                 280                 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
    290                 295                 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305                 310                 315                 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
                325                 330                 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
            340                 345                 350
```

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 55
<211> 471
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 55
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

```
Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ser Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg
                85                  90                  95

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
            100                 105                 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
        115                 120                 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
    130                 135                 140

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
145                 150                 155                 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
            180                 185                 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
        195                 200                 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val
    210                 215                 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225                 230                 235                 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
                245                 250                 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
            260                 265                 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
        275                 280                 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
    290                 295                 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305                 310                 315                 320
```

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 56
<211> 471
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 56
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Asp
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn 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 Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

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

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val
210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
245 250 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu

275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 57
<211> 471
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 57

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn 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 Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

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

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

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
        115                 120                 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
    130                 135                 140

Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
145                 150                 155                 160

Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
                165                 170                 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
            180                 185                 190

Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
        195                 200                 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Gln Ser Val Gln Ala Glu Asp Val
    210                 215                 220

Ser Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225                 230                 235                 240
```

```
Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
                245                 250                 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
            260                 265                 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
        275                 280                 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
    290                 295                 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305                 310                 315                 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
                325                 330                 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
            340                 345                 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
        355                 360                 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
    370                 375                 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385                 390                 395                 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
                405                 410                 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
            420                 425                 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
        435                 440                 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
    450                 455                 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465                 470
```

<210> 58
<211> 471
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 58

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

```
Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val
    210                 215                 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225                 230                 235                 240

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
                245                 250                 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
            260                 265                 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
        275                 280                 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
    290                 295                 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305                 310                 315                 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
                325                 330                 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
            340                 345                 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
        355                 360                 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
    370                 375                 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385                 390                 395                 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
                405                 410                 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
            420                 425                 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
        435                 440                 445
```

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 59
<211> 471
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 59
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ser Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg
85 90 95

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
165 170 175

```
Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
            180                 185                 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
        195                 200                 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Val Asp Thr Ala Val
    210                 215                 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225                 230                 235                 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
                245                 250                 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
            260                 265                 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
        275                 280                 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
    290                 295                 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305                 310                 315                 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
                325                 330                 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
            340                 345                 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
        355                 360                 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
    370                 375                 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385                 390                 395                 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
                405                 410                 415
```

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 60
<211> 471
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 60
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg
85 90 95

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

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

130 135 140

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Val Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
245 250 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn

370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 61
<211> 471
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 61
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg
85 90 95

```
Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
            100                 105                 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
        115                 120                 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
    130                 135                 140

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
145                 150                 155                 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
            180                 185                 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
        195                 200                 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Val Asp Thr Ala Val
    210                 215                 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225                 230                 235                 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
                245                 250                 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
            260                 265                 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
        275                 280                 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
    290                 295                 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305                 310                 315                 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
                325                 330                 335
```

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 62
<211> 261
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 62
Met Trp Asp Leu Val Leu Ser Ile Ala Leu Ser Val Gly Cys Thr Gly
1 5 10 15

Ala Val Pro Leu Ile Gln Ser Arg Ile Val Gly Gly Trp Glu Cys Glu
20 25 30

Lys His Ser Gln Pro Trp Gln Val Ala Val Tyr Ser His Gly Trp Ala
35 40 45

His Cys Gly Gly Val Leu Val His Pro Gln Trp Val Leu Thr Ala Ala
50 55 60

His Cys Leu Lys Lys Asn Ser Gln Val Trp Leu Gly Arg His Asn Leu
65 70 75 80

```
Phe Glu Pro Glu Asp Thr Gly Gln Arg Val Pro Val Ser His Ser Phe
                85                  90                  95

Pro His Pro Leu Tyr Asn Met Ser Leu Leu Lys His Gln Ser Leu Arg
            100                 105                 110

Pro Asp Glu Asp Ser Ser His Asp Leu Met Leu Leu Arg Leu Ser Glu
        115                 120                 125

Pro Ala Lys Ile Thr Asp Val Val Lys Val Leu Gly Leu Pro Thr Gln
    130                 135                 140

Glu Pro Ala Leu Gly Thr Thr Cys Tyr Ala Ser Gly Trp Gly Ser Ile
145                 150                 155                 160

Glu Pro Glu Glu Phe Leu Arg Pro Arg Ser Leu Gln Cys Val Ser Leu
                165                 170                 175

His Leu Leu Ser Asn Asp Met Cys Ala Arg Ala Tyr Ser Glu Lys Val
            180                 185                 190

Thr Glu Phe Met Leu Cys Ala Gly Leu Trp Thr Gly Gly Lys Asp Thr
        195                 200                 205

Cys Gly Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Asn Gly Val Leu Gln
    210                 215                 220

Gly Ile Thr Ser Trp Gly Pro Glu Pro Cys Ala Leu Pro Glu Lys Pro
225                 230                 235                 240

Ala Val Tyr Thr Lys Val Val His Tyr Arg Lys Trp Ile Lys Asp Thr
                245                 250                 255

Ile Ala Ala Asn Pro
            260
```

<210> 63
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 63
Ser Asp Tyr Ala Trp Asn

1 5

<210> 64
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 64
Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Ser Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 65
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 65
Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 66
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 66
Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe
1 5

<210> 67
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 67
Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His
1 5 10 15

<210> 68
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 68
Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His
1 5 10 15

<210> 69
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 69
Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser
1 5

<210> 70
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 70
Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser
1 5

<210> 71
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 71
Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr
1 5

<210> 72
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 72
Gly Asn Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn
1 5 10

<210> 73
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 73
Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr
1 5

<210> 74
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> D hoặc E

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> D hoặc A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> S hoặc T

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

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> V hoặc L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> L hoặc P

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> I hoặc L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)

<223> N hoặc S

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

<220>
<221> MOD_RES
<222> (49)..(49)
<223> K hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (58)..(58)
<223> V hoặc R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (62)..(62)
<223> V hoặc I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (64)..(64)
<223> A hoặc D

<220>
<221> MOD_RES
<222> (80)..(80)
<223> Q hoặc S

<220>
<221> MOD_RES
<222> (82)..(82)
<223> L hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (83)..(83)
<223> Q hoặc E

<220>
<221> MOD_RES
<222> (85)..(85)
<223> P hoặc A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (88)..(88)
<223> F hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (89)..(89)
<223> A hoặc S

<220>
<221> MOD_RES
<222> (92)..(92)

<223> Y hoặc F

<220>
<221> MOD_RES
<222> (105)..(105)
<223> Q hoặc G

<220>
<221> MOD_RES
<222> (109)..(109)
<223> L hoặc V

<400> 74
Xaa Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Ser Xaa Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Xaa Xaa Cys Xaa Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Xaa Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Xaa Glu Ser Gly Xaa Pro Xaa
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Xaa
65 70 75 80

Ser Xaa Xaa Gln Xaa Glu Asp Xaa Xaa Val Tyr Xaa Cys Gln Gln Thr
85 90 95

Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Xaa Gly Thr Lys Xaa Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 75
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> D hoặc Q

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> A hoặc T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (41)..(41)
<223> P hoặc F

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

<220>
<221> MOD_RES
<222> (49)..(49)
<223> I hoặc M

<220>
<221> MOD_RES
<222> (70)..(70)
<223> I hoặc M

<220>
<221> MOD_RES
<222> (88)..(88)
<223> A hoặc P

<220>
<221> MOD_RES
<222> (89)..(89)
<223> V hoặc A

<400> 75

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Xaa Val Ser Gly Asn Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Xaa Pro Gly Lys Xaa Leu Glu Trp
35 40 45

Xaa Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

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

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 76
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 76
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 77
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 77
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 78
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 78
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 79
<211> 20
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 79
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser
20

<210> 80

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

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 80
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 81
<211> 20
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 81
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser
20

<210> 82
<211> 25
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 82
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
20 25

<210> 83
<211> 18
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 83
Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr
1 5 10 15

Lys Gly

<210> 84
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 84
Ile Arg Pro Arg Ala Ile Gly Gly Ser Lys Pro Arg Val Ala
1 5 10

<210> 85
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 85
Gly Lys Gly Gly Ser Gly Lys Gly Gly Ser Gly Lys Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 86
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 86
Gly Gly Lys Gly Ser Gly Gly Lys Gly Ser Gly Gly Lys Gly Ser
1 5 10 15

<210> 87
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 87
Gly Gly Gly Lys Ser Gly Gly Gly Lys Ser Gly Gly Gly Lys Ser
1 5 10 15

<210> 88
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 88
Gly Lys Gly Lys Ser Gly Lys Gly Lys Ser Gly Lys Gly Lys Ser
1 5 10 15

<210> 89
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 89
Gly Gly Gly Lys Ser Gly Gly Lys Gly Ser Gly Lys Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 90
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 90
Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

<210> 91
<211> 20
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 91
Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly
1 5 10 15

Lys Pro Gly Ser
20

<210> 92
<211> 20
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 92

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

Lys Gly Lys Ser
20

<210> 93
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 93
Ser Thr Ala Gly Asp Thr His Leu Gly Gly Glu Asp Phe Asp
1 5 10

<210> 94
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 94
Gly Glu Gly Gly Ser Gly Glu Gly Gly Ser Gly Glu Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 95
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 95
Gly Gly Glu Gly Ser Gly Gly Glu Gly Ser Gly Gly Glu Gly Ser
1 5 10 15

<210> 96
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 96
Gly Glu Gly Glu Ser Gly Glu Gly Glu Ser Gly Glu Gly Glu Ser
1 5 10 15

<210> 97
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 97
Gly Gly Gly Glu Ser Gly Gly Glu Gly Ser Gly Glu Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 98
<211> 20
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 98
Gly Glu Gly Glu Ser Gly Glu Gly Glu Ser Gly Glu Gly Glu Ser Gly
1 5 10 15

Glu Gly Glu Ser
20

<210> 99
<211> 18
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 99
Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr
1 5 10 15

Lys Gly

<210> 100
<211> 19
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 100
Pro Arg Gly Ala Ser Lys Ser Gly Ser Ala Ser Gln Thr Gly Ser Ala
1 5 10 15

Pro Gly Ser

<210> 101
<211> 19
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 101
Gly Thr Ala Ala Ala Gly Ala Gly Ala Ala Gly Gly Ala Ala Ala Gly
1 5 10 15

Ala Ala Gly

<210> 102
<211> 19
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 102
Gly Thr Ser Gly Ser Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly

<210> 103
<211> 20
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 103
Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly
1 5 10 15

Lys Pro Gly Ser
20

<210> 104
<211> 4
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 104
Gly Ser Gly Ser
1

<210> 105
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 105
Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro
1 5 10

<210> 106
<211> 20
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 106
Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro
1 5 10 15

Ala Pro Ala Pro
20

<210> 107
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 107
Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Ala
1 5 10 15

Lys Glu Ala Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Ala Lys Ala Ala Ala
20 25 30

<210> 108
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 108
Gly Thr Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
1 5 10 15

<210> 109
<211> 231
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 109
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Ser Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Tyr Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ala Leu Val
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
225 230

<210> 110
<211> 231
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 110
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Ser Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
130 135 140

```
Lys Asn Gln Val Ser Leu Leu Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145                 150                 155                 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
                165                 170                 175

Leu Thr Trp Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
            180                 185                 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
        195                 200                 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
    210                 215                 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
225                 230
```

<210> 111
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 111
Lys Val Thr Glu Phe
1   5

<210> 112
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 112
His Tyr Arg Lys Trp
1   5

<210> 113
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 113
Ser His Gly Trp Ala His
1   5

<210> 114
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 114
Arg His Asn Leu Phe Glu Pro Glu Asp Thr Gly Gln Arg Val Pro
1 5 10 15

<210> 115
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 115
Gly Trp Gly Ser Ile Glu Pro Glu Glu
1 5

<210> 116
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 116
Asn Asn Asn Ala Ala Trp Ser
1 5

<210> 117
<211> 18
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 117
Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Leu Tyr Asp Tyr Ala Val Ser Val
1 5 10 15

Lys Ser

<210> 118
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 118
Gly Tyr Ser Ser Ser Phe Asp Tyr
1 5

<210> 119

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

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 119
Thr Gly Thr Ser Ser Asn Ile Gly Thr Tyr Lys Phe Val Ser
1 5 10

<210> 120
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 120
Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 121
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 121
Val Ser Tyr Ala Gly Ser Gly Thr Leu Leu
1 5 10

<210> 122
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 122
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Arg Leu Val Arg Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Phe Asn Asn
20 25 30

Asn Ala Ala Trp Ser Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Leu Tyr Asp Tyr Ala

50 55 60

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

Gln Phe Thr Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Leu
85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Tyr Ser Ser Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 123
<211> 110
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 123
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asn Ile Gly Thr Tyr
20 25 30

Lys Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Asp Lys Ala Pro Lys Val
35 40 45

Leu Leu Tyr Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Gln Ala Asp Tyr His Cys Val Ser Tyr Ala Gly Ser
85 90 95

Gly Thr Leu Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 124
<211> 111
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 124
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 Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Arg Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

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

Pro Val Glu Glu Asp Asp Phe Ser Met Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg
85 90 95

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 125
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 125
Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Asn Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

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

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Ser Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 126
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 126
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10 15

<210> 127
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 127
Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10

<210> 128
<211> 62
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 128
Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Arg Cys
1 5 10 15

Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
20 25 30

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Glu
35 40 45

Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
50 55 60

<210> 129
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 129
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro
1 5 10

<210> 130
<211> 330
<212> PRT
<213> Chưa biết

<220>
<223> Mô tả của Chi tiết chưa biết: trình tự IgG1 kiểu dại

<400> 130
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> 131
<211> 326
<212> PRT
<213> Chưa biết

<220>
<223> Mô tả của Chi tiết chưa biết: trình tự IgG2 kiểu dại

<400> 131

```
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

Ser 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> 132
<211> 327
<212> PRT
<213> Chưa biết

<220>
<223> Mô tả của Chi tiết chưa biết: trình tự IgG4 kiểu dại

<400> 132

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145                 150                 155                 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
                165                 170                 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
            180                 185                 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
        195                 200                 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
    210                 215                 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225                 230                 235                 240

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

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

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

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

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

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
                325
```

<210> 133
<211> 251
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 133

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		
Trp	Met	Thr	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ala	Asn	Ile	Lys	Gln	Asp	Gly	Ser	Glu	Arg	Tyr	Tyr	Val	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	Gln	Asn	Tyr	Asp	Ile	Leu	Thr	Gly	His	Tyr	Gly	Met	Asp
			100					105					110		
Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Ser	Glu
		115					120					125			
Gly	Lys	Ser	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Glu	Ser	Lys	Ser	Thr	Gly	Gly	Ser
	130					135					140				
Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Phe	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
145					150					155					160
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Gly	Ile	Ser	Ser	Tyr
				165					170					175	
Leu	Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
			180					185					190		
Tyr	Ala	Thr	Ser	Thr	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
		195					200					205			
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
	210					215					220				

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Arg
225 230 235 240

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245 250

<210> 134
<211> 251
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 134
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly
100 105 110

Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp
145 150 155 160

Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala

165 170 175

Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Arg Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220

Arg Asp Gln Asn Tyr Asp Ile Leu Thr Gly His Tyr Gly Met Asp Val
225 230 235 240

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 135
<211> 248
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 135
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

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

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

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg 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 Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
145 150 155 160

Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Val Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu Pro Glu Asp Phe
210 215 220

Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 136
<211> 248
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 136
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 Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

```
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65                  70                  75                  80

Ser Val Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg
                85                  90                  95

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
            100                 105                 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
        115                 120                 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
    130                 135                 140

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile
145                 150                 155                 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Arg
                165                 170                 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
            180                 185                 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
        195                 200                 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
    210                 215                 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225                 230                 235                 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
                245
```

<210> 137
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 137

```
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

Trp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Arg Tyr Tyr Val 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 Gln Asn Tyr Asp Ile Leu Thr Gly His Tyr Gly Met Asp
100 105 110

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

<210> 138
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 138
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Arg

85 90 95

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

<210> 139
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 139
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

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

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

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg 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 Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 140
<211> 111
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 140
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 Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

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

Ser Val Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg
85 90 95

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 141
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 141
Ser Tyr Trp Met Thr
1 5

<210> 142
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 142
Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Arg Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 143
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 143
Asp Gln Asn Tyr Asp Ile Leu Thr Gly His Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 144
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 144
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr Leu Ser
1 5 10

<210> 145
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 145
Ala Thr Ser Thr Leu Gln Ser
1 5

<210> 146
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 146
Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Arg Thr
1 5

<210> 147
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 147
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp Met Thr
1 5 10

<210> 148
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 148
Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Arg Tyr
1 5 10

<210> 149
<211> 270
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 149
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
20 25 30

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
35 40 45

Ser Ser Tyr Trp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Val Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Arg Tyr Tyr Val
65 70 75 80

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
85 90 95

Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Gln Asn Tyr Asp Ile Leu Thr Gly His Tyr
115 120 125

Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly
130 135 140

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
145 150 155 160

```
Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala
                165                 170                 175

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile
            180                 185                 190

Ser Ser Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
        195                 200                 205

Leu Leu Ile Tyr Ala Thr Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg
    210                 215                 220

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
225                 230                 235                 240

Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser
                245                 250                 255

Tyr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            260                 265                 270
```

<210> 150
<211> 270
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 150

```
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1               5                   10                  15

Ile Gln Ala Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala
            20                  25                  30

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile
        35                  40                  45

Ser Ser Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
    50                  55                  60

Leu Leu Ile Tyr Ala Thr Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg
65                  70                  75                  80

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
```

85 90 95

Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser
100 105 110

Tyr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly
115 120 125

Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly
130 135 140

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
145 150 155 160

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
165 170 175

Ser Tyr Trp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
180 185 190

Trp Val Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Arg Tyr Tyr Val Asp
195 200 205

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser
210 215 220

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
225 230 235 240

Tyr Cys Ala Arg Asp Gln Asn Tyr Asp Ile Leu Thr Gly His Tyr Gly
245 250 255

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
260 265 270

<210> 151
<211> 267
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 151
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile
35 40 45

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Arg
50 55 60

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
65 70 75 80

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
85 90 95

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser
130 135 140

Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
165 170 175

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu
180 185 190

Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile
195 200 205

Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
210 215 220

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu Pro
225 230 235 240

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr
245 250 255

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
260 265

<210> 152
<211> 267
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 152
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu
20 25 30

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

Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
50 55 60

Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly
65 70 75 80

Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
85 90 95

Thr Ile Ser Ser Val Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln
100 105 110

Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
115 120 125

Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser
130 135 140

Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly
145 150 155 160

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

Asn Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro
180 185 190

Gly Lys Arg Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr
195 200 205

Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr
210 215 220

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

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe
245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
260 265

<210> 153
<211> 474
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 153
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

Trp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Arg Tyr Tyr Val 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 Gln Asn Tyr Asp Ile Leu Thr Gly His Tyr Gly Met Asp
100 105 110

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

```
Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser
    130                 135                 140

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
145                 150                 155                 160

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
                165                 170                 175

Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
            180                 185                 190

Tyr Ala Thr Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
        195                 200                 205

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
    210                 215                 220

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Arg
225                 230                 235                 240

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Ser Thr Pro Ala
                245                 250                 255

Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
            260                 265                 270

Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
        275                 280                 285

Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
    290                 295                 300

Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
305                 310                 315                 320

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
                325                 330                 335

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
            340                 345                 350

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
        355                 360                 365
```

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
370 375 380

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
385 390 395 400

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
405 410 415

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
420 425 430

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
435 440 445

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
450 455 460

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 154
<211> 474
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 154
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly
100 105 110

Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp
145 150 155 160

Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
165 170 175

Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Arg Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220

Arg Asp Gln Asn Tyr Asp Ile Leu Thr Gly His Tyr Gly Met Asp Val
225 230 235 240

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Thr Pro Ala
245 250 255

Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
260 265 270

Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
275 280 285

Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
290 295 300

Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
305 310 315 320

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met

325 330 335

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
340 345 350

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
355 360 365

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
370 375 380

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
385 390 395 400

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
405 410 415

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
420 425 430

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
435 440 445

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
450 455 460

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 155
<211> 471
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 155
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

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

```
Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg 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 Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
        115                 120                 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
    130                 135                 140

Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
145                 150                 155                 160

Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
                165                 170                 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
            180                 185                 190

Ser Asn Val Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
        195                 200                 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu Pro Glu Asp Phe
    210                 215                 220

Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225                 230                 235                 240

Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
                245                 250                 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
            260                 265                 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
        275                 280                 285
```

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 156
<211> 471
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 156
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 Glu Ser Val Glu Tyr Phe
            20                  25                  30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
        35                  40                  45

Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Ile Pro Ala
    50                  55                  60

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

Ser Val Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg
                85                  90                  95

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
            100                 105                 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
        115                 120                 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
    130                 135                 140

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile
145                 150                 155                 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Arg
                165                 170                 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
            180                 185                 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
        195                 200                 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
    210                 215                 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225                 230                 235                 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
                245                 250                 255
```

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 157
<211> 107
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> L hoặc M

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> G hoặc S

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> I hoặc S

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> V hoặc A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> P hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> E hoặc D

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

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> F hoặc I

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

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> T hoặc P

<220>
<221> MOD_RES
<222> (41)..(41)
<223> N hoặc G

<220>
<221> MOD_RES
<222> (42)..(42)
<223> G hoặc K

<220>
<221> MOD_RES
<222> (43)..(43)
<223> S hoặc A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (45)..(45)
<223> R hoặc K

<220>
<221> MOD_RES
<222> (49)..(49)
<223> K hoặc Y

<220>
<221> MOD_RES
<222> (58)..(58)
<223> I hoặc V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (76)..(76)
<223> N hoặc S

<220>
<221> MOD_RES
<222> (78)..(78)
<223> V hoặc L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (80)..(80)
<223> S hoặc P

<220>
<221> MOD_RES
<222> (83)..(83)
<223> I hoặc F

<220>
<221> MOD_RES
<222> (85)..(85)
<223> D hoặc T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (92)..(92)
<223> N hoặc G

<220>
<221> MOD_RES
<222> (100)..(100)
<223> G hoặc Q

<400> 157
Asp Ile Gln Xaa Thr Gln Ser Pro Xaa Xaa Leu Ser Xaa Ser Xaa Gly
1 5 10 15

Xaa Arg Val Xaa Xaa Xaa Cys Arg Ala Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala
20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Xaa Leu Leu Ile
35 40 45

Xaa Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Xaa Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Xaa Ala Xaa Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Xaa Ser Trp Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Xaa Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 158
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 158
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 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 Ser 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 Val Tyr 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 Ala
275 280 285

Leu Val 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> 159
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 159
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

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

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

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg 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 Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 160
<211> 111
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 160
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys 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 Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg
85 90 95

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 161
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 161
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn 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 Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg 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 Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 162
<211> 125
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 162
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

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

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

Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
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

Gly Thr Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Pro Asn Phe Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

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

<210> 163
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 163
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

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

<210> 164
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 164
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ile Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Lys Lys Asp Tyr Thr Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Val Glu Asp Ser Ala Val Tyr Ser Cys
85 90 95

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

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 165
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 165
Asp Ile Val 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 Asn Tyr
20 25 30

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

Tyr Ala Ala Ser Thr 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 Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 166
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 166
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

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

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

Gly Arg Leu Tyr Val Ser Gly Phe Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Val Thr Leu Ser Leu Asp Pro Ser Arg Asn Gln Leu 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

Gly Asp Ser Gly Asn Tyr Trp Gly Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 167
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 167
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Gln Leu Gly Glu Asn Tyr Ala
20 25 30

Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Leu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Asn Ser Ile Val Val
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 168
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 168
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala His Leu Pro Tyr Ser Gly Ser Tyr Trp Ala Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 169
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 169
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Gly Gly Asp Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
35 40 45

Asp Asn Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Thr Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
85 90 95

Pro Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val
100 105

<210> 170
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 170
Ser Tyr Tyr Trp Ser
1 5

<210> 171
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 171
Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 172
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 172
Thr Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Pro Asn Phe Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 173
<211> 11
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 173
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 174
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 174
Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser
1 5

<210> 175
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 175
Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 176
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 176
Ser Tyr Asp Ile His
1 5

<210> 177
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 177
Ile Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Lys Lys Asp Tyr Thr Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 178
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 178
Glu Ser Gly Trp Ser His Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 179
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 179
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 180
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 180
Ala Ala Ser Thr Leu His Ser
1 5

<210> 181
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 181
Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr Thr
1 5

<210> 182
<211> 11

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 182
Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val His
1 5 10

<210> 183
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 183
Arg Leu Tyr Val Ser Gly Phe Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 184
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 184
Asp Ser Gly Asn Tyr Trp Gly Trp Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 185
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 185
Ser Gly Asp Gln Leu Gly Glu Asn Tyr Ala Cys
1 5 10

<210> 186
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 186
Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 187
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 187
Gln Ala Trp Asp Asn Ser Ile Val Val
1 5

<210> 188
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 188
Tyr Tyr Gly Met His
1 5

<210> 189
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 189
Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 190
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 190
Leu Pro Tyr Ser Gly Ser Tyr Trp Ala Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 191

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

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 191
Gly Gly Asp Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val His
1 5 10

<210> 192
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 192
Asp Asn Ser Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 193
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 193
Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Pro Val Val
1 5 10

<210> 194
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 194
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 195
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 195

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn
1 5

<210> 196
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 196
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asp Ile His
1 5 10

<210> 197
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 197
Ile Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Lys Lys Asp
1 5 10

<210> 198
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 198
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 199
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 199
Arg Leu Tyr Val Ser Gly Phe Thr Asn
1 5

<210> 200
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 200
Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
1 5

<210> 201
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 201
Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr
1 5 10

<210> 202
<211> 447
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 202
Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Asn Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

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

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Ser Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu

115 120 125

Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser
145 150 155 160

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

Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp
180 185 190

Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys
210 215 220

Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser
245 250 255

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

Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln
275 280 285

Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser
290 295 300

Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro
340 345 350

Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met

355 360 365

Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn
370 375 380

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

Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn
405 410 415

Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu
420 425 430

His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 203
<211> 447
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 203
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Asp
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn 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 Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

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

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

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

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

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

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

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

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

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

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

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

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

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

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

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

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

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 204
<211> 125
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 204
Gln 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 His Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Thr Ile Gly Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Pro His Ile Val Met Val Thr Ala Leu Leu Tyr Asp Gly Met
100 105 110

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

<210> 205
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 205
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
35 40 45

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 206
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 206
His Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 207
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 207
Thr Ile Gly Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 208
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 208
Pro His Ile Val Met Val Thr Ala Leu Leu Tyr Asp Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 209
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 209
Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Val Val
1 5 10

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

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 210
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

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

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

Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

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

Gly Thr Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Pro Asn Phe Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

290 295 300

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Leu Gly Lys
450

<210> 211
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 211
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

```
Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ala Ile Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Lys Lys Asp Tyr Thr Asp Ser Val
    50                  55                  60

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

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Val Glu Asp Ser Ala Val Tyr Ser Cys
                85                  90                  95

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

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

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

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

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

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

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

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

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270
```

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

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

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Lys
450

<210> 212
<211> 446
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 212
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

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

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

Gly Arg Leu Tyr Val Ser Gly Phe Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
    50                  55                  60

Ser Arg Val Thr Leu Ser Leu Asp Pro Ser Arg Asn Gln Leu 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

Gly Asp Ser Gly Asn Tyr Trp Gly Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

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

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

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

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

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

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

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255
```

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

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

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

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

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

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 213
<211> 451
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 213
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

```
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
            20                  25                  30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ala Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala His Leu Pro Tyr Ser Gly Ser Tyr Trp Ala Phe Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

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

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

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

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

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

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

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

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

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

```
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser His
            260                 265                 270

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pro Gly Lys
    450
```

<210> 214
<211> 218
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 214

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

<210> 215

<211> 218
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 215

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

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 216
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 216
Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr Ala Met Ser
1 5 10

<210> 217
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 217
Thr Ile Gly Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr
1 5 10

<210> 218
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 218
Pro His Ile Val Met Val Thr Ala Leu Leu Tyr Asp Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 219
<211> 455
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 219
Gln 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 His Tyr
20 25 30

```
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Thr Ile Gly Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Lys Pro His Ile Val Met Val Thr Ala Leu Leu Tyr Asp Gly Met
            100                 105                 110

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

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

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

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

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

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

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

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225                 230                 235                 240

Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
                245                 250                 255

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

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

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

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

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

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

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

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385 390 395 400

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

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

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

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 220
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 220
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

```
Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
            20                  25                  30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
        35                  40                  45

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65                  70                  75                  80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
                85                  90                  95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
            100                 105                 110

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
        115                 120                 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
    130                 135                 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
145                 150                 155                 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
                165                 170                 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
            180                 185                 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
        195                 200                 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
    210
```

<210> 221
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 221

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

Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Gly	Ile	Ser	Ser	Tyr
			20					25					30		

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

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

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

Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Leu	Asn	Ser	Tyr	Pro	Leu
				85					90					95	

Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala
			100					105					110		

Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly
		115					120					125			

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

Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln
145					150					155					160

Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser
				165					170					175	

Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr
			180					185					190		

Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser
		195					200					205			

Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys
	210				

<210> 222
<211> 214

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 222

Asp	Ile	Val	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	Asn	Tyr
			20				25					30			
Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Val	Pro	Lys	Phe	Leu	Ile
		35					40					45			
Tyr	Ala	Ala	Ser	Thr	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	Lys	Tyr	Asn	Ser	Ala	Pro	Tyr
				85					90					95	
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala
			100					105					110		
Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly
		115					120					125			
Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala
	130					135					140				
Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln
145					150					155					160
Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser
				165					170					175	
Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr
			180					185					190		
Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser
		195					200					205			
Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys										

210

<210> 223
<211> 212
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 223

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

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
195 200 205

Thr Glu Cys Ser
210

<210> 224
<211> 215
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 224
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Gly Gly Asp Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
35 40 45

Asp Asn Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Thr Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
85 90 95

Pro Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gln Pro
100 105 110

Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu
115 120 125

Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro
130 135 140

Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala
145 150 155 160

Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala
165 170 175

Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg
180 185 190

Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr
195 200 205

Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 225
<211> 351
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 225
gatgtgcagc ttcaggagtc tggacccgga cttgttaaac caagtcagtc tctgtccctg 60

acctgtaccg tcaccggcaa cagcatcaca agcgattacg catggaactg gatcaggcag 120

ttccctggaa atcgactcga atggatgggc tacatttcat actccggttc aaccacttac 180

tctccatcct tgaaatctag gttcagcatc acccgtgata cctcaaagaa ccaatttttt 240

ctgcaactga atagcgtaac tccagaggac acagccacat atttctgcgc cactgggtat 300

tactatggct caggtttctg gggtcagggc actctcgtca ccgtcagcag c 351

<210> 226
<211> 351
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 226
caggtccaac tgcaagagag cggaccgggc ctggtaaagc catccgacac attgtccctg 60

acgtgtgcgg taagtggaaa ctctatcact agcgactatg cgtggaattg gataagacaa 120

ccgccgggca aggggctgga atggatagga tatatcagct attccggttc tacgacatac 180

aatccttccc tgaaaagcag agtcactatg tcacgcgaca cgtccaagaa tcagttctca 240

ttgaaattgt catccgtaac ggccgttgac actgcggttt attattgcgc aaccggatat 300

tactacggct ctggtttttg gggacaggga acacttgtta ctgttagttc a 351

<210> 227
<211> 351
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 227
caggtgcagc tgcaggagag cggcccaggc ctggtgaagc caagcgacac cctgagcctg 60

acctgcgccg tgagcggcaa cagcatcacc agcgactacg cctggaactg gatccgccag 120

ttcccaggca agggcctgga gtggatcggc tacatcagct acagcggcag caccacctac 180

aacccaagcc tgaagagccg cgtcaccatc agccgcgaca ccagcaagaa ccagttcagc 240

ctgaagctga gcagcgtgac ccctgtggac accgccgtgt actactgcgc caccggctac 300

tactacggca gcggcttctg gggccagggc accctggtga ccgtgagcag c 351

<210> 228
<211> 351
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 228
caggtgcagc tgcaggagag cggcccaggc ctggtgaagc caagcgacac cctgagcctg 60

acctgcgccg tgagcggcaa cagcatcacc agcgactacg cctggaactg gatccgccag 120

ttcccaggca agggcctgga gtggatgggc tacatcagct acagcggcag caccacctac 180

aacccaagcc tgaagagccg cgtcaccatc agccgcgaca ccagcaagaa ccagttcagc 240

ctgaagctga gcagcgtgac ccctgtggac accgccgtgt actactgcgc caccggctac 300

tactacggca gcggcttctg gggccagggc accctggtga ccgtgagcag c 351

<210> 229
<211> 351
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 229
caggttcagc tgcaagagtc tggaccaggc ctggtcaagc cctctcagac cctgtctctg 60

acctgtaccg tgtccggcaa ctccatcacc tctgactacg cctggaactg gattcggcag 120

ttccctggca agggccttga gtggatcggc tacatctcct actccggttc caccacctac 180

aaccccagcc tgaagtcccg ggtcaccatc tcccgcgaca cctccaagaa ccagttctcc 240

ctgaagctgt cctccgtgac cgctgctgat accgccgtgt actactgtgc caccggctac 300

tactacggct ccggcttttg gggacagggc acactggtta ccgtgtctag t 351

<210> 230
<211> 351
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 230
caggttcagc tgcaagagtc tggaccaggc ctggtcaagc cctctcagac cctgtctctg 60

acctgtaccg tgtccggcaa ctccatcacc tctgactacg cctggaactg gattcggcag 120

ccacctggca agggccttga gtggatcggc tacatctcct actccggttc caccacctac 180

aaccccagcc tgaagtcccg ggtcaccatc tcccgcgaca cctccaagaa ccagttctcc 240

ctgaagctgt cctccgtgac cgctgctgat accgccgtgt actactgtgc caccggctac 300

tactacggct ccggcttttg gggacagggc acactggtta ccgtgtctag t 351

<210> 231
<211> 351
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 231
caggttcagc tgcaagagtc tggaccaggc ctggtcaagc cctctcagac cctgtctctg 60

acctgtaccg tgtccggcaa ctccatcacc tctgactacg cctggaactg gattcggcag 120

ttccctggca agcgccttga gtggatcggc tacatctcct actccggttc caccacctac 180

aaccccagcc tgaagtcccg ggtcaccatc tcccgcgaca cctccaagaa ccagttctcc 240

ctgaagctgt cctccgtgac cgctgctgat accgccgtgt actactgtgc caccggctac 300

tactacggct ccggcttttg gggacagggc acactggtta ccgtgtctag t 351

<210> 232
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 232
gaggtgcaac ttgtggagag cggcggaggt ctggtccaac ccggaggaag tctccgtctc 60

tcctgtgctg ctagtggctt cactttcagc tcatattgga tgacatgggt gagacaagcc 120

ccaggaaagg ggctcgagtg ggtagctaac attaaacagg acggctccga acggtactat 180

gttgattctg tgaagggacg gttcactata tccagggata atgcaaaaaa ttcactctat 240

cttcaaatga actcactcag agcagaggac actgccgtgt attattgcgc cagggatcaa 300

aattatgaca tactgaccgg tcattatgga atggatgttt ggggccaggg aacaaccgtt 360

accgtctcaa gt 372

<210> 233
<211> 375
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 233
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt agttactact ggagctggat ccggcagccc 120

ccagggaagg gactggagtg gattggatat atctattaca gtgggagcac caactacaac 180

ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtgtatt actgtgcggg gactacgatt 300

tttggagtgg ttaccccaa cttctactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360

gtcaccgtct cctca 375

<210> 234
<211> 369
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 234
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgtag cctctggatt caccttcagt agttatgaca tacactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcaatt atttcatatg atggaagtaa aaaagactat 180

acagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatgg acagcctgag agttgaggac tcggctgtgt attcctgtgc gagagaaagt 300

ggctggtccc actactacta ttacggtatg gacgtctggg gccaagggac aatggtcacc 360

gtctcttca 369

<210> 235

<211> 357
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 235
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt agttactatt ggagctggct ccggcagccc 120

gccgggtcgg gactggagtg gattgggcgt ttatatgtca gtgggttcac caactacaac 180

ccctccctca agagtcgagt caccttgtca ctagacccgt ccaggaacca gttgtccctg 240

aaactgagtt ctgtgaccgc cgcggacacg gccgtatatt attgtgcggg agatagtggg 300

aactactggg gttggttcga cccctggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 236
<211> 363
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 236
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt tactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcattt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc ccacctccct 300

tatagtggga gctactgggc ctttgactac tggggccagg gaacccaggt caccgtctct 360

tca 363

<210> 237
<211> 333
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 237
gacattgtgc tgacacagag tccagcatcc ttggcagtat ctttggggca gcgggcaaca 60

atttcatgcc gtgcatctga aagtgtggag tattttggaa cttctcttat gcactggtat 120

cgccagaagc ctgggcagcc tcccaaactc cttatatatg ccgcttccaa cgtggagtcc 180

ggagtaccag cacgcttttc cggctctggg tccggcacag acttttccct caatatccaa 240

cctgttgaag aagacgattt ttccatgtat ttttgccaac agacacgcaa ggttccatat 300

acattcggcg gcggcactaa acttgagatc aaa 333

<210> 238
<211> 333
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 238
gacatagtct tgactcagag cccggattcc cttgctgtgt ctctgggaga acgagctacg 60

atcaactgca aggcaagtga atccgtagaa tacttcggga catcattgat gcattggtat 120

caacagaaac cggggcaacc gcccaaattg ctgatatatg cggctagtaa tagagaatca 180

ggagtaccgg ataggtttag tggttcagga tcaggtacag atttcaccct gacaataagt 240

agcttgcaag ccgaagacgt agcagtgtat tactgccaac aaacccgaaa ggtgccatat 300

acgtttggac agggtacaaa gttggaaatc aaa 333

<210> 239
<211> 333
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 239
gacatcgtgc tgacccagag cccagacagc ctggccgtga gcctgggcga gcgcgccacc 60

atcaactgca aggccagcga gagcgtggag tacttcggca ccagcctgat gcactggtac 120

cagcagaagc caggccagcc accaaagctg ctgatctacg ctgccagcaa ccgcgagagc 180

ggcgtgccag accgcttcag cggcagcggc agcggcaccg acttcaccct gaccatccag 240

agcgtgcagg ccgaggacgt ctccgtgtac ttctgccagc agacccgcaa ggtgccatac 300

accttcggcc agggcaccaa gctggagatc aag 333

<210> 240
<211> 333
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 240

gacatcgtgc tgacccagag cccagacagc ctggccgtga gcctgggcga gcgcgccacc 60

atcaactgca aggccagcga gagcgtggag tacttcggca ccagcctgat gcactggtac 120

cagcagaagc caggccagcc accaaagctg ctgatctacg ctgccagcaa ccgcgagagc 180

ggcgtgccag accgcttcag cggcagcggc agcggcaccg acttcaccct gaccatcagc 240

agcgtgcagg ccgaggacgt cgccgtgtac tactgccagc agacccgcaa ggtgccatac 300

accttcggcc agggcaccaa gctggagatc aag 333

<210> 241
<211> 333
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 241
gacatcgtgc tgacccagtc tccagactct ctggctgtgt ctctgggcga gagagccacc 60

atcaactgca gagcctccga gtccgtggaa tacttcggca cctctctgat gcactggtac 120

cagcagaagc ccggccagcc tcctaagctg ctgatctacg ccgcctccaa cgtggaatct 180

ggcgtgcccg atagattttc cggctctggc tctggcaccg actttaccct gaccatcagc 240

tctctgcagg ccgaggatgt ggccgtgtac ttctgtcagc agacccggaa ggtgccctac 300

acatttggcg gcggaacaaa ggtggaaatc aag 333

<210> 242
<211> 333
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 242
gagatcgtgc tgacccagtc tcctgccaca ctgtcactgt ctccaggcga gagagccacc 60

ctctcttgta gagcctccga gtccgtggaa tacttcggca cctctctgat gcactggtac 120

cagcagaagc ccggccagcc tcctagactg ctgatctacg ccgcctccaa cgtcgaatct 180

ggcatccccg ctagattctc cggctctggc tctggcacag actttaccct gaccatctcc 240

tccgtggaac ccgaggattt cgctgtgtac ttttgccagc agacccggaa ggtgccctac 300

acatttggcg gcggaacaaa ggtggaaatc aag 333

<210> 243
<211> 321
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 243
gaaatcgtac tgacccagtc cccttctttc ttgagtgcat cagttgggga tagagtgacc 60

attacttgta gagcatctca aggtatttct tcatacttgt cttggtatca acaaaaacct 120

ggcaaggcac ccaaactctt gatctacgcc acctctacat tgcaaagtgg ggttccttct 180

aggttttcag gctccggctc tggtaccgag ttcaccctca ctataagcag tctccaacct 240

gaagatttcg ctacttatta ttgtcagcag cttaattctt atccccgaac ctttggtcaa 300

ggaactaagg tcgagatcaa a 321

<210> 244
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 244
gacatccaga tgacccagtc tccttccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggccagtca gggcattagc agttatttag cctggtatca gcaaaaacca 120

gggaaagccc ctaagttcct gatctatgct gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatagtt accctctcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 245
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 245
gacatcgtga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcgagtca ggacattagc aattatttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagttc ctaagttcct gatctatgct gcatccactt tgcactctgg ggtcccatct 180

cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaag tataacagtg ccccgtacac ttttggccaa 300

gggacacgac tggagattaa a 321

<210> 246
<211> 318
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 246
tcctatgagc tgactcagcc accctcagtg tccgtgtccc caggagagac agccagcatc 60

acctgctctg gagatcaatt gggggaaaat tatgcttgct ggtatcagca gaagccaggc 120

cagtcccctg tgttggtcat ctatcaagat agtaagcggc cctcagggat ccctgagcga 180

ttctctggct ccaactctgg gaacacagcc actctgacca tcagcgggac ccaggctctg 240

gatgaggctg actattactg tcaggcgtgg gacaacagta ttgtggtatt cggcggaggg 300

accaagctga ccgtccta 318

<210> 247
<211> 327
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 247
cagtctgtgc tgactcagcc accctcggtg tcagtggccc ccgggcagac ggccagtatt 60

acctgtgggg gagacaacat tggaagtaaa agtgtgcact ggtaccagca gaagccaggc 120

caggcccctg tgctggtcgt ctatgataat agcgaccggc cctcagggat ccctgagcga 180

ttctctggct ccaactctgg gaccacggcc accctgacca tcagcagggt cgaagccggg 240

gatgaggccg actattactg tcaggtgtgg gatagtagta gtgatcatcc tgtggtattc 300

ggcggaggga ccaaggtcac cgtccta 327

<210> 248
<211> 116
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 248
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Ser Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 249
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 249
Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Gly Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala
20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Val Glu Ser
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 250
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 250
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 Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala
20 25 30

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

Tyr Tyr Ala Ser Glu Ser Ile 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 Val Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 251
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 251
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 Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala
20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile 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 Gly Ser Trp Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 252
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 252
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 Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala
20 25 30

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

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile 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 Val Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 253
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 253
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 Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala
20 25 30

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

Tyr Tyr Ala Ser Glu Ser Ile 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 Gly Ser Trp Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 254
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 254
Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Gly Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala
20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Val Glu Ser
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 255
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 255
Arg Tyr Asn Met Asn
1 5

<210> 256
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 256
Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 257
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 257
Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr
1 5

<210> 258
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 258
Arg Ala Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala Ile His
1 5 10

<210> 259
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 259
Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser
1 5

<210> 260
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 260
Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro Tyr Thr
1 5

<210> 261
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 261
Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr Thr
1 5

<210> 262
<211> 446
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 262
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

```
Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

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

Leu Gln Met Ser Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Thr Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

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

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
    130                 135                 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145                 150                 155                 160

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

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
            180                 185                 190

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

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

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

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270
```

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

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

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

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

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

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 263
<211> 375
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 263
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttagt cattatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaact attggtggta gtggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaacctcat 300

attgtaatgg tgactgctct tctctacgac ggtatggacg tctggggcca agggacaatg 360

gtcaccgtct cctca 375

<210> 264
<211> 446
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 264

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Ser Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

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

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser

165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

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

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

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

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

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Tyr Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

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

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

Gly Ser Phe Ala Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 265
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 265
Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Gly Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala
20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Val Glu Ser
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

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

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 266
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 266
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 Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala
20 25 30

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

Tyr Tyr Ala Ser Glu Ser Ile 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 Val Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

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

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 267
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 267
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 Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala
20 25 30

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

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile 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 Gly Ser Trp Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

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

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 268
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<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 Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala
20 25 30

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

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile 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 Val Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

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

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 269
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 269
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 Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala
20 25 30

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

Tyr Tyr Ala Ser Glu Ser Ile 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 Gly Ser Trp Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

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

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 270
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 270
Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Gly Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala
20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Val Glu Ser
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

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

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 271
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 271
tcttctgagc tgactcagcc accctcggtg tcagtggccc caggacagac ggccaggatt 60

acctgtgggg gaaacaacat tggaagtaaa agtgtgcact ggtaccagca gaagccaggc 120

caggcccctg tgctggtcgt ctatgatgat agcgaccggc cctcagggat ccctgagcga 180

ttctctggct ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaagccggg 240

gatgaggccg actattactg tcaggtgtgg gatagtagta gtgatcatgt ggtattcggc 300

ggagggacca agctgaccgt ccta 324

<210> 272
<211> 216
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 272

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

Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
195 200 205

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 273
<211> 348
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 273
gaggtgcaac tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggGTC cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agatataaca tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtacta gtagtaatta catatactac 180

gcagactcag tgaagggccg attcaccttc tccagagaca acgccaagaa ctcactggat 240

ctgcaaatga gcggcctgag agccgaggac acggctattt attactgtac gagaggctgg 300

gggccttttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctca 348

<210> 274
<211> 1365
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 274
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggGTC cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttagt cattatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaact attggtggta gtggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaacctcat 300

attgtaatgg tgactgctct tctctacgac ggtatggacg tctggggcca agggacaatg 360

gtcaccgtct cctcagcctc caccaagggc ccatcggtct tccccctggc accctcctcc 420

aagagcacct ctggggGCAC agcggccctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa 480

ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggct 540

gtcctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc 600

ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac 660

aagaaagttg agcccaaatc ttgtgacaaa actcacacat gcccaccgtg cccagcacct 720

gaagccgccg ggggaccgtc agtcttcctc ttcccccaa aacccaagga caccctcatg 780

atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtgagcg tgagccacga agaccctgag 840

gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 900

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 960

tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag gtctccaaca aagccctccc agccccatc 1020

gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 1080

ccatcccggg aggagatgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1140

tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1200

accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg 1260

gacaagagca gatggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1320

cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaa 1365

<210> 275
<211> 360
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 275
caggtgcagc tgcagcagtc tggccctaga ctcgtgcggc cttcccagac cctgtctctg 60

acctgtgcca tctccggcga ctccgtgttc aacaacaacg ccgcctggtc ctggatccgg 120

cagagcccct ctagaggcct ggaatggctg ggccggacct actaccggtc caagtggctg 180

tacgactacg ccgtgtccgt gaagtcccgg atcaccgtga accctgacac ctcccggaac 240

cagttcaccc tgcagctgaa ctccgtgacc cctgaggaca ccgccctgta ctactgcgcc 300

agaggctact cctcctcctt cgactattgg ggccagggca ccctcgtgac cgtgtcctct 360

<210> 276
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 276
gatatacttc ttacccagag tcccggcatc ctctccgtta gccctgggga gagagtctca 60

ttctcatgcc gagccagaca gtcaattggt accgcaatac actggtatca acagcggacc 120

aatggttctc cccgacttct gataaagtac gcatcagaat caattagtgg aataccatca 180

agatttagtg gctcagggag tggaaccgat tttactctga ccatcaactc agtggaatct 240

gaggacattg ccgactacta ctgtcaacaa agcaatagtt ggccatatac cttcggaggc 300

ggaactaaat tggagataaa a 321

<210> 277
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 277
gacatccaga tgacacagtc accttctagt ttgtctgctt ctgtaggcga ccgtgtaact 60

atcacctgtc gagcccgtca aagtattggt actgccattc actggtacca acaaaaacct 120

ggcaaagctc caaaactctt gatctactat gcctccgaaa gcatatcagg ggtcccaagc 180

agattctcag gcagtggcag tggcactgac ttcactctca ccatttctag cgtgcaacca 240

gaggacttcg ccacttatta ctgccaacag tcagggagct ggccctacac cttcggccaa 300

ggtacaaaac tggagatcaa a 321

<210> 278
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 278
gacatacaaa tgacacaatc accctcttct ctttctgcaa gcgttggcga ccgtgtcact 60

atcacttgtc gagcccgcca gtccataggt actgccattc actggtatca acagaagcct 120

ggcaaggctc ccaaactcct gattaagtat gccagcgaga gcatttccgg cgtaccttca 180

agattttccg gctccggtag tgggacagat ttcactctca ctatatctag cctccaacca 240

gaagatttcg ccacttacta ctgtcaacaa tcaggttcat ggccttacac tttcggccag 300

gggacaaaat tggagatcaa g 321

<210> 279
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 279
gacatccaaa tgactcaatc acctagcagc ctctccgcct ccgttggaga tagagtgaca 60

ataacttgcc gagcccggca aagtatcgga actgctattc actggtatca acaaaaacct 120

ggaaaggcac ctaagctctt gattaaatac gcttctgagt ccatctccgg cgtgccttca 180

cgattcagcg gcagcggtag tggtactgac tttaccctca ctattagttc tgttcagcca 240

gaggacttcg caacttatta ctgccaacag agtggttcct ggccatacac ttttggccag 300

gggactaaat tggaaatcaa a 321

<210> 280
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 280
gacatccaaa tgactcaaag cccctctagt ttgagtgcat ctgtaggtga ccgggtaaca 60

atcacctgcc gtgcccggca aagtataggt actgcaatcc actggtacca gcaaaaaccc 120

ggcaaagcac caaagctgct catatactat gctagtgaga gcatttctgg cgttcctagt 180

cgattttctg gatcagggag tggaactgat tttacactga caatcagcag cctccaaccc 240

gaagacttcg ccacctacta ttgtcagcag tctgggtcct ggccttacac attcggtcaa 300

ggaactaaat tggagatcaa a 321

<210> 281
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 281
gacattttgc tgacacagag ccctggtatc ctctcagtca gtccagggga acgcgtttca 60

tttagctgcc gtgctcgaca gagcattggg accgcaatcc actggtacca acaaagaact 120

aacggttcac cacggctttt gattaagtat gcctccgaat ccatcagtgg cattcctagt 180

cgtttttctg gatcaggatc aggcaccgac tttactctca caattaatag tgtcgaaagt 240

gaggacattg cagactatta ttgtcagcaa tccggttcct ggccctatac ttttggtggt 300

ggtactaagt tggaaattaa a 321

<210> 282
<211> 642
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 282
tcttctgagc tgactcagcc accctcggtg tcagtggccc caggacagac ggccaggatt 60

acctgtgggg gaaacaacat tggaagtaaa agtgtgcact ggtaccagca gaagccaggc 120

caggcccctg tgctggtcgt ctatgatgat agcgaccggc cctcagggat ccctgagcga 180

ttctctggct ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaagccggg 240

gatgaggccg actattactg tcaggtgtgg gatagtagta gtgatcatgt ggtattcggc 300

ggagggacca agctgaccgt cctaggtcag cccaaggctg cacccagtgt cactctgttc 360

ccgccctcct ctgaggagct tcaagccaac aaggccacac tggtgtgtct cataagtgac 420

ttctacccgg gagccgtgac agtggcctgg aaggccgata gcagccccgt caaggcggga 480

gtggagacca ccacaccctc caaacaaagc aacaacaagt acgcggccag cagctatctg 540

agcctgacgc ctgagcagtg gaagtcccac agaagctaca gctgccaggt cacgcatgaa 600

gggagcaccg tggagaagac agtggccccct acagaatgtt ca 642

<210> 283
<211> 329
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 283
agtctgctct gacccagcct gcctccgtgt ctggctctcc cggccagtcc atcaccatca 60

gctgtaccgg cacctcctcc aacatcggca cctacaagtt cgtgtcctgg tatcagcagc 120

accccgacaa ggcccccaaa gtgctgctgt acgaggtgtc caagcggccc tctggcgtgt 180

cctccagatt ctccggctcc aagtctggca acaccgcctc cctgaccatc agcggactgc 240

aggctgagga ccaggccgac taccactgtg tgtcctacgc tggctctggc accctgctgt 300

ttggcggagg caccaagctg accgtgctg 329

<210> 284
<211> 1341
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 284
gatgtgcagc ttcaggagtc tggacccgga cttgttaaac caagtcagtc tctgtccctg 60

acctgtaccg tcaccggcaa cagcatcaca agcgattacg catggaactg gatcaggcag 120

ttccctggaa atcgactcga atggatgggc tacatttcat actccggttc aaccacttac 180

tctccatcct tgaaatctag gttcagcatc acccgtgata cctcaaagaa ccaatttttt 240

ctgcaactga atagcgtaac tccagaggac acagccacat atttctgcgc cactgggtat 300

tactatggct caggtttctg gggtcagggc actctcgtca ccgtcagcag cgccaaaaca 360

acagcaccaa gtgtctatcc actggcccct gtgtgtggag atacaactgg ctcctcggtg 420

actctaggat gcctggtcaa gggttatttc cctgagccag tgaccttgac ctggaactct 480

ggatccctgt ccagtggtgt gcacaccttc ccagctgtcc tgcagtctga cctctacacc 540

ctcagcagct cagtgactgt aacctcgagc acctggccca gccagtccat cacctgcaat 600

gtggcccacc cggcaagcag caccaaggtg gacaagaaaa ttgagcccag agggcccaca 660

atcaagccct gtcctccatg caaatgccca gcacctaacc tcttgggtgg accatccgtc 720

ttcatcttcc ctccaaagat caaggatgta ctcatgatct ccctgagccc catagtcaca 780

tgtgtggtgg tggatgtgag cgaggatgac ccagatgtcc agatcagctg gtttgtgaac 840

aacgtggaag tacacacagc tcagacacaa acccatagag aggattacaa cagtactctc 900

cgggtggtca gtgccctccc catccagcac caggactgga tgagtggcaa ggagttcaaa 960

tgcaaggtca acaacaaaga cctcccagcg cccatcgaga gaaccatctc aaaacccaaa 1020

gggtcagtaa gagctccaca ggtatatgtc ttgcctccac cagaagaaga gatgactaag 1080

aaacaggtca ctctgacctg catggtcacc gacttcatgc ctgaagacat ttacgtggag 1140

tggaccaaca acgggaaaac agagctaaac tacaagaaca ctgaaccagt cctggactct 1200

gatggttctt acttcatgta cagcaagctg agagtggaaa agaagaactg ggtggaaaga 1260

aatagctact cctgttcagt ggtccacgag ggtctgcaca atcaccacac gactaagagc 1320

ttctcccgga ctccgggtaa a 1341

<210> 285
<211> 1341
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 285
caggtccaac tgcaagagag cggaccgggc ctggtaaagc catccgacac attgtccctg 60

acgtgtgcgg taagtggaaa ctctatcact agcgactatg cgtggaattg gataagacaa 120

ccgccgggca aggggctgga atggatagga tatatcagct attccggttc tacgacatac 180

aatccttccc tgaaaagcag agtcactatg tcacgcgaca cgtccaagaa tcagttctca 240

ttgaaattgt catccgtaac ggccgttgac actgcggttt attattgcgc aaccggatat 300

tactacggct ctggtttttg gggacaggga acacttgtta ctgttagttc agcctccacc 360

aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt 660

gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc 720

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200

gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcagatg gcagcagggg 1260

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320

ctctccctgt ctccgggtaa a 1341

<210> 286

<400> 286
000

<210> 287

<400> 287
000

<210> 288

<400> 288
000

<210> 289

<400> 289
000

<210> 290

<400> 290
000

<210> 291

<400> 291
000

<210> 292
<211> 1356
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 292
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt agttactact ggagctggat ccggcagccc 120

ccagggaagg gactggagtg gattggatat atctattaca gtgggagcac caactacaac 180

ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtgtatt actgtgcggg gactacgatt 300

tttggagtgg ttaccccaa cttctactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360

gtcaccgtct cctcagcttc caccaagggc ccatccgtct tccccctggc gccctgctcc 420

aggagcacct ccgagagcac agccgccctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa 480

ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggct 540

gtcctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc 600

ttgggcacga aaacctacac ttgcaacgta gatcacaagc ccagcaacac caaggtggac 660

aagagagttg agtccaaata tggtccccca tgcccaccat gcccagcacc tgaggccgcc 720

gggggaccat cagtcttcct gttcccccca aaacccaagg acactctcat gatctcccgg 780

acccctgagg tcacgtgcgt ggtggtggac gtgagccagg aagaccccga ggtccagttc 840

aactggtacg tggatggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 900

ttcaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaac 960

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaaggcctcc cgtcctccat cgagaaaacc 1020

atctccaaag ccaaagggca gccccgagag ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccag 1080

gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctaccccagc 1140

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 1200

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca ggctaaccgt ggacaagagc 1260

agatggcagg aggggaatgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1320

tacacacaga agagcctctc cctgtctctg ggtaaa 1356

<210> 293
<211> 1350
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 293
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgtag cctctggatt caccttcagt agttatgaca tacactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcaatt atttcatatg atggaagtaa aaaagactat 180

acagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatgg acagcctgag agttgaggac tcggctgtgt attcctgtgc gagagaaagt 300

ggctggtccc actactacta ttacggtatg gacgtctggg gccaagggac aatggtcacc 360

gtctcttcag cttccaccaa gggcccatcc gtcttccccc tggcgccctg ctccaggagc 420

acctccgaga gcacagccgc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acgaaaacct acacttgcaa cgtagatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagtcca aatatggtcc cccatgccca ccatgcccag cacctgaggc cgccggggga 720

ccatcagtct tcctgttccc cccaaaaccc aaggacactc tcatgatctc ccggacccct 780

gaggtcacgt gcgtggtggt ggacgtgagc caggaagacc ccgaggtcca gttcaactgg 840

tacgtggatg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagttcaac 900

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaacggcaag 960

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaaggc ctcccgtcct ccatcgagaa aaccatctcc 1020

aaagccaaag ggcagccccg agagccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccaggaggag 1080

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctaccc cagcgacatc 1140

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1200

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaggctaa ccgtggacaa gagcagatgg 1260

caggagggga atgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacaca 1320

cagaagagcc tctccctgtc tctgggtaaa 1350

<210> 294
<211> 1338
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 294
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt agttactatt ggagctggct ccggcagccc 120

gccgggtcgg gactggagtg gattgggcgt ttatatgtca gtgggttcac caactacaac 180

ccctccctca agagtcgagt caccttgtca ctagacccgt ccaggaacca gttgtccctg 240

aaactgagtt ctgtgaccgc cgcggacacg gccgtatatt attgtgcggg agatagtggg 300

aactactggg gttggttcga cccctggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctcagct 360

tccaccaagg gcccatccgt cttccccctg gcgccctgct ccaggagcac ctccgagagc 420

acagccgccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg 480

aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac accttcccgg ctgtcctaca gtcctcagga 540

ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca gcttgggcac gaaaacctac 600

acttgcaacg tagatcacaa gcccagcaac accaaggtgg acaagagagt tgagtccaaa 660

tatggtcccc catgcccacc atgcccagca cctgaggccg ccgggggacc atcagtcttc 720

ctgttccccc caaaacccaa ggacactctc atgatctccc ggacccctga ggtcacgtgc 780

gtggtggtgg acgtgagcca ggaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggatggc 840

gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg cgggaggagc agttcaacag cacgtaccgt 900

gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 960

aaggtctcca acaaaggcct cccgtcctcc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg 1020

cagccccgag agccacaggt gtacaccctg cccccatccc aggaggagat gaccaagaac 1080

caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1140

gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac 1200

ggctccttct tcctctacag caggctaacc gtggacaaga gcagatggca ggaggggaat 1260

gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacaca gaagagcctc 1320

tccctgtctc tgggtaaa 1338

<210> 295
<211> 1353
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 295
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt tactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcattt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc ccacctccct 300

tatagtggga gctactgggc ctttgactac tggggccagg gaacccaggt caccgtctct 360

tcagcctcca ccaagggccc atcggtcttc cccctggcac cctcctccaa gagcacctct 420

gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 480

tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc 540

tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt gggcacccag 600

acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaagttgag 660

cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc cagcacctga agccgccggg 720

ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 780

cctgaggtca catgcgtggt ggtgagcgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 840

tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac 900

aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 960

aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc 1020

tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag 1080

gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac 1140

atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc 1200

gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcaga 1260

tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 1320

acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa 1353

<210> 296
<211> 654
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 296
gacattgtgc tgacacagag tccagcatcc ttggcagtat ctttggggca gcgggcaaca 60

atttcatgcc gtgcatctga aagtgtggag tattttggaa cttctcttat gcactggtat 120

cgccagaagc ctgggcagcc tcccaaactc cttatatatg ccgcttccaa cgtggagtcc 180

ggagtaccag cacgcttttc cggctctggg tccggcacag acttttccct caatatccaa 240

cctgttgaag aagacgattt ttccatgtat ttttgccaac agacacgcaa ggttccatat 300

acattcggcg gcggcactaa acttgagatc aaacgggctg atgctgcacc gactgtgtcc 360

atcttcccac catccagtga gcagttaaca tctggaggtg cctcagtcgt gtgcttcttg 420

aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtggaaga ttgatggcag tgaacgacaa 480

aatggcgtcc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc 540

agcaccctca cgttgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc 600

actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgt 654

<210> 297
<211> 654
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 297
gacatagtct tgactcagag cccggattcc cttgctgtgt ctctgggaga acgagctacg 60

atcaactgca aggcaagtga atccgtagaa tacttcggga catcattgat gcattggtat 120

caacagaaac cggggcaacc gcccaaattg ctgatatatg cggctagtaa tagagaatca 180

ggagtaccgg ataggtttag tggttcagga tcaggtacag atttcaccct gacaataagt 240

agcttgcaag ccgaagacgt agcagtgtat tactgccaac aaacccgaaa ggtgccatat 300

acgtttggac agggtacaaa gttggaaatc aaacgtacgg tggctgcacc atctgtcttc 360

atcttcccgc catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg 420

aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg 480

ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc 540

agcaccctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc 600

acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgt 654

<210> 298

<400> 298
000

<210> 299

<400> 299
000

<210> 300

<400> 300
000

<210> 301

<400> 301
000

<210> 302

<400> 302
000

<210> 303
<211> 642
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 303
gatattcaaa tgacccagtc accatcattc ctgtccgcct cagtgggaga tcgcgtcact 60

attacttgtc gtgctagcca ggggatatca tcatatttgg cttggtatca acaaaagcca 120

ggaaaggccc caaaattcct tatatatgca gctagtacac tccagagtgg tgttcctagc 180

cggttctctg gcagcggctc agggaccgag ttcaccctga caatctccag cttgcagccc 240

gaagactttg caacctacta ttgccagcaa ctgaactcct atcctctgac tttcggggga 300

ggaaccaagg ttgagattaa acggacagtg gccgctcctt ccgtgttcat cttcccacct 360

tccgacgagc agctgaagtc cggcacagct tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 420

cctcgggaag ccaaggtgca gtggaaggtg gacaatgccc tgcagtccgg caactcccaa 480

gagtctgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctaca gcctgtcctc cacactgacc 540

ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtgac ccatcagggc 600

ctgtctagcc ctgtgaccaa gtctttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 304
<211> 642
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 304
gatattgtaa tgactcagtc accctcttca ctgagtgcat cagtaggtga tcgcgttacc 60

atcacttgcc gtgccagtca agacatttca aattaccttg catggtacca acaaaagccc 120

ggaaaagtgc caaagttttt gatttatgcc gcttcaacac tccattcagg agtgccctct 180

cgtttcagtg gatctggcag tggcaccgat tttactctca caataagcag tctccagcct 240

gaggatgtag ccacctatta ttgccaaaaa tataattcag ccccctatac ttttggacag 300

ggcacacgcc ttgagattaa acggacagtg gccgctcctt ccgtgttcat cttcccacct 360

tccgacgagc agctgaagtc cggcacagct tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 420

cctcgggaag ccaaggtgca gtggaaggtg gacaatgccc tgcagtccgg caactcccaa 480

gagtctgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctaca gcctgtcctc cacactgacc 540

ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtgac ccatcagggc 600

ctgtctagcc ctgtgaccaa gtctttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 305
<211> 636
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 305
tcctatgagc tgactcagcc accctcagtg tccgtgtccc caggagagac agccagcatc 60

acctgctctg gagatcaatt gggggaaaat tatgcttgct ggtatcagca gaagccaggc 120

cagtcccctg tgttggtcat ctatcaagat agtaagcggc cctcagggat ccctgagcga 180

ttctctggct ccaactctgg gaacacagcc actctgacca tcagcgggac ccaggctctg 240

gatgaggctg actattactg tcaggcgtgg gacaacagta ttgtggtatt cggcggaggg 300

accaagctga ccgtcctagg tcagcccaag gctgcaccca gtgtcactct gttcccgccc 360

tcctctgagg agcttcaagc caacaaggcc acactggtgt gtctcataag tgacttctac 420

ccgggagccg tgacagtggc ctggaaggcc gatagcagcc ccgtcaaggc gggagtggag 480

accaccacac cctccaaaca aagcaacaac aagtacgcgg ccagcagcta tctgagcctg 540

acgcctgagc agtggaagtc ccacagaagc tacagctgcc aggtcacgca tgaagggagc 600

accgtggaga agacagtggc ccctacagaa tgttca 636

<210> 306
<211> 645
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 306
cagtctgtgc tgactcagcc accctcggtg tcagtggccc ccgggcagac ggccagtatt 60

acctgtgggg gagacaacat tggaagtaaa agtgtgcact ggtaccagca gaagccaggc 120

caggcccctg tgctggtcgt ctatgataat agcgaccggc cctcagggat ccctgagcga 180

ttctctggct ccaactctgg gaccacggcc accctgacca tcagcagggt cgaagccggg 240

gatgaggccg actattactg tcaggtgtgg gatagtagta gtgatcatcc tgtggtattc 300

ggcggaggga ccaaggtcac cgtcctaggt cagcccaagg ctgcacccag tgtcactctg 360

ttcccgccct cctctgagga gcttcaagcc aacaaggcca cactggtgtg tctcataagt 420

gacttctacc cgggagccgt gacagtggcc tggaaggccg atagcagccc cgtcaaggcg 480

ggagtggaga ccaccacacc ctccaaacaa agcaacaaca agtacgcggc cagcagctat 540

ctgagcctga cgcctgagca gtggaagtcc cacagaagct acagctgcca ggtcacgcat 600

gaagggagca ccgtggagaa gacagtggcc cctacagaat gttca 645

<210> 307

<400> 307
000

<210> 308
<211> 253
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 308

```
Gln 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 His Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Thr Ile Gly Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Lys Pro His Ile Val Met Val Thr Ala Leu Leu Tyr Asp Gly Met
            100                 105                 110

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

Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly
    130                 135                 140

Ser Ser Ser Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly
145                 150                 155                 160

Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser
                165                 170                 175

Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val
            180                 185                 190

Tyr Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly
        195                 200                 205

Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala
    210                 215                 220

Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp
```

225 230 235 240

His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245 250

<210> 309
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<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

<400> 310
000

<210> 311
<211> 642
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 311
gacatccaga tgacccagag cccaagcagc ctgagcgcca gcgtcggcga ccgcgtgacc 60

atcacctgtc gtgcccgcca gagcatcggc accgccatcc actggtacca gcagaagcca 120

ggcaaggccc caaagctgct gatctactac gccagcgaga gcatcagcgg tgtgccaagc 180

cgcttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cgtgcagcca 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag agcggcagct ggccatacac cttcggccag 300

ggcaccaagc tggagatcaa gcgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 312
<211> 642
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 312
gacatacaaa tgacacaatc accctcttct ctttctgcaa gcgttggcga ccgtgtcact 60

atcacttgtc gagcccgcca gtccataggt actgccattc actggtatca acagaagcct 120

ggcaaggctc ccaaactcct gattaagtat gccagcgaga gcatttccgg cgtaccttca 180

agattttccg gctccggtag tgggacagat ttcactctca ctatatctag cctccaacca 240

gaagatttcg ccacttacta ctgtcaacaa tcaggttcat ggccttacac tttcggccag 300

gggacaaaat tggagatcaa gcggacagtg gccgctcctt ccgtgttcat cttcccacct 360

tccgacgagc agctgaagtc cggcacagct tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 420

cctcgggaag ccaaggtgca gtggaaggtg gacaatgccc tgcagtccgg caactcccaa 480

gagtctgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctaca gcctgtcctc cacactgacc 540

ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtgac ccatcagggc 600

ctgtctagcc ctgtgaccaa gtctttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 313
<211> 642
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 313

gacatccaga tgacccagag cccaagcagc ctgagcgcca gcgtcggcga ccgcgtgacc 60

atcacctgtc gtgcccgcca gagcatcggc accgccatcc actggtacca gcagaagcca 120

ggcaaggccc caaagctgct gatcaagtac gccagcgaga gcatcagcgg tgtgccaagc 180

cgcttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cgtgcagcca 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag agcggcagct ggccatacac cttcggccag 300

ggcaccaagc tggagatcaa gcgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 314
<211> 642
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 314
gacatccaga tgacccagag cccaagcagc ctgagcgcca gcgtcggcga ccgcgtgacc 60

atcacctgtc gtgcccgcca gagcatcggc accgccatcc actggtacca gcagaagcca 120

ggcaaggccc caaagctgct gatctactac gccagcgaga gcatcagcgg tgtgccaagc 180

cgcttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagcca 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag agcggcagct ggccatacac cttcggccag 300

ggcaccaagc tggagatcaa gcgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 315
<211> 642
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 315
gacatcttgc tgactcagtc tccaggcatc ctgtctgtga gtccaggaga aagagtcagt 60

ttctcctgca gggccagaca gagcattggc acagccatac actggtatca gcaaagaaca 120

aatggttctc caaggcttct cataaagtat gcttctgagt ctatctctgg gatcccttcc 180

aggtttagcg gcagtggatc agggacagat tttactctta ccatcaacag tgtggagtct 240

gaagatattg cagattatta ctgtcaacaa agtgggagct ggccgtacac gttcggaggg 300

gggaccaagc tggaaataaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 316
<211> 253
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 316
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
35 40 45

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Ser Glu
100 105 110

Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser
115 120 125

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
130 135 140

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
145 150 155 160

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
165 170 175

Ser Thr Ile Gly Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
180 185 190

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
195 200 205

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220

Ala Lys Pro His Ile Val Met Val Thr Ala Leu Leu Tyr Asp Gly Met
225 230 235 240

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 317
<211> 648
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 317
cagtctgctc tgacccagcc tgcctccgtg tctggctctc ccggccagtc catcaccatc 60

agctgtaccg gcacctcctc caacatcggc acctacaagt tcgtgtcctg gtatcagcag 120

caccccgaca aggcccccaa agtgctgctg tacgaggtgt ccaagcggcc ctctggcgtg 180

tcctccagat tctccggctc caagtctggc aacaccgcct ccctgaccat cagcggactg 240

caggctgagg accaggccga ctaccactgt gtgtcctacg ctggctctgg caccctgctg 300

tttggcggag gcaccaagct gaccgtgctg ggtcagccca aggctgcacc cagtgtcact 360

ctgttcccgc cctcctctga ggagcttcaa gccaacaagg ccacactggt gtgtctcata 420

agtgacttct acccgggagc cgtgacagtg gcctggaagg ccgatagcag ccccgtcaag 480

gcgggagtgg agaccaccac accctccaaa caaagcaaca acaagtacgc ggccagcagc 540

tatctgagcc tgacgcctga gcagtggaag tcccacagaa gctacagctg ccaggtcacg 600

catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtg gcccctacag aatgttca 648

<210> 318
<211> 248
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 318

Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Gln
1				5				10						15	
Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Asn	Ser	Ile	Thr	Ser	Asp
				20				25					30		
Tyr	Ala	Trp	Asn	Trp	Ile	Arg	Gln	Phe	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp
		35					40					45			
Ile	Gly	Tyr	Ile	Ser	Tyr	Ser	Gly	Ser	Thr	Thr	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu
	50					55					60				
Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Arg	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	Thr	Gly	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Ser	Gly	Phe	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
			100					105					110		
Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Ser	Glu	Gly	Lys	Ser	Ser	Gly	Ser	Gly
		115					120					125			
Ser	Glu	Ser	Lys	Ser	Thr	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser
	130					135					140				
Pro	Asp	Ser	Leu	Ala	Val	Ser	Leu	Gly	Glu	Arg	Ala	Thr	Ile	Asn	Cys
145					150					155					160

Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val
210 215 220

Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 319
<211> 248
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 319
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys 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 Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg
85 90 95

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 320
<211> 248
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 320
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

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

50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg 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 Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
145 150 155 160

Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Val Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu Pro Glu Asp Phe
210 215 220

Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 321
<211> 248
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 321

```
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 Glu Ser Val Glu Tyr Phe
            20                  25                  30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
        35                  40                  45

Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Ile Pro Ala
    50                  55                  60

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

Ser Val Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg
                85                  90                  95

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
            100                 105                 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
        115                 120                 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
    130                 135                 140

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile
145                 150                 155                 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
            180                 185                 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
        195                 200                 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
    210                 215                 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225                 230                 235                 240
```

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 322
<211> 248
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 322
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

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

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

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg 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 Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
145 150 155 160

Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Val Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu Pro Glu Asp Phe
210 215 220

Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 323
<211> 248
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 323
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 Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

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

Ser Val Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg
85 90 95

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 324
<211> 249
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 324
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala His Leu Pro Tyr Ser Gly Ser Tyr Trp Ala Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser
115 120 125

Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln Ser Val
130 135 140

Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln Thr Ala Ser
145 150 155 160

Ile Thr Cys Gly Gly Asp Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val His Trp Tyr
165 170 175

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr Asp Asn Ser
180 185 190

Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly
195 200 205

Thr Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala
210 215 220

Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Pro Val Val
225 230 235 240

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val
245

<210> 325
<211> 249
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 325
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Gly Gly Asp Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
20 25 30

```
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
        35                  40                  45

Asp Asn Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

Asn Ser Gly Thr Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65                  70                  75                  80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
                85                  90                  95

Pro Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Gly Gly Ser Glu
            100                 105                 110

Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser
        115                 120                 125

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
    130                 135                 140

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
145                 150                 155                 160

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
                165                 170                 175

Ala Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
            180                 185                 190

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
        195                 200                 205

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
    210                 215                 220

Ala His Leu Pro Tyr Ser Gly Ser Tyr Trp Ala Phe Asp Tyr Trp Gly
225                 230                 235                 240

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
                245
```

<210> 326
<211> 475
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 326

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

Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Arg	Tyr
			20					25					30		

Asn	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			

Ser	Ser	Ile	Ser	Thr	Ser	Ser	Asn	Tyr	Ile	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50					55					60				

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

Leu	Gln	Met	Ser	Gly	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Ile	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	

Thr	Arg	Gly	Trp	Gly	Pro	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val
			100					105					110		

Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Ser	Glu	Gly	Lys	Ser	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser
		115					120					125			

Glu	Ser	Lys	Ser	Thr	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro
	130					135					140				

Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg
145					150					155					160

Ala	Arg	Gln	Ser	Ile	Gly	Thr	Ala	Ile	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro
				165					170					175	

Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Glu	Ser	Ile	Ser
			180					185					190		

Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr
		195					200					205			

Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Val	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys
	210					215					220				

```
Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
225                 230                 235                 240

Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
                245                 250                 255

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
            260                 265                 270

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
        275                 280                 285

Cys Val Val Val Ser Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
    290                 295                 300

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
305                 310                 315                 320

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
                325                 330                 335

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
            340                 345                 350

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
        355                 360                 365

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Tyr Pro Pro Ser Arg Glu
    370                 375                 380

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
385                 390                 395                 400

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
                405                 410                 415

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
            420                 425                 430

Ala Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
        435                 440                 445

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
    450                 455                 460
```

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470 475

<210> 327
<211> 475
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 327
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 Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala
20 25 30

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

Tyr Tyr Ala Ser Glu Ser Ile 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 Val Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly
100 105 110

Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Asn
145 150 155 160

Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175

Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

```
Gly Arg Phe Thr Phe Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Asp Leu
        195                 200                 205

Gln Met Ser Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Thr
    210                 215                 220

Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
225                 230                 235                 240

Val Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
                245                 250                 255

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
            260                 265                 270

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
        275                 280                 285

Cys Val Val Val Ser Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
    290                 295                 300

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
305                 310                 315                 320

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
                325                 330                 335

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
            340                 345                 350

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
        355                 360                 365

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Tyr Pro Pro Ser Arg Glu
    370                 375                 380

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
385                 390                 395                 400

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
                405                 410                 415

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
            420                 425                 430
```

Ala Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
435 440 445

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
450 455 460

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470 475

<210> 328
<211> 243
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 328
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Ser Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser
115 120 125

Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
130 135 140

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg

145 150 155 160

Ala Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser
180 185 190

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
195 200 205

Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
210 215 220

Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ile Lys

<210> 329
<211> 243
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 329
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 Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala
20 25 30

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

Tyr Tyr Ala Ser Glu Ser Ile 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 Val Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly
100 105 110

Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Asn
145 150 155 160

Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175

Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Phe Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Asp Leu
195 200 205

Gln Met Ser Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220

Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
225 230 235 240

Val Ser Ser

<210> 330
<211> 243
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 330
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

```
Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

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

Leu Gln Met Ser Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Thr Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser
        115                 120                 125

Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
    130                 135                 140

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
145                 150                 155                 160

Ala Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
                165                 170                 175

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser
            180                 185                 190

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
        195                 200                 205

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
    210                 215                 220

Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
225                 230                 235                 240

Glu Ile Lys
```

<210> 331
<211> 243
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 331

```
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 Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala
            20                  25                  30

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

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile 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 Gly Ser Trp Pro Tyr
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly
            100                 105                 110

Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu
        115                 120                 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser
    130                 135                 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Asn
145                 150                 155                 160

Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
                165                 170                 175

Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
            180                 185                 190

Gly Arg Phe Thr Phe Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Asp Leu
        195                 200                 205

Gln Met Ser Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Thr
    210                 215                 220

Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
225                 230                 235                 240
```

Val Ser Ser

<210> 332
<211> 243
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 332
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Ser Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser
115 120 125

Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
130 135 140

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
145 150 155 160

Ala Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser

180 185 190

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
195 200 205

Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
210 215 220

Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ile Lys

<210> 333
<211> 243
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 333
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 Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala
20 25 30

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

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile 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 Val Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly
100 105 110

Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Asn
145 150 155 160

Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175

Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Phe Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Asp Leu
195 200 205

Gln Met Ser Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220

Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
225 230 235 240

Val Ser Ser

<210> 334
<211> 243
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 334
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

```
Leu Gln Met Ser Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Thr Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser
        115                 120                 125

Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
    130                 135                 140

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
145                 150                 155                 160

Ala Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
                165                 170                 175

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser
            180                 185                 190

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
        195                 200                 205

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
    210                 215                 220

Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
225                 230                 235                 240

Glu Ile Lys
```

<210> 335
<211> 243
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 335

```
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 Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala
            20                  25                  30
```

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

Tyr Tyr Ala Ser Glu Ser Ile 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 Gly Ser Trp Pro Tyr
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly
            100                 105                 110

Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu
        115                 120                 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser
    130                 135                 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Asn
145                 150                 155                 160

Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
                165                 170                 175

Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
            180                 185                 190

Gly Arg Phe Thr Phe Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Asp Leu
        195                 200                 205

Gln Met Ser Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Thr
    210                 215                 220

Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
225                 230                 235                 240

Val Ser Ser
```

<210> 336
<211> 243

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 336
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Ser Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser
115 120 125

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

Gly Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg
145 150 155 160

Ala Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr
165 170 175

Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser
180 185 190

Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
195 200 205

Leu Thr Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys

210 215 220

Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ile Lys

<210> 337
<211> 243
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 337
Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Gly Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala
20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Val Glu Ser
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly
100 105 110

Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Asn
145 150 155 160

Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175

Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Phe Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Asp Leu
195 200 205

Gln Met Ser Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220

Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
225 230 235 240

Val Ser Ser

<210> 338
<211> 432
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 338
Phe Lys Ile Pro Ile Glu Glu Leu Glu Asp Arg Val Phe Val Asn Cys
1 5 10 15

Asn Thr Ser Ile Thr Trp Val Glu Gly Thr Val Gly Thr Leu Leu Ser
20 25 30

Asp Ile Thr Arg Leu Asp Leu Gly Lys Arg Ile Leu Asp Pro Arg Gly
35 40 45

Ile Tyr Arg Cys Asn Gly Thr Asp Ile Tyr Lys Asp Lys Glu Ser Thr
50 55 60

Val Gln Val His Tyr Arg Met Gly Ser Ala Asp Asp Ala Lys Lys Asp
65 70 75 80

Ala Ala Lys Lys Asp Asp Ala Lys Lys Asp Asp Ala Lys Lys Asp Gly
85 90 95

Ser Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Gly Ile Thr Gln Thr Pro Tyr Lys
100 105 110

```
Val Ser Ile Ser Gly Thr Thr Val Ile Leu Thr Cys Pro Gln Tyr Pro
        115                 120                 125

Gly Ser Glu Ile Leu Trp Gln His Asn Asp Lys Asn Ile Gly Gly Asp
    130                 135                 140

Glu Asp Asp Lys Asn Ile Gly Ser Asp Glu Asp His Leu Ser Leu Lys
145                 150                 155                 160

Glu Phe Ser Glu Leu Glu Gln Ser Gly Tyr Tyr Val Cys Tyr Pro Arg
                165                 170                 175

Gly Ser Lys Pro Glu Asp Ala Asn Phe Tyr Leu Tyr Leu Arg Ala Arg
            180                 185                 190

Val Ser Pro Pro Ser Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
        195                 200                 205

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
    210                 215                 220

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
225                 230                 235                 240

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
                245                 250                 255

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
            260                 265                 270

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
        275                 280                 285

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
    290                 295                 300

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
305                 310                 315                 320

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
                325                 330                 335

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
            340                 345                 350
```

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

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
370 375 380

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
385 390 395 400

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly
405 410 415

Gly Gly Leu Asn Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu
420 425 430

<210> 339
<211> 426
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 339
Gln Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Gly Ile Thr Gln Thr Pro Tyr Lys
1 5 10 15

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

Gly Ser Glu Ile Leu Trp Gln His Asn Asp Lys Asn Ile Gly Gly Asp
35 40 45

Glu Asp Asp Lys Asn Ile Gly Ser Asp Glu Asp His Leu Ser Leu Lys
50 55 60

Glu Phe Ser Glu Leu Glu Gln Ser Gly Tyr Tyr Val Cys Tyr Pro Arg
65 70 75 80

Gly Ser Lys Pro Glu Asp Ala Asn Phe Tyr Leu Tyr Leu Arg Ala Arg
85 90 95

Val Gly Ser Ala Asp Asp Ala Lys Lys Asp Ala Ala Lys Lys Asp Asp
100 105 110

Ala Lys Lys Asp Asp Ala Lys Lys Asp Gly Ser Gln Ser Ile Lys Gly
115 120 125

```
Asn His Leu Val Lys Val Tyr Asp Tyr Gln Glu Asp Gly Ser Val Leu
    130                 135                 140

Leu Thr Cys Asp Ala Glu Ala Lys Asn Ile Thr Trp Phe Lys Asp Gly
145                 150                 155                 160

Lys Met Ile Gly Phe Leu Thr Glu Asp Lys Lys Lys Trp Asn Leu Gly
                165                 170                 175

Ser Asn Ala Lys Asp Pro Arg Gly Met Tyr Gln Cys Lys Gly Ser Gln
            180                 185                 190

Asn Lys Ser Lys Pro Leu Gln Val Tyr Tyr Arg Met Gly Ser Gly Ser
        195                 200                 205

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
    210                 215                 220

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
225                 230                 235                 240

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
                245                 250                 255

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
            260                 265                 270

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
        275                 280                 285

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
    290                 295                 300

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
305                 310                 315                 320

Gln Val Tyr Thr Phe Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
                325                 330                 335

Val Ser Leu Arg Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
            340                 345                 350

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
        355                 360                 365
```

Lys Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Arg Leu Glu Ser Arg Leu
370 375 380

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
385 390 395 400

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
405 410 415

Leu Ser Gly Gly His His His His His His
420 425

<210> 340
<211> 805
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 340
Gln Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Gly Ile Thr Gln Thr Pro Tyr Lys
1 5 10 15

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

Gly Ser Glu Ile Leu Trp Gln His Asn Asp Lys Asn Ile Gly Gly Asp
35 40 45

Glu Asp Asp Lys Asn Ile Gly Ser Asp Glu Asp His Leu Ser Leu Lys
50 55 60

Glu Phe Ser Glu Leu Glu Gln Ser Gly Tyr Tyr Val Cys Tyr Pro Arg
65 70 75 80

Gly Ser Lys Pro Glu Asp Ala Asn Phe Tyr Leu Tyr Leu Arg Ala Arg
85 90 95

Val Gly Ser Ala Asp Asp Ala Lys Lys Asp Ala Ala Lys Lys Asp Asp
100 105 110

Ala Lys Lys Asp Asp Ala Lys Lys Asp Gly Ser Gln Ser Ile Lys Gly
115 120 125

Asn His Leu Val Lys Val Tyr Asp Tyr Gln Glu Asp Gly Ser Val Leu

130 135 140

Leu Thr Cys Asp Ala Glu Ala Lys Asn Ile Thr Trp Phe Lys Asp Gly
145 150 155 160

Lys Met Ile Gly Phe Leu Thr Glu Asp Lys Lys Lys Trp Asn Leu Gly
165 170 175

Ser Asn Ala Lys Asp Pro Arg Gly Met Tyr Gln Cys Lys Gly Ser Gln
180 185 190

Asn Lys Ser Lys Pro Leu Gln Val Tyr Tyr Arg Met Gly Gly Gly Ser
195 200 205

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
210 215 220

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
225 230 235 240

Gln Ser Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
245 250 255

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
260 265 270

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
275 280 285

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
290 295 300

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
305 310 315 320

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
325 330 335

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

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
355 360 365

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala

370 375 380

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
385 390 395 400

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
405 410 415

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
420 425 430

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
435 440 445

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
450 455 460

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
465 470 475 480

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
485 490 495

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
500 505 510

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
515 520 525

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
530 535 540

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
545 550 555 560

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
565 570 575

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
580 585 590

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
595 600 605

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro

610 615 620

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys
625 630 635 640

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
645 650 655

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
660 665 670

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
675 680 685

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
690 695 700

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
705 710 715 720

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
725 730 735

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
740 745 750

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
755 760 765

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
770 775 780

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Gly Gly Ser His His His
785 790 795 800

His His His His His
805

<210> 341
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 341
Pro Gln Tyr Pro Gly Ser Glu Ile Leu
1 5

<210> 342
<211> 262
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 342

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

Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Arg	Tyr
			20					25					30		

Asn	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			

Ser	Ser	Ile	Ser	Thr	Ser	Ser	Asn	Tyr	Ile	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50					55					60				

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

Leu	Gln	Met	Ser	Gly	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Ile	Tyr	Tyr	Cys
					85					90					95

Thr	Arg	Gly	Trp	Gly	Pro	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val
			100					105					110		

Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Thr	Glu	Gly	Lys	Ser	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Glu
		115					120					125			

Ser	Lys	Ser	Thr	Asp	Ile	Leu	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Gly	Ile	Leu	Ser
	130					135					140				

Val	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	Val	Ser	Phe	Ser	Cys	Arg	Ala	Arg	Gln	Ser
145					150					155					160

Ile	Gly	Thr	Ala	Ile	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Arg	Thr	Asn	Gly	Ser	Pro
				165					170					175	

Arg	Leu	Leu	Ile	Lys	Tyr	Ala	Ser	Glu	Ser	Ile	Ser	Gly	Ile	Pro	Ser
			180					185					190		

Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Asn
		195					200					205			

Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
210 215 220

Ser Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
225 230 235 240

Pro Gly Gly Gln His His His His His His Gly Ala Tyr Pro Tyr Asp
245 250 255

Val Pro Asp Tyr Ala Ser
260

<210> 343
<211> 262
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 343
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Ser Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Thr Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu
115 120 125

Ser Lys Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser

130 135 140

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Arg Gln Ser
145 150 155 160

Ile Gly Thr Ala Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
165 170 175

Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser
180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
195 200 205

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
210 215 220

Ser Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
225 230 235 240

Pro Gly Gly Gln His His His His His His Gly Ala Tyr Pro Tyr Asp
245 250 255

Val Pro Asp Tyr Ala Ser
260

<210> 344
<211> 262
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 344
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

```
Lys Gly Arg Phe Thr Phe Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Asp
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Ser Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Thr Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ser Gly Thr Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu
        115                 120                 125

Ser Lys Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
    130                 135                 140

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Arg Gln Ser
145                 150                 155                 160

Ile Gly Thr Ala Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
                165                 170                 175

Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser
            180                 185                 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
        195                 200                 205

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
    210                 215                 220

Ser Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
225                 230                 235                 240

Pro Gly Gly Gln His His His His His His Gly Ala Tyr Pro Tyr Asp
                245                 250                 255

Val Pro Asp Tyr Ala Ser
            260
```

<210> 345
<211> 262
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 345

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
            20                  25                  30

Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

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

Leu Gln Met Ser Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Thr Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ser Gly Thr Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu
        115                 120                 125

Ser Lys Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
    130                 135                 140

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Arg Gln Ser
145                 150                 155                 160

Ile Gly Thr Ala Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
                165                 170                 175

Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser
            180                 185                 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
        195                 200                 205

Ser Val Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
    210                 215                 220

Ser Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
225                 230                 235                 240
```

Pro Gly Gly Gln His His His His His His Gly Ala Tyr Pro Tyr Asp
245 250 255

Val Pro Asp Tyr Ala Ser
260

<210> 346
<211> 262
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 346
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Ser Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Thr Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu
115 120 125

Ser Lys Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
130 135 140

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Arg Gln Ser
145 150 155 160

Ile Gly Thr Ala Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
165 170 175

Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser
180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
195 200 205

Ser Val Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Gly
210 215 220

Ser Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
225 230 235 240

Pro Gly Gly Gln His His His His His His Gly Ala Tyr Pro Tyr Asp
245 250 255

Val Pro Asp Tyr Ala Ser
260

<210> 347
<211> 262
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 347
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Ser Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Thr Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu
115 120 125

Ser Lys Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
130 135 140

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Arg Gln Ser
145 150 155 160

Ile Gly Thr Ala Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
165 170 175

Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser
180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
195 200 205

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Gly
210 215 220

Ser Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
225 230 235 240

Pro Gly Gly Gln His His His His His His Gly Ala Tyr Pro Tyr Asp
245 250 255

Val Pro Asp Tyr Ala Ser
260

<210> 348
<211> 262
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 348
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

```
Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

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

Leu Gln Met Ser Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Thr Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ser Gly Thr Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu
        115                 120                 125

Ser Lys Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
    130                 135                 140

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Arg Gln Ser
145                 150                 155                 160

Ile Gly Thr Ala Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
                165                 170                 175

Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser
            180                 185                 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
        195                 200                 205

Ser Val Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Gly
    210                 215                 220

Ser Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
225                 230                 235                 240

Pro Gly Gly Gln His His His His His His Gly Ala Tyr Pro Tyr Asp
                245                 250                 255

Val Pro Asp Tyr Ala Ser
            260
```

<210> 349
<211> 262
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 349

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

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Gly
210 215 220

Ser Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
225 230 235 240

Pro Gly Gly Gln His His His His His His Gly Ala Tyr Pro Tyr Asp
245 250 255

Val Pro Asp Tyr Ala Ser
260

<210> 350
<211> 262
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 350
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Ser Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Thr Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu
115 120 125

Ser Lys Ser Thr Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Gly Ile Leu Ser
130 135 140

Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Arg Gln Ser
145 150 155 160

Ile Gly Thr Ala Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro
165 170 175

Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser
180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn
195 200 205

Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Gly
210 215 220

Ser Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
225 230 235 240

Pro Gly Gly Gln His His His His His His Gly Ala Tyr Pro Tyr Asp
245 250 255

Val Pro Asp Tyr Ala Ser
260

<210> 351
<211> 479
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 351
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 Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Val Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg
85 90 95

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Arg
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240

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

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser
260 265 270

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
275 280 285

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser His Glu Asp Pro
290 295 300

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

305 310 315 320

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
325 330 335

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
340 345 350

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
355 360 365

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Leu
370 375 380

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Leu Cys
385 390 395 400

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
405 410 415

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Leu Thr Trp Pro Pro Val Leu Asp
420 425 430

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
435 440 445

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
450 455 460

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
465 470 475

<210> 352
<211> 482
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 352
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Arg
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly
            100                 105                 110

Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu
        115                 120                 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
    130                 135                 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp
145                 150                 155                 160

Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
                165                 170                 175

Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Arg Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys
            180                 185                 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
        195                 200                 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
    210                 215                 220

Arg Asp Gln Asn Tyr Asp Ile Leu Thr Gly His Tyr Gly Met Asp Val
225                 230                 235                 240

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser
                245                 250                 255

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
            260                 265                 270
```

```
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
        275                 280                 285

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser His
    290                 295                 300

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
305                 310                 315                 320

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
                325                 330                 335

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
            340                 345                 350

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
        355                 360                 365

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
    370                 375                 380

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

Leu Leu Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
                405                 410                 415

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Leu Thr Trp Pro Pro
            420                 425                 430

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
        435                 440                 445

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
    450                 455                 460

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
465                 470                 475                 480

Pro Gly
```

<210> 353
<211> 481
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 353

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

Thr	Ala	Ser	Ile	Thr	Cys	Gly	Gly	Asp	Asn	Ile	Gly	Ser	Lys	Ser	Val
			20					25					30		

His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Val	Leu	Val	Val	Tyr
		35					40					45			

Asp	Asn	Ser	Asp	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Glu	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser
	50					55					60				

Asn	Ser	Gly	Thr	Thr	Ala	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Gly
65					70					75					80

Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Val	Trp	Asp	Ser	Ser	Ser	Asp	His
				85					90					95	

Pro	Val	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Thr	Val	Leu	Gly	Gly	Ser
			100					105					110		

Glu	Gly	Lys	Ser	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Glu	Ser	Lys	Ser	Thr	Gly	Gly
		115					120					125			

Ser	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly
	130					135					140				

Arg	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Tyr
145					150					155					160

Tyr	Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp
				165					170					175	

Val	Ala	Phe	Ile	Ser	Tyr	Asp	Gly	Ser	Asn	Lys	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser
			180					185					190		

Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu
		195					200					205			

Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr
	210					215					220				

```
Cys Ala His Leu Pro Tyr Ser Gly Ser Tyr Trp Ala Phe Asp Tyr Trp
225                 230                 235                 240

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp
                245                 250                 255

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
            260                 265                 270

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
        275                 280                 285

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser His Glu
    290                 295                 300

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305                 310                 315                 320

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
                325                 330                 335

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
            340                 345                 350

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
        355                 360                 365

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
    370                 375                 380

Val Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385                 390                 395                 400

Leu Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
                405                 410                 415

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Leu Thr Trp Pro Pro Val
            420                 425                 430

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
        435                 440                 445

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
    450                 455                 460
```

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465 470 475 480

Gly

<210> 354
<211> 454
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 354
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

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

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

Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
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

Gly Thr Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Pro Asn Phe Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225 230 235 240

Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
245 250 255

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

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

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

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

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

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

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

Asn Gln Val Ser Leu Leu Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Leu
385 390 395 400

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

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

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

Leu Ser Leu Ser Pro Gly
450

<210> 355
<211> 448
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 355
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

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

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

Gly Arg Leu Tyr Val Ser Gly Phe Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Leu Ser Leu Asp Pro Ser Arg Asn Gln Leu 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

Gly Asp Ser Gly Asn Tyr Trp Gly Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

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

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

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

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

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

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

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser His Glu Asp
260 265 270

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

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

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

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

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

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

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

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Leu Thr Trp Pro Pro Val Leu

385 390 395 400

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

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 356
<211> 452
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 356
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ile Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Lys Lys Asp Tyr Thr Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Val Glu Asp Ser Ala Val Tyr Ser Cys
85 90 95

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

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu Ser Pro Gly
450

<210> 357
<211> 484
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 357
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
35 40 45

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Ser Glu
100 105 110

Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser
115 120 125

```
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
    130                 135                 140

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
145                 150                 155                 160

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
                165                 170                 175

Ser Thr Ile Gly Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
            180                 185                 190

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
        195                 200                 205

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
    210                 215                 220

Ala Lys Pro His Ile Val Met Val Thr Ala Leu Leu Tyr Asp Gly Met
225                 230                 235                 240

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Glu Pro Lys
                245                 250                 255

Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
            260                 265                 270

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

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val
    290                 295                 300

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
305                 310                 315                 320

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
                325                 330                 335

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
            340                 345                 350

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
        355                 360                 365
```

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
370 375 380

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

Val Ser Leu Leu Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
405 410 415

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Leu Thr Trp
420 425 430

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
435 440 445

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
450 455 460

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
465 470 475 480

Leu Ser Pro Gly

<210> 358
<211> 445
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 358
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

```
Leu Gln Met Ser Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Thr Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

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

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
    130                 135                 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145                 150                 155                 160

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

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
            180                 185                 190

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

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

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

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

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320
```

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Tyr Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

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

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

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

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 359
<211> 449
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 359
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Arg Leu Val Arg Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Phe Asn Asn
20 25 30

Asn Ala Ala Trp Ser Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Leu Tyr Asp Tyr Ala
50 55 60

Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Val Asn Pro Asp Thr Ser Arg Asn

65 70 75 80

Gln Phe Thr Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Leu
85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Tyr Ser Ser Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser His Glu
260 265 270

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

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

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

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

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

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

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

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

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ala Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

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

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

Gly

<210> 360
<211> 474
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 360
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 Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala
20 25 30

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

```
Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile 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 Gly Ser Trp Pro Tyr
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly
            100                 105                 110

Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu
        115                 120                 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser
    130                 135                 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Asn
145                 150                 155                 160

Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
                165                 170                 175

Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
            180                 185                 190

Gly Arg Phe Thr Phe Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Asp Leu
        195                 200                 205

Gln Met Ser Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Thr
    210                 215                 220

Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
225                 230                 235                 240

Val Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
                245                 250                 255

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
            260                 265                 270

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
        275                 280                 285
```

```
Cys Val Val Val Ser Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
    290                 295                 300

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
305                 310                 315                 320

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
                325                 330                 335

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
            340                 345                 350

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
        355                 360                 365

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Tyr Pro Pro Ser Arg Glu
    370                 375                 380

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
385                 390                 395                 400

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
                405                 410                 415

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
            420                 425                 430

Ala Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
        435                 440                 445

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
    450                 455                 460

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
465                 470


<210> 361
<211> 455
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 361
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1               5                   10                  15
```

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

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

Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
    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

Gly Thr Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Pro Asn Phe Tyr Tyr Gly Met
            100                 105                 110

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

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

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

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

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

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

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

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225                 230                 235                 240

Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
                245                 250                 255
```

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

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

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

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

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

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

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

Asn Gln Val Ser Leu Leu Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Leu
385 390 395 400

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

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

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

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 362
<211> 475
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 362

```
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 Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala
            20                  25                  30

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

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile 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 Gly Ser Trp Pro Tyr
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly
            100                 105                 110

Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu
        115                 120                 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser
    130                 135                 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Asn
145                 150                 155                 160

Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
                165                 170                 175

Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
            180                 185                 190

Gly Arg Phe Thr Phe Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Asp Leu
        195                 200                 205

Gln Met Ser Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Thr
    210                 215                 220

Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
225                 230                 235                 240
```

Val Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
245 250 255

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
260 265 270

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
275 280 285

Cys Val Val Val Ser Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
290 295 300

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
305 310 315 320

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
325 330 335

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
340 345 350

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
355 360 365

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Tyr Pro Pro Ser Arg Glu
370 375 380

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
385 390 395 400

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
405 410 415

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
420 425 430

Ala Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
435 440 445

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
450 455 460

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470 475

<210> 363
<211> 1437
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 363
gagattgttc tcacccaatc cccagctact ctctctcttt cacccggtga gcgggcaacc 60

ctctcctgta gagccagcga gagcgtggag tattttggca catccctgat gcactggtat 120

cagcaaaaac caggacaacc ccccagactc ctcatatatg ccgcctcaaa tgtcgagagt 180

gggatacctg cacggttttc aggaagcggc agcggtactg acttcacatt gactatatcc 240

tctgtagagc cagaggattt tgcagtctac ttctgccagc aaactaggaa ggttccatat 300

acttttgggg gcggtacaaa agttgagata aagggcggct ccgagggcaa gagcagcggc 360

agcggcagcg agagcaagag caccggcggc agccaagtac agctccagga gtcaggacct 420

gggctcgtca aaccatctca gacattgtcc ctgacatgca cagtttccgg caacagtatt 480

acttccgact atgcttggaa ttggatcagg caattcccag gaaagcggct cgagtggata 540

ggttatattt cttactctgg atctactacc tacaatccca gtttgaagtc tcgcgtgaca 600

attagccggg acacatcaaa aaatcaattc tcacttaaac ttagttctgt aaccgctgcc 660

gatacagccg tgtactactg cgccactggt tattattatg gaagcggatt ttgggggcaa 720

ggaactttgg tgaccgtctc ttccgagccc aaatctagcg acaaaactca cacatgtcca 780

ccgtgcccag cacctgaagc agcaggggga ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc 840

aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct gaggtcacat gcgtggtggt gagcgtgagc 900

cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc 960

aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc 1020

gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc 1080

ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag 1140

gtgtacgtgc tgcccccatc ccgggaggag atgaccaaga accaggtcag cctgctgtgc 1200

ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg 1260

gagaacaact acctcacctg gcctcccgtg ctggactccg acggctcctt cttcctctac 1320

agcaagctca ccgtggacaa gtctagatgg cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg 1380

atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg cagaagagcc tctccctgtc tccgggt 1437

<210> 364
<211> 1356
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 364
gaggtacaac ttgtcgaaag tggcggtgga gtcgtccagc ctgggcgatc acttcgcctc 60

tcctgtgtag cctctggttt cactttctca tcttacgaca tacactgggt ccgccaggca 120

cctggtaagg ggctggagtg ggttgccatc attagttacg atggctccaa aaaagattac 180

accgatagcg taaagggcag atttaccatt tccagggata attcaaagaa caccctgtat 240

ctgcaaatgg acagcctccg cgtcgaagac tctgcagttt atagctgtgc cagggagtca 300

ggctggtccc attattacta ttatggtatg gacgtttggg gccagggaac catggtcact 360

gttagttcag cctccaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaaa 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgtccac cgtgcccagc acctgaagca 720

gcagggggac cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg agcgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacgtgct gccccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgctgtgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta cctcacctgg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag 1260

tctagatggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggt 1356

<210> 365
<211> 1443
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 365
cagagcgtac ttacccagcc tcccagcgtg tctgtagccc caggacagac agccagtatt 60

acatgcggtg gtgacaatat aggttccaaa tccgtgcatt ggtaccagca gaagccaggg 120

caagctcccg tgctcgtggt atatgataat tccgaccgcc cttccggcat tcccgaacgg 180

tttagtggtt caaattcagg caccacagca actctgacca taagcagagt cgaagctgga 240

gacgaagccg actactactg tcaggtatgg gactctagta gtgaccaccc tgtcgtcttc 300

ggtgggggaa ccaaagtgac cgttctgggc ggctccgagg gcaagagcag cggcagcggc 360

agcgagagca agagcaccgg cggcagccag gtccagctcg tagaaagtgg gggcggcgta 420

gttcagccag gcaggagtct ccggctgagt tgtgcagcca gcggctttac tttttcctac 480

tatggaatgc actgggtacg tcaggcaccc ggcaaaggtt tggagtgggt cgcattcatt 540

tcttatgatg gatcaaataa gtattatgcc gatagtgtaa agggcagatt tacaataagt 600

cgagacaact caaagaacac tctctacctc caaatgaata gtcttcgggc agaggatact 660

gcagtgtact attgtgctca tcttccttat tccggttctt actgggcatt cgattattgg 720

gggcaaggga cacaagttac cgtgtctagc gagcccaaat ctagcgacaa aactcacaca 780

tgtccaccgt gcccagcacc tgaagcagca gggggaccgt cagtcttcct cttccccccа 840

aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtgagc 900

gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat 960

aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 1020

ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac 1080

aaagccctcc cagccccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa 1140

ccacaggtgt acgtgctgcc cccatcccgg gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg 1200

ctgtgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1260

cagccggaga acaactacct cacctggcct cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc 1320

ctctacagca agctcaccgt ggacaagtct agatggcagc aggggaacgt cttctcatgc 1380

tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1440

ggt 1443

<210> 366
<211> 1452
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 366
agcagcgaat tgacccaacc accttccgtc agcgtcgcac cagggcaaac cgcccgcatc 60

acatgcggtg ggaacaatat aggaagcaaa tctgtccact ggtaccagca aaaaccagga 120

caagcccctg ttctggtcgt ctatgatgac agcgacagac caagtggtat tcccgagaga 180

ttctccggta gcaactctgg aaatacagct actttgacca tctccagagt tgaggctggt 240

gacgaggcag attactattg ccaggtctgg gacagctcca gcgaccacgt cgtattcggt 300

ggcgggacca agctgactgt gctgggcggc tccgagggca agagcagcgg cagcggcagc 360

gagagcaaga gcaccggcgg cagccaggtg cagttggtag agtcaggagg gggcctcgtt 420

caacctggtg gcagcctccg tttgtcttgt gctgccagtg gatttacttt cagtcactac 480

gcaatgagct gggtgagaca agcacctggc aagggccttg agtgggtctc cactatcggc 540

ggttcagggg ggagcactta ctacgctgac tctgtaaaag gtcgctttac tatatctaga 600

gataactcta aaaacacact ctacttgcag atgaacagcc tgcgagccga agatacagcc 660

gtgtactact gcgccaagcc tcatattgta atggtcactg ccctcttgta tgatggcatg 720

gatgtttggg gccaagggac aatggtgaca gtctcaagcg agcccaaatc tagcgacaaa 780

actcacacat gtccaccgtg cccagcacct gaagcagcag ggggaccgtc agtcttcctc 840

ttcccccaa aacccaagga caccctcatg atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg 900

gtggtgagcg tgagccacga agaccctgag gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg 960

gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg 1020

gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag 1080

gtctccaaca aagccctccc agcccccatc gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag 1140

ccccgagaac cacaggtgta cgtgctgccc ccatcccggg aggagatgac caagaaccag 1200

gtcagcctgc tgtgcctggt caaaggcttc tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag 1260

agcaatgggc agccggagaa caactacctc acctggcctc ccgtgctgga ctccgacggc 1320

tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg gacaagtcta gatggcagca ggggaacgtc 1380

ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc 1440

ctgtctccgg gt 1452

<210> 367
<211> 1362
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 367
caggttcaac ttcaagaatc cgggccaggt ctggtcaagc cttcagagac tttgtccctt 60

acttgcacag tgagcggtgg ctctatctca agttactact ggtcatggat acggcagccc 120

ccaggaaagg ggcttgagtg gattgggtac atttattact cagggtcaac aaactacaat 180

ccctccctca aatcccgagt gacaattagt gtcgatacat ctaaaaacca gttttccctg 240

aaattgagct cagtcaccgc agctgatact gcagtctatt attgtgctgg cacaacaatc 300

ttcggggtag taactccaaa cttctactac gggatggacg tgtgggggca aggaacaacc 360

gtaacagtaa gtagtgcctc caccaagggc ccatcggtct tccccctggc accctcctcc 420

aagagcacct ctgggggcac agcggccctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa 480

ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggct 540

gtcctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc 600

ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac 660

aagaaagttg agcccaaatc ttgtgacaaa actcacacat gtccaccgtg cccagcacct 720

gaagcagcag ggggaccgtc agtcttcctc ttcccccaa aacccaagga caccctcatg 780

atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtgagcg tgagccacga agaccctgag 840

gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 900

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 960

tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1020

gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta cgtgctgccc 1080

ccatcccggg aggagatgac caagaaccag gtcagcctgc tgtgcctggt caaaggcttc 1140

tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacctc 1200

acctggcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg 1260

gacaagtcta gatggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1320

cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gt 1362

<210> 368
<211> 1356
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 368
gaggtacaac ttgtcgaaag tggcggtgga gtcgtccagc ctgggcgatc acttcgcctc 60

tcctgtgtag cctctggttt cactttctca tcttacgaca tacactgggt ccgccaggca 120

cctggtaagg ggctggagtg ggttgccatc attagttacg atggctccaa aaaagattac 180

accgatagcg taaagggcag atttaccatt tccagggata attcaaagaa caccctgtat 240

ctgcaaatgg acagcctccg cgtcgaagac tctgcagttt atagctgtgc cagggagtca 300

ggctggtccc attattacta ttatggtatg gacgtttggg gccagggaac catggtcact 360

gttagttcag cctccaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaaa 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgtccac cgtgcccagc acctgaagca 720

gcaggggac cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg agcgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacgtgct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgctgtgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta cctcacctgg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag 1260

tctagatggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggt 1356

<210> 369
<211> 1344
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 369
caagtacaac ttcaagagtc tggccctggg cttgttaagc cctcagagac cttgtcactg 60

acctgtaccg tatcaggcgg gtcaatttca tcttactact ggagttggct tcgtcagcct 120

gccggatctg gactggagtg gataggtaga ctgtatgttt ccggctttac aaattacaac 180

ccatctttga aaagccgtgt gactctcagc ctcgaccctt ctcggaatca actttcactt 240

aaattgtctt ctgttacagc tgccgacact gcagtatatt attgtgcagg ggactcaggc 300

aactattggg gatggtttga tccttggggg caggggaccc tggtaaccgt gagttctgcc 360

tccaccaagg gcccatcggt cttccccctg gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc 420

acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg 480

aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac accttcccgg ctgtcctaca gtcctcagga 540

ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca gcttgggcac ccagacctac 600

atctgcaacg tgaatcacaa gcccagcaac accaaggtgg acaagaaagt tgagcccaaa 660

tcttgtgaca aaactcacac atgtccaccg tgcccagcac ctgaagcagc aggggggaccg 720

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 780

gtcacatgcg tggtggtgag cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 840

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc 900

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 960

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 1020

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacgtgctgc ccccatcccg ggaggagatg 1080

accaagaacc aggtcagcct gctgtgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 1140

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactacc tcacctggcc tcccgtgctg 1200

gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagtc tagatggcag 1260

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 1320

aagagcctct ccctgtctcc gggt 1344

<210> 370
<211> 1365
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 370
caggttcagc tgcaagagtc tggccctggc ctggtcaagc cttccgagac actgtctctg 60

acctgcaccg tgtctggcgg ctccatctcc tcctactact ggtcctggat cagacagcct 120

cctggcaaag gcctggaatg gatcggctac atctactact ccggctccac caactacaac 180

cccagcctga agtccagagt gaccatctcc gtggacacct ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgtcct ccgtgaccgc tgctgatacc gccgtgtact attgtgctgg caccaccatc 300

ttcggcgtgg tcacccctaa cttctactac ggcatggacg tgtggggcca aggcacaaca 360

gtgacagtct cttctgcctc caccaagggt ccatcggtct tccccctggc accctcctcc 420

aagagcacct ctgggggcac agcggccctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa 480

ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggct 540

gtcctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc 600

ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac 660

aagaaagttg agcccaaatc ttgtgacaaa actcacactt gtccaccgtg cccagcacct 720

gaagcagcag ggggaccgtc agtcttcctc ttcccccaa aacccaagga caccctcatg 780

atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtgagcg tgagccacga agaccctgag 840

gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 900

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 960

tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag gtgtccaaca aagccctccc agcccccatc 1020

gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta cgtgctgccc 1080

ccatcccggg aggagatgac caagaaccag gtcagcctgc tgtgcctggt caaaggcttc 1140

tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacctc 1200

acctggcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg 1260

gacaagtcca gatggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1320

cacaaccact acacgcagaa gtctctctcc ctgtctccgg gaaaa 1365

<210> 371
<211> 1335
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 371
gaggtgcaac tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agatataaca tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtacta gtagtaatta catatactac 180

gcagactcag tgaagggccg attcaccttc tccagagaca acgccaagaa ctcactggat 240

ctgcaaatga gcggcctgag agccgaggac acggctattt attactgtac gagaggctgg 300

gggccttttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctcagc ctccaccaag 360

ggcccatcgg tcttcccccct ggcaccctcc tccaagagca cctctggggg cacagcggcc 420

ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gaaccggtga cggtgtcgtg gaactcaggc 480

gccctgacca gcggcgtgca caccttcccg gctgtcctac agtcctcagg actctactcc 540

ctcagcagcg tggtgaccgt gccctccagc agcttgggca cccagaccta catctgcaac 600

gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagaaag ttgagcccaa atcttgtgac 660

aaaactcaca catgtccacc gtgcccagca cctgaagcag caggggggacc gtcagtcttc 720

ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc 780

gtggtggtga gcgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc 840

gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt 900

gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 960

aaggtctcca acaaagccct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg 1020

cagccccgag aaccacaggt gtacgtgtac cccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1080

caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1140

gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac 1200

ggctccttcg ccctcgtgag caagctcacc gtggacaagt ctagatggca gcaggggaac 1260

gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1320

tccctgtctc cgggt 1335

<210> 372
<211> 1347
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 372
caggtgcagc tccaacagag tggtcccaga ctcgtgagac cctctcaaac actcagtttg 60

acttgtgcca tctcaggcga ttcagttttc aacaacaatg cagcttggag ctggattagg 120

cagtcaccta gtcgcggtct tgaatggctt gggcgtacat actatcgctc taaatggttg 180

tatgattacg ctgtgtccgt gaagagccga atcaccgtaa accctgatac ctccaggaat 240

cagttcacat tgcaactgaa tagtgtgact cccgaggata ctgcactcta ttattgtgcc 300

cgaggatata gcagtagctt cgactattgg ggacaaggga cactcgttac cgttagttca 360

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 420

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 480

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 540

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 600

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 660

aaatcttgtg acaaaactca cacatgtcca ccgtgcccag cacctgaagc agcaggggga 720

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 780

gaggtcacat gcgtggtggt gagcgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 840

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 900

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 960

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1020

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacgtgt acccccccatc ccgggaggag 1080

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1140

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1200

ctggactccg acggctcctt cgccctcgtg agcaagctca ccgtggacaa gtctagatgg 1260

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1320

cagaagagcc tctccctgtc tccgggt 1347

<210> 373
<211> 1422
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 373
gacatacaaa tgacacaatc accctcttct ctttctgcaa gcgttggcga ccgtgtcact 60

atcacttgtc gagcccgcca gtccataggt actgccattc actggtatca acagaagcct 120

ggcaaggctc ccaaactcct gattaagtat gccagcgaga gcatttccgg cgtaccttca 180

agattttccg gctccggtag tgggacagat ttcactctca ctatatctag cctccaacca 240

gaagatttcg ccacttacta ctgtcaacaa tcaggttcat ggccttacac tttcggccag 300

gggacaaaat tggagatcaa gggcggctcc gagggcaaga gcagcggcag cggcagcgag 360

agcaagagca ccggcggcag cgaggtgcaa ctggtggagt ctgggggagg cctggtcaag 420

cctgggggt ccctgagact ctcctgtgca gcctctggat tcaccttcag tagatataac 480

atgaactggg tccgccaggc tccagggaag gggctggagt gggtctcatc cattagtact 540

agtagtaatt acatatacta cgcagactca gtgaagggcc gattcacctt ctccagagac 600

aacgccaaga actcactgga tctgcaaatg agcggcctga gagccgagga cacggctatt 660

tattactgta cgagaggctg ggggccttttt gactactggg gccagggaac cctggtcacc 720

gtctcctcag agcccaaatc tagcgacaaa actcacacat gtccaccgtg cccagcacct 780

gaagcagcag ggggaccgtc agtcttcctc ttcccccaa aacccaagga caccctcatg 840

atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtgagcg tgagccacga agaccctgag 900

gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 960

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1020

tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1080

gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta cgtgtacccc 1140

ccatcccggg aggagatgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1200

tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1260

accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcgccc tcgtgagcaa gctcaccgtg 1320

gacaagtcta gatggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1380

cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gt 1422

<210> 374
<211> 1425
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 374
gacatccaga tgacccagtc tccatcctct ctgtccgcct ctgtgggcga cagagtgacc 60

attacctgcc gggccagaca gtctatcggc accgctatcc actggtatca gcagaagcct 120

ggcaaggccc ctaagctgct gattaagtac gcctccgagt ccatctccgg cgtgccctcc 180

agattttctg gctctggatc tggcaccgac tttaccctga caatctccag cctgcagcct 240

gaggacttcg ccacctacta ctgtcagcag tccggctctt ggccttacac ctttggtcag 300

ggcaccaagc tggaaatcaa gggcggatct gagggaaagt ccagcggctc cggcagcgaa 360

agcaagtcca ccggcggaag cgaggtgcag ctggttgaat ctggcggagg actggttaag 420

cctggcggct ctctgagact gtcttgtgct gcttctggct tcaccttcag ccggtacaac 480

atgaactggg tccgacaggc tcctggcaaa ggcctggaat gggtgtcctc catctccacc 540

tccagcaact acatctacta cgccgactcc gtgaagggca gattcacctt ctccagagac 600

aacgccaaga actccctgga cctgcagatg tctggcctga gagctgagga caccgctatc 660

tactactgca ccagaggctg gggacccttc gattattggg gccagggaac cctggtcacc 720

gtgtcatctg agcccaaatc tagcgacaaa actcacactt gtccaccgtg cccagcacct 780

gaagcagcag ggggaccgtc agtcttcctc ttcccccaa aacccaagga caccctcatg 840

atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtgagcg tgagccacga agaccctgag 900

gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 960

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1020

tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag gtgtccaaca aagccctccc agcccccatc 1080

gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta cgtgtacccc 1140

ccatcccggg aggagatgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1200

tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1260

accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcgccc tcgtgagcaa gctcaccgtg 1320

gacaagtcca gatggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1380

cacaaccact acacgcagaa gtctctctcc ctgtctccgg gaaaa 1425

<210> 375
<211> 475
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 375
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Ser Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

```
Thr Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser
        115                 120                 125

Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
    130                 135                 140

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
145                 150                 155                 160

Ala Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
                165                 170                 175

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser
            180                 185                 190

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
        195                 200                 205

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
    210                 215                 220

Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
225                 230                 235                 240

Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
                245                 250                 255

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
            260                 265                 270

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
        275                 280                 285

Cys Val Val Val Ser Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
    290                 295                 300

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
305                 310                 315                 320

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
                325                 330                 335
```

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
340 345 350

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
355 360 365

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Tyr Pro Pro Ser Arg Glu
370 375 380

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
385 390 395 400

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
405 410 415

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
420 425 430

Ala Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
435 440 445

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
450 455 460

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470 475

<210> 376
<211> 475
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 376
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 Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala
20 25 30

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

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile 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 Gly Ser Trp Pro Tyr
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly
            100                 105                 110

Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu
        115                 120                 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser
    130                 135                 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Asn
145                 150                 155                 160

Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
                165                 170                 175

Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
            180                 185                 190

Gly Arg Phe Thr Phe Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Asp Leu
        195                 200                 205

Gln Met Ser Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Thr
    210                 215                 220

Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
225                 230                 235                 240

Val Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
                245                 250                 255

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
            260                 265                 270

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
        275                 280                 285

Cys Val Val Val Ser Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
    290                 295                 300
```

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
305 310 315 320

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
325 330 335

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
340 345 350

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
355 360 365

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Tyr Pro Pro Ser Arg Glu
370 375 380

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
385 390 395 400

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
405 410 415

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
420 425 430

Ala Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
435 440 445

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
450 455 460

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470 475

<210> 377
<211> 475
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 377
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr

20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Ser Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser
115 120 125

Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
130 135 140

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
145 150 155 160

Ala Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser
180 185 190

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
195 200 205

Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
210 215 220

Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
245 250 255

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

260 265 270

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
275 280 285

Cys Val Val Val Ser Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
290 295 300

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
305 310 315 320

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
325 330 335

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
340 345 350

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
355 360 365

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Tyr Pro Pro Ser Arg Glu
370 375 380

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
385 390 395 400

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
405 410 415

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
420 425 430

Ala Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
435 440 445

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
450 455 460

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470 475

<210> 378
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 378

```
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 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 Ser 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 Val Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Leu 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 Leu Thr Trp 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> 379
<211> 475
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 379
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Ser Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

```
Thr Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser
        115                 120                 125

Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
    130                 135                 140

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
145                 150                 155                 160

Ala Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
                165                 170                 175

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser
            180                 185                 190

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
        195                 200                 205

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
    210                 215                 220

Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
225                 230                 235                 240

Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
                245                 250                 255

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
            260                 265                 270

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
        275                 280                 285

Cys Val Val Val Ser Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
    290                 295                 300

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
305                 310                 315                 320

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
                325                 330                 335
```

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
340 345 350

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
355 360 365

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Tyr Pro Pro Ser Arg Glu
370 375 380

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
385 390 395 400

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
405 410 415

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
420 425 430

Ala Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
435 440 445

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
450 455 460

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470 475

<210> 380
<211> 475
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 380
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 Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala
20 25 30

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

Tyr Tyr Ala Ser Glu Ser Ile 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 Gly Ser Trp Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly
100 105 110

Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Asn
145 150 155 160

Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175

Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Phe Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Asp Leu
195 200 205

Gln Met Ser Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220

Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
225 230 235 240

Val Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
245 250 255

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
260 265 270

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
275 280 285

Cys Val Val Val Ser Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
290 295 300

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
305 310 315 320

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
325 330 335

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
340 345 350

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
355 360 365

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Tyr Pro Pro Ser Arg Glu
370 375 380

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
385 390 395 400

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
405 410 415

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
420 425 430

Ala Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
435 440 445

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
450 455 460

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470 475

<210> 381
<211> 475
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 381
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr

20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Ser Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser
115 120 125

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

Gly Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg
145 150 155 160

Ala Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr
165 170 175

Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser
180 185 190

Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
195 200 205

Leu Thr Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys
210 215 220

Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
245 250 255

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

260 265 270

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
275 280 285

Cys Val Val Val Ser Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
290 295 300

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
305 310 315 320

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
325 330 335

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
340 345 350

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
355 360 365

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Tyr Pro Pro Ser Arg Glu
370 375 380

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
385 390 395 400

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
405 410 415

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
420 425 430

Ala Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
435 440 445

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
450 455 460

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470 475

<210> 382
<211> 475
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 382

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

Glu	Arg	Val	Ser	Phe	Ser	Cys	Arg	Ala	Arg	Gln	Ser	Ile	Gly	Thr	Ala
			20					25					30		

Ile	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Arg	Thr	Asn	Gly	Ser	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile
		35					40					45			

Lys	Tyr	Ala	Ser	Glu	Ser	Ile	Ser	Gly	Ile	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
	50					55					60				

Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Asn	Ser	Val	Glu	Ser
65					70					75					80

Glu	Asp	Ile	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Gly	Ser	Trp	Pro	Tyr
				85					90					95	

Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Gly	Gly	Ser	Glu	Gly
			100					105					110		

Lys	Ser	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Glu	Ser	Lys	Ser	Thr	Gly	Gly	Ser	Glu
		115					120					125			

Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Gly	Ser
	130					135					140				

Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Arg	Tyr	Asn
145					150					155					160

Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ser
				165					170					175	

Ser	Ile	Ser	Thr	Ser	Ser	Asn	Tyr	Ile	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys
			180					185					190		

Gly	Arg	Phe	Thr	Phe	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Asp	Leu
		195					200					205			

Gln	Met	Ser	Gly	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Ile	Tyr	Tyr	Cys	Thr
	210					215					220				

```
Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
225                 230                 235                 240

Val Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
                245                 250                 255

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
            260                 265                 270

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
        275                 280                 285

Cys Val Val Val Ser Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
    290                 295                 300

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
305                 310                 315                 320

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
                325                 330                 335

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
            340                 345                 350

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
        355                 360                 365

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Tyr Pro Pro Ser Arg Glu
    370                 375                 380

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
385                 390                 395                 400

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
                405                 410                 415

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
            420                 425                 430

Ala Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
        435                 440                 445

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
    450                 455                 460
```

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470 475

<210> 383

<400> 383
000

<210> 384
<211> 729
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 384
gaggtgcagc tggtggagag cggtggcggt ctggtgaagc caggtggcag cctgcgcctg 60

agctgtgccg ccagcggttt caccttcagc cgctacaaca tgaactgggt gcgccaagcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgagcagc atcagcacca gcagcaacta catctactac 180

gccgacagcg tgaagggccg cttcaccttc agccgcgaca acgccaagaa cagcctggac 240

ctgcagatga gcggtctgcg cgccgaggac accgccatct actactgcac ccgcggttgg 300

ggcccattcg actactgggg ccagggcacc ctggtgaccg tgagcagcgg cggatctgag 360

ggaaagtcca gcggctccgg cagcgaaagc aagtccaccg gcggaagcga catccagatg 420

acccagagcc caagcagcct gagcgccagc gtcggcgacc gcgtgaccat cacctgtcgt 480

gcccgccaga gcatcggcac cgccatccac tggtaccagc agaagccagg caaggcccca 540

aagctgctga tctactacgc cagcgagagc atcagcggtg tgccaagccg cttcagcggc 600

agcggcagcg gcaccgactt caccctgacc atcagcagcg tgcagccaga ggacttcgcc 660

acctactact gccagcagag cggcagctgg ccatacacct tcggccaggg caccaagctg 720

gagatcaag 729

<210> 385
<211> 729
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 385
gacatccaga tgacccagag cccaagcagc ctgagcgcca gcgtcggcga ccgcgtgacc 60

atcacctgtc gtgcccgcca gagcatcggc accgccatcc actggtacca gcagaagcca 120

ggcaaggccc caaagctgct gatctactac gccagcgaga gcatcagcgg tgtgccaagc 180

cgcttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cgtgcagcca 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag agcggcagct ggccatacac cttcggccag 300

ggcaccaagc tggagatcaa gggcggatct gagggaaagt ccagcggctc cggcagcgaa 360

agcaagtcca ccggcggaag cgaggtgcag ctggtggaga gcggtggcgg tctggtgaag 420

ccaggtggca gcctgcgcct gagctgtgcc gccagcggtt tcaccttcag ccgctacaac 480

atgaactggg tgcgccaagc cccaggcaag ggcctggagt gggtgagcag catcagcacc 540

agcagcaact acatctacta cgccgacagc gtgaagggcc gcttcacctt cagccgcgac 600

aacgccaaga acagcctgga cctgcagatg agcggtctgc gcgccgagga caccgccatc 660

tactactgca cccgcggttg gggcccattc gactactggg gccagggcac cctggtgacc 720

gtgagcagc 729

<210> 386
<211> 729
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 386
gaggtgcagc tggtggagag cggtggcggt ctggtgaagc caggtggcag cctgcgcctg 60

agctgtgccg ccagcggttt caccttcagc cgctacaaca tgaactgggt gcgccaagcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgagcagc atcagcacca gcagcaacta catctactac 180

gccgacagcg tgaagggccg cttcaccttc agccgcgaca acgccaagaa cagcctggac 240

ctgcagatga gcggtctgcg cgccgaggac accgccatct actactgcac ccgcggttgg 300

ggcccattcg actactgggg ccagggcacc ctggtgaccg tgagcagcgg cggatctgag 360

ggaaagtcca gcggctccgg cagcgaaagc aagtccaccg gcggaagcga catccagatg 420

acccagagcc caagcagcct gagcgccagc gtcggcgacc gcgtgaccat cacctgtcgt 480

gcccgccaga gcatcggcac cgccatccac tggtaccagc agaagccagg caaggcccca 540

aagctgctga tcaagtacgc cagcgagagc atcagcggtg tgccaagccg cttcagcggc 600

agcggcagcg gcaccgactt caccctgacc atcagcagcc tgcagccaga ggacttcgcc 660

acctactact gccagcagag cggcagctgg ccatacacct tcggccaggg caccaagctg 720

gagatcaag 729

<210> 387
<211> 729

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 387
gacatccaga tgacccagag cccaagcagc ctgagcgcca gcgtcggcga ccgcgtgacc 60

atcacctgtc gtgcccgcca gagcatcggc accgccatcc actggtacca gcagaagcca 120

ggcaaggccc caaagctgct gatcaagtac gccagcgaga gcatcagcgg tgtgccaagc 180

cgcttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagcca 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag agcggcagct ggccatacac cttcggccag 300

ggcaccaagc tggagatcaa gggcggatct gagggaaagt ccagcggctc cggcagcgaa 360

agcaagtcca ccggcggaag cgaggtgcag ctggtggaga gcggtggcgg tctggtgaag 420

ccaggtggca gcctgcgcct gagctgtgcc gccagcggtt tcaccttcag ccgctacaac 480

atgaactggg tgcgccaagc cccaggcaag ggcctggagt gggtgagcag catcagcacc 540

agcagcaact acatctacta cgccgacagc gtgaagggcc gcttcacctt cagccgcgac 600

aacgccaaga acagcctgga cctgcagatg agcggtctgc gcgccgagga caccgccatc 660

tactactgca cccgcggttg gggcccattc gactactggg gccagggcac cctggtgacc 720

gtgagcagc 729

<210> 388
<211> 729
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 388
gaggtgcagc tggtggagag cggtggcggt ctggtgaagc caggtggcag cctgcgcctg 60

agctgtgccg ccagcggttt caccttcagc cgctacaaca tgaactgggt gcgccaagcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgagcagc atcagcacca gcagcaacta catctactac 180

gccgacagcg tgaagggccg cttcaccttc agccgcgaca acgccaagaa cagcctggac 240

ctgcagatga gcggtctgcg cgccgaggac accgccatct actactgcac ccgcggttgg 300

ggcccattcg actactgggg ccagggcacc ctggtgaccg tgagcagcgg cggatctgag 360

ggaaagtcca gcggctccgg cagcgaaagc aagtccaccg gcggaagcga catccagatg 420

acccagagcc caagcagcct gagcgccagc gtcggcgacc gcgtgaccat cacctgtcgt 480

gcccgccaga gcatcggcac cgccatccac tggtaccagc agaagccagg caaggcccca 540

aagctgctga tcaagtacgc cagcgagagc atcagcggtg tgccaagccg cttcagcggc 600

agcggcagcg gcaccgactt caccctgacc atcagcagcg tgcagccaga ggacttcgcc 660

acctactact gccagcagag cggcagctgg ccatacacct tcggccaggg caccaagctg 720

gagatcaag 729

<210> 389
<211> 729
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 389
gacatccaga tgacccagag cccaagcagc ctgagcgcca gcgtcggcga ccgcgtgacc 60

atcacctgtc gtgcccgcca gagcatcggc accgccatcc actggtacca gcagaagcca 120

ggcaaggccc caaagctgct gatcaagtac gccagcgaga gcatcagcgg tgtgccaagc 180

cgcttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cgtgcagcca 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag agcggcagct ggccatacac cttcggccag 300

ggcaccaagc tggagatcaa gggcggatct gagggaaagt ccagcggctc cggcagcgaa 360

agcaagtcca ccggcggaag cgaggtgcag ctggtggaga gcggtggcgg tctggtgaag 420

ccaggtggca gcctgcgcct gagctgtgcc gccagcggtt tcaccttcag ccgctacaac 480

atgaactggg tgcgccaagc cccaggcaag ggcctggagt gggtgagcag catcagcacc 540

agcagcaact acatctacta cgccgacagc gtgaagggcc gcttcacctt cagccgcgac 600

aacgccaaga acagcctgga cctgcagatg agcggtctgc gcgccgagga caccgccatc 660

tactactgca cccgcggttg gggcccattc gactactggg gccagggcac cctggtgacc 720

gtgagcagc 729

<210> 390
<211> 729
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 390
gaggtgcagc tggtggagag cggtggcggt ctggtgaagc caggtggcag cctgcgcctg 60

agctgtgccg ccagcggttt caccttcagc cgctacaaca tgaactgggt gcgccaagcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgagcagc atcagcacca gcagcaacta catctactac 180

gccgacagcg tgaagggccg cttcaccttc agccgcgaca acgccaagaa cagcctggac 240

ctgcagatga gcggtctgcg cgccgaggac accgccatct actactgcac ccgcggttgg 300

ggcccattcg actactgggg ccagggcacc ctggtgaccg tgagcagcgg cggatctgag 360

ggaaagtcca gcggctccgg cagcgaaagc aagtccaccg gcggaagcga catccagatg 420

acccagagcc caagcagcct gagcgccagc gtcggcgacc gcgtgaccat cacctgtcgt 480

gcccgccaga gcatcggcac cgccatccac tggtaccagc agaagccagg caaggcccca 540

aagctgctga tctactacgc cagcgagagc atcagcggtg tgccaagccg cttcagcggc 600

agcggcagcg gcaccgactt caccctgacc atcagcagcc tgcagccaga ggacttcgcc 660

acctactact gccagcagag cggcagctgg ccatacacct tcggccaggg caccaagctg 720

gagatcaag 729

<210> 391
<211> 729
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 391
gacatccaga tgacccagag cccaagcagc ctgagcgcca gcgtcggcga ccgcgtgacc 60

atcacctgtc gtgcccgcca gagcatcggc accgccatcc actggtacca gcagaagcca 120

ggcaaggccc caaagctgct gatctactac gccagcgaga gcatcagcgg tgtgccaagc 180

cgcttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagcca 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag agcggcagct ggccatacac cttcggccag 300

ggcaccaagc tggagatcaa gggcggatct gagggaaagt ccagcggctc cggcagcgaa 360

agcaagtcca ccggcggaag cgaggtgcag ctggtggaga gcggtggcgg tctggtgaag 420

ccaggtggca gcctgcgcct gagctgtgcc gccagcggtt tcaccttcag ccgctacaac 480

atgaactggg tgcgccaagc cccaggcaag ggcctggagt gggtgagcag catcagcacc 540

agcagcaact acatctacta cgccgacagc gtgaagggcc gcttcacctt cagccgcgac 600

aacgccaaga acagcctgga cctgcagatg agcggtctgc gcgccgagga caccgccatc 660

tactactgca cccgcggttg gggcccattc gactactggg gccagggcac cctggtgacc 720

gtgagcagc 729

<210> 392
<211> 729

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 392
gaggtgcaac tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggGtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agatataaca tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtacta gtagtaatta catatactac 180

gcagactcag tgaagggccg attcaccttc tccagagaca acgccaagaa ctcactggat 240

ctgcaaatga gcggcctgag agccgaggac acggctattt attactgtac gagaggctgg 300

gggccttttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctcagg cggatctgag 360

ggaaagtcca gcggctccgg cagcgaaagc aagtccaccg gcggaagcga catcttgctg 420

actcagtctc caggcatcct gtctgtgagt ccaggagaaa gagtcagttt ctcctgcagg 480

gccagacaga gcattggcac agccatacac tggtatcagc aaagaacaaa tggttctcca 540

aggcttctca taaagtatgc ttctgagtct atctctggga tcccttccag gtttagcggc 600

agtggatcag ggacagattt tactcttacc atcaacagtg tggagtctga agatattgca 660

gattattact gtcaacaaag tgggagctgg ccgtacacgt tcggaggggg gaccaagctg 720

gaaataaaa 729

<210> 393
<211> 729
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 393
gacatcttgc tgactcagtc tccaggcatc ctgtctgtga gtccaggaga aagagtcagt 60

ttctcctgca gggccagaca gagcattggc acagccatac actggtatca gcaaagaaca 120

aatggttctc caaggcttct cataaagtat gcttctgagt ctatctctgg gatcccttcc 180

aggtttagcg gcagtggatc agggacagat tttactctta ccatcaacag tgtggagtct 240

gaagatattg cagattatta ctgtcaacaa agtgggagct ggccgtacac gttcggaggg 300

gggaccaagc tggaaataaa aggcggatct gagggaaagt ccagcggctc cggcagcgaa 360

agcaagtcca ccggcggaag cgaggtgcaa ctggtggagt ctgggggagg cctggtcaag 420

cctgggggGt ccctgagact ctcctgtgca gcctctggat tcaccttcag tagatataac 480

atgaactggg tccgccaggc tccagggaag gggctggagt gggtctcatc cattagtact 540

agtagtaatt acatatacta cgcagactca gtgaagggcc gattcacctt ctccagagac 600

aacgccaaga actcactgga tctgcaaatg agcggcctga gagccgagga cacggctatt 660

tattactgta cgagaggctg ggggccttttt gactactggg gccagggaac cctggtcacc 720

gtctcctca 729

<210> 394
<211> 1425
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 394
gaggtgcagc tggtggagag cggtggcggt ctggtgaagc caggtggcag cctgcgcctg 60

agctgtgccg ccagcggttt caccttcagc cgctacaaca tgaactgggt gcgccaagcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgagcagc atcagcacca gcagcaacta catctactac 180

gccgacagcg tgaagggccg cttcaccttc agccgcgaca acgccaagaa cagcctggac 240

ctgcagatga gcggtctgcg cgccgaggac accgccatct actactgcac ccgcggttgg 300

ggcccattcg actactgggg ccagggcacc ctggtgaccg tgagcagcgg cggatctgag 360

ggaaagtcca gcggctccgg cagcgaaagc aagtccaccg gcggaagcga catccagatg 420

acccagagcc caagcagcct gagcgccagc gtcggcgacc gcgtgaccat cacctgtcgt 480

gcccgccaga gcatcggcac cgccatccac tggtaccagc agaagccagg caaggcccca 540

aagctgctga tctactacgc cagcgagagc atcagcggtg tgccaagccg cttcagcggc 600

agcggcagcg gcaccgactt caccctgacc atcagcagcg tgcagccaga ggacttcgcc 660

acctactact gccagcagag cggcagctgg ccatacacct tcggccaggg caccaagctg 720

gagatcaagg agcccaaatc tagcgacaaa actcacacat gtccaccgtg cccagcacct 780

gaagcagcag ggggaccgtc agtcttcctc ttcccccccaa aacccaagga caccctcatg 840

atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtgagcg tgagccacga agaccctgag 900

gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 960

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1020

tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1080

gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta cgtgtacccc 1140

ccatcccggg aggagatgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1200

tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1260

accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcgccc tcgtgagcaa gctcaccgtg 1320

gacaagtcta gatggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1380

cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaa 1425

<210> 395
<211> 1425
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 395
gacatccaga tgacccagag cccaagcagc ctgagcgcca gcgtcggcga ccgcgtgacc 60

atcacctgtc gtgcccgcca gagcatcggc accgccatcc actggtacca gcagaagcca 120

ggcaaggccc caaagctgct gatctactac gccagcgaga gcatcagcgg tgtgccaagc 180

cgcttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cgtgcagcca 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag agcggcagct ggccatacac cttcggccag 300

ggcaccaagc tggagatcaa gggcggatct gagggaaagt ccagcggctc cggcagcgaa 360

agcaagtcca ccggcggaag cgaggtgcag ctggtggaga gcggtggcgg tctggtgaag 420

ccaggtggca gcctgcgcct gagctgtgcc gccagcggtt tcaccttcag ccgctacaac 480

atgaactggg tgcgccaagc cccaggcaag ggcctggagt gggtgagcag catcagcacc 540

agcagcaact acatctacta cgccgacagc gtgaagggcc gcttcacctt cagccgcgac 600

aacgccaaga acagcctgga cctgcagatg agcggtctgc gcgccgagga caccgccatc 660

tactactgca cccgcggttg gggcccattc gactactggg gccagggcac cctggtgacc 720

gtgagcagcg agcccaaatc tagcgacaaa actcacacat gtccaccgtg cccagcacct 780

gaagcagcag ggggaccgtc agtcttcctc ttcccccccaa aacccaagga caccctcatg 840

atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtgagcg tgagccacga agaccctgag 900

gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 960

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1020

tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1080

gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta cgtgtacccc 1140

ccatcccggg aggagatgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1200

tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1260

accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcgccc tcgtgagcaa gctcaccgtg 1320

gacaagtcta gatggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1380

cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaa 1425

<210> 396
<211> 1425
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 396
gaggtgcagc tggtggagag cggtggcggt ctggtgaagc caggtggcag cctgcgcctg 60

agctgtgccg ccagcggttt caccttcagc cgctacaaca tgaactgggt gcgccaagcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgagcagc atcagcacca gcagcaacta catctactac 180

gccgacagcg tgaagggccg cttcaccttc agccgcgaca acgccaagaa cagcctggac 240

ctgcagatga gcggtctgcg cgccgaggac accgccatct actactgcac ccgcggttgg 300

ggcccattcg actactgggg ccagggcacc ctggtgaccg tgagcagcgg cggatctgag 360

ggaaagtcca gcggctccgg cagcgaaagc aagtccaccg gcggaagcga catccagatg 420

acccagagcc caagcagcct gagcgccagc gtcggcgacc gcgtgaccat cacctgtcgt 480

gcccgccaga gcatcggcac cgccatccac tggtaccagc agaagccagg caaggcccca 540

aagctgctga tcaagtacgc cagcgagagc atcagcggtg tgccaagccg cttcagcggc 600

agcggcagcg gcaccgactt caccctgacc atcagcagcc tgcagccaga ggacttcgcc 660

acctactact gccagcagag cggcagctgg ccatacacct tcggccaggg caccaagctg 720

gagatcaagg agcccaaatc tagcgacaaa actcacacat gtccaccgtg cccagcacct 780

gaagcagcag ggggaccgtc agtcttcctc ttcccccccaa aacccaagga caccctcatg 840

atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtgagcg tgagccacga agaccctgag 900

gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 960

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1020

tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1080

gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta cgtgtacccc 1140

ccatcccggg aggagatgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1200

tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1260

accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcgccc tcgtgagcaa gctcaccgtg 1320

gacaagtcta gatggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1380

cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaa 1425

<210> 397
<211> 1425
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 397
gacatccaga tgacccagag cccaagcagc ctgagcgcca gcgtcggcga ccgcgtgacc 60

atcacctgtc gtgcccgcca gagcatcggc accgccatcc actggtacca gcagaagcca 120

ggcaaggccc caaagctgct gatcaagtac gccagcgaga gcatcagcgg tgtgccaagc 180

cgcttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagcca 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag agcggcagct ggccatacac cttcggccag 300

ggcaccaagc tggagatcaa gggcggatct gagggaaagt ccagcggctc cggcagcgaa 360

agcaagtcca ccggcggaag cgaggtgcag ctggtggaga gcggtggcgg tctggtgaag 420

ccaggtggca gcctgcgcct gagctgtgcc gccagcggtt tcaccttcag ccgctacaac 480

atgaactggg tgcgccaagc cccaggcaag ggcctggagt gggtgagcag catcagcacc 540

agcagcaact acatctacta cgccgacagc gtgaagggcc gcttcacctt cagccgcgac 600

aacgccaaga acagcctgga cctgcagatg agcggtctgc gcgccgagga caccgccatc 660

tactactgca cccgcggttg gggcccattc gactactggg gccagggcac cctggtgacc 720

gtgagcagcg agcccaaatc tagcgacaaa actcacacat gtccaccgtg cccagcacct 780

gaagcagcag ggggaccgtc agtcttcctc ttcccccccaa aacccaagga caccctcatg 840

atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtgagcg tgagccacga agaccctgag 900

gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 960

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1020

tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1080

gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta cgtgtacccc 1140

ccatcccggg aggagatgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1200

tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1260

accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcgccc tcgtgagcaa gctcaccgtg 1320

gacaagtcta gatggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1380

cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaa 1425

<210> 398
<211> 1425
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 398
gaggtgcagc tggtggagag cggtggcggt ctggtgaagc caggtggcag cctgcgcctg 60

agctgtgccg ccagcggttt caccttcagc cgctacaaca tgaactgggt gcgccaagcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgagcagc atcagcacca gcagcaacta catctactac 180

gccgacagcg tgaagggccg cttcaccttc agccgcgaca acgccaagaa cagcctggac 240

ctgcagatga gcggtctgcg cgccgaggac accgccatct actactgcac ccgcggttgg 300

ggcccattcg actactgggg ccagggcacc ctggtgaccg tgagcagcgg cggatctgag 360

ggaaagtcca gcggctccgg cagcgaaagc aagtccaccg gcggaagcga catccagatg 420

acccagagcc caagcagcct gagcgccagc gtcggcgacc gcgtgaccat cacctgtcgt 480

gcccgccaga gcatcggcac cgccatccac tggtaccagc agaagccagg caaggcccca 540

aagctgctga tcaagtacgc cagcgagagc atcagcggtg tgccaagccg cttcagcggc 600

agcggcagcg gcaccgactt caccctgacc atcagcagcg tgcagccaga ggacttcgcc 660

acctactact gccagcagag cggcagctgg ccatacacct tcggccaggg caccaagctg 720

gagatcaagg agcccaaatc tagcgacaaa actcacacat gtccaccgtg cccagcacct 780

gaagcagcag ggggaccgtc agtcttcctc ttcccccccaa aacccaagga caccctcatg 840

atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtgagcg tgagccacga agaccctgag 900

gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 960

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1020

tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1080

gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta cgtgtacccc 1140

ccatcccggg aggagatgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1200

tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1260

accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcgccc tcgtgagcaa gctcaccgtg 1320

gacaagtcta gatggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1380

cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaa 1425

<210> 399
<211> 1425
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 399
gacatccaga tgacccagag cccaagcagc ctgagcgcca gcgtcggcga ccgcgtgacc 60

atcacctgtc gtgcccgcca gagcatcggc accgccatcc actggtacca gcagaagcca 120

ggcaaggccc caaagctgct gatcaagtac gccagcgaga gcatcagcgg tgtgccaagc 180

cgcttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cgtgcagcca 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag agcggcagct ggccatacac cttcggccag 300

ggcaccaagc tggagatcaa gggcggatct gagggaaagt ccagcggctc cggcagcgaa 360

agcaagtcca ccggcggaag cgaggtgcag ctggtggaga gcggtggcgg tctggtgaag 420

ccaggtggca gcctgcgcct gagctgtgcc gccagcggtt tcaccttcag ccgctacaac 480

atgaactggg tgcgccaagc cccaggcaag ggcctggagt gggtgagcag catcagcacc 540

agcagcaact acatctacta cgccgacagc gtgaagggcc gcttcacctt cagccgcgac 600

aacgccaaga acagcctgga cctgcagatg agcggtctgc gcgccgagga caccgccatc 660

tactactgca cccgcggttg gggcccattc gactactggg gccagggcac cctggtgacc 720

gtgagcagcg agcccaaatc tagcgacaaa actcacacat gtccaccgtg cccagcacct 780

gaagcagcag ggggaccgtc agtcttcctc ttcccccccaa aacccaagga caccctcatg 840

atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtgagcg tgagccacga agaccctgag 900

gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 960

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1020

tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1080

gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta cgtgtacccc 1140

ccatcccggg aggagatgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1200

tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1260

accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcgccc tcgtgagcaa gctcaccgtg 1320

gacaagtcta gatggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1380

cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaa 1425

<210> 400
<211> 1425

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 400
gaggtgcagc tggtggagag cggtggcggt ctggtgaagc caggtggcag cctgcgcctg 60

agctgtgccg ccagcggttt caccttcagc cgctacaaca tgaactgggt gcgccaagcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgagcagc atcagcacca gcagcaacta catctactac 180

gccgacagcg tgaagggccg cttcaccttc agccgcgaca acgccaagaa cagcctggac 240

ctgcagatga gcggtctgcg cgccgaggac accgccatct actactgcac ccgcggttgg 300

ggcccattcg actactgggg ccagggcacc ctggtgaccg tgagcagcgg cggatctgag 360

ggaaagtcca gcggctccgg cagcgaaagc aagtccaccg gcggaagcga catccagatg 420

acccagagcc caagcagcct gagcgccagc gtcggcgacc gcgtgaccat cacctgtcgt 480

gcccgccaga gcatcggcac cgccatccac tggtaccagc agaagccagg caaggcccca 540

aagctgctga tctactacgc cagcgagagc atcagcggtg tgccaagccg cttcagcggc 600

agcggcagcg gcaccgactt caccctgacc atcagcagcc tgcagccaga ggacttcgcc 660

acctactact gccagcagag cggcagctgg ccatacacct tcggccaggg caccaagctg 720

gagatcaagg agcccaaatc tagcgacaaa actcacacat gtccaccgtg cccagcacct 780

gaagcagcag ggggaccgtc agtcttcctc ttcccccccaa aacccaagga caccctcatg 840

atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtgagcg tgagccacga agaccctgag 900

gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 960

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1020

tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1080

gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta cgtgtacccc 1140

ccatcccggg aggagatgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1200

tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1260

accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcgccc tcgtgagcaa gctcaccgtg 1320

gacaagtcta gatggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1380

cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaa 1425

<210> 401
<211> 1425
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 401
gacatccaga tgacccagag cccaagcagc ctgagcgcca gcgtcggcga ccgcgtgacc 60

atcacctgtc gtgcccgcca gagcatcggc accgccatcc actggtacca gcagaagcca 120

ggcaaggccc caaagctgct gatctactac gccagcgaga gcatcagcgg tgtgccaagc 180

cgcttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagcca 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag agcggcagct ggccatacac cttcggccag 300

ggcaccaagc tggagatcaa gggcggatct gagggaaagt ccagcggctc cggcagcgaa 360

agcaagtcca ccggcggaag cgaggtgcag ctggtggaga gcggtggcgg tctggtgaag 420

ccaggtggca gcctgcgcct gagctgtgcc gccagcggtt tcaccttcag ccgctacaac 480

atgaactggg tgcgccaagc cccaggcaag ggcctggagt gggtgagcag catcagcacc 540

agcagcaact acatctacta cgccgacagc gtgaagggcc gcttcacctt cagccgcgac 600

aacgccaaga acagcctgga cctgcagatg agcggtctgc gcgccgagga caccgccatc 660

tactactgca cccgcggttg gggcccattc gactactggg gccagggcac cctggtgacc 720

gtgagcagcg agcccaaatc tagcgacaaa actcacacat gtccaccgtg cccagcacct 780

gaagcagcag ggggaccgtc agtcttcctc ttcccccccaa aacccaagga caccctcatg 840

atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtgagcg tgagccacga agaccctgag 900

gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 960

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1020

tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1080

gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta cgtgtacccc 1140

ccatcccggg aggagatgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1200

tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1260

accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcgccc tcgtgagcaa gctcaccgtg 1320

gacaagtcta gatggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1380

cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaa 1425

<210> 402
<211> 1425
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 402
gaggtgcaac tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggGtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agatataaca tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtacta gtagtaatta catatactac 180

gcagactcag tgaagggccg attcaccttc tccagagaca acgccaagaa ctcactggat 240

ctgcaaatga gcggcctgag agccgaggac acggctattt attactgtac gagaggctgg 300

gggccttttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctcagg cggatctgag 360

ggaaagtcca gcggctccgg cagcgaaagc aagtccaccg gcggaagcga catcttgctg 420

actcagtctc caggcatcct gtctgtgagt ccaggagaaa gagtcagttt ctcctgcagg 480

gccagacaga gcattggcac agccatacac tggtatcagc aaagaacaaa tggttctcca 540

aggcttctca taaagtatgc ttctgagtct atctctggga tcccttccag gtttagcggc 600

agtggatcag ggacagattt tactcttacc atcaacagtg tggagtctga agatattgca 660

gattattact gtcaacaaag tgggagctgg ccgtacacgt tcggaggggg gaccaagctg 720

gaaataaaag agcccaaatc tagcgacaaa actcacacat gtccaccgtg cccagcacct 780

gaagcagcag ggggaccgtc agtcttcctc ttcccccccaa aacccaagga caccctcatg 840

atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtgagcg tgagccacga agaccctgag 900

gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 960

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1020

tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1080

gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta cgtgtacccc 1140

ccatcccggg aggagatgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1200

tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1260

accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcgccc tcgtgagcaa gctcaccgtg 1320

gacaagtcta gatggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1380

cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaa 1425

<210> 403
<211> 1425
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 403
gacatcttgc tgactcagtc tccaggcatc ctgtctgtga gtccaggaga aagagtcagt 60

ttctcctgca gggccagaca gagcattggc acagccatac actggtatca gcaaagaaca 120

aatggttctc caaggcttct cataaagtat gcttctgagt ctatctctgg gatcccttcc 180

aggtttagcg gcagtggatc agggacagat tttactctta ccatcaacag tgtggagtct 240

gaagatattg cagattatta ctgtcaacaa agtgggagct ggccgtacac gttcggaggg 300

gggaccaagc tggaaataaa aggcggatct gagggaaagt ccagcggctc cggcagcgaa 360

agcaagtcca ccggcggaag cgaggtgcaa ctggtggagt ctgggggagg cctggtcaag 420

cctgggggt ccctgagact ctcctgtgca gcctctggat tcaccttcag tagatataac 480

atgaactggg tccgccaggc tccagggaag gggctggagt gggtctcatc cattagtact 540

agtagtaatt acatatacta cgcagactca gtgaagggcc gattcacctt ctccagagac 600

aacgccaaga actcactgga tctgcaaatg agcggcctga gagccgagga cacggctatt 660

tattactgta cgagaggctg ggggcctttt gactactggg gccagggaac cctggtcacc 720

gtctcctcag agcccaaatc tagcgacaaa actcacacat gtccaccgtg cccagcacct 780

gaagcagcag ggggaccgtc agtcttcctc ttcccccaa aacccaagga caccctcatg 840

atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtgagcg tgagccacga agaccctgag 900

gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 960

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1020

tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1080

gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta cgtgtacccc 1140

ccatcccggg aggagatgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1200

tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1260

accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcgccc tcgtgagcaa gctcaccgtg 1320

gacaagtcta gatggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1380

cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaa 1425

<210> 404
<211> 252
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 404
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

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

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

Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
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

Gly Thr Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Pro Asn Phe Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

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

Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly
130 135 140

Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val
145 150 155 160

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser
165 170 175

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu
180 185 190

Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
195 200 205

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
210 215 220

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro
225 230 235 240

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

245 250

<210> 405
<211> 252
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 405
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly
100 105 110

Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln
115 120 125

Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
130 135 140

Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr
145 150 155 160

Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
165 170 175

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
180 185 190

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
195 200 205

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Gly
210 215 220

Thr Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Pro Asn Phe Tyr Tyr Gly Met Asp
225 230 235 240

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 406
<211> 250
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 406
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ile Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Lys Lys Asp Tyr Thr Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Val Glu Asp Ser Ala Val Tyr Ser Cys
85 90 95

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

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly
115 120 125

Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp
130 135 140

Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
145 150 155 160

Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu
165 170 175

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Phe Leu Ile Tyr
180 185 190

Ala Ala Ser Thr Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
210 215 220

Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr Thr
225 230 235 240

Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
245 250

<210> 407
<211> 250
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 407
Asp Ile Val 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 Asn Tyr
20 25 30

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

Tyr Ala Ala Ser Thr 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 Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly
100 105 110

Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asp
145 150 155 160

Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
165 170 175

Ile Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Lys Lys Asp Tyr Thr Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asp Ser Leu Arg Val Glu Asp Ser Ala Val Tyr Ser Cys Ala
210 215 220

Arg Glu Ser Gly Trp Ser His Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 408
<211> 245
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 408
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

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

Tyr Trp Ser Trp Leu Arg Gln Pro Ala Gly Ser Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Arg Leu Tyr Val Ser Gly Phe Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Leu Ser Leu Asp Pro Ser Arg Asn Gln Leu 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

Gly Asp Ser Gly Asn Tyr Trp Gly Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly
115 120 125

Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Ser Tyr Glu Leu Thr
130 135 140

Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Glu Thr Ala Ser Ile Thr
145 150 155 160

Cys Ser Gly Asp Gln Leu Gly Glu Asn Tyr Ala Cys Trp Tyr Gln Gln
165 170 175

Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr Gln Asp Ser Lys Arg
180 185 190

Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr
195 200 205

Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Leu Asp Glu Ala Asp Tyr
210 215 220

Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Asn Ser Ile Val Val Phe Gly Gly Gly Thr
225 230 235 240

Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 409
<211> 245
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 409

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

Ser Gly Asn Tyr Trp Gly Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu
225 230 235 240

Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 410
<211> 267
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 410
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile
35 40 45

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
50 55 60

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
65 70 75 80

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
85 90 95

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser
130 135 140

Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr
165 170 175

Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu
180 185 190

Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
195 200 205

Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
210 215 220

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala
225 230 235 240

Glu Asp Val Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr
245 250 255

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
260 265

<210> 411
<211> 267
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 411
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val
20 25 30

Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val
35 40 45

Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
50 55 60

Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly
65 70 75 80

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
85 90 95

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Phe Cys Gln
100 105 110

Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
115 120 125

Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser
130 135 140

Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly
145 150 155 160

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

Asn Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro
180 185 190

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr
195 200 205

Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr
210 215 220

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

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe
245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
260 265

<210> 412
<211> 267
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 412
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile

35 40 45

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
50 55 60

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
65 70 75 80

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
85 90 95

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser
130 135 140

Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
165 170 175

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu
180 185 190

Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile
195 200 205

Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
210 215 220

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu Pro
225 230 235 240

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr
245 250 255

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
260 265

<210> 413

<211> 267
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 413
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu
20 25 30

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

Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
50 55 60

Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly
65 70 75 80

Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
85 90 95

Thr Ile Ser Ser Val Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln
100 105 110

Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
115 120 125

Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser
130 135 140

Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly
145 150 155 160

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

Asn Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro
180 185 190

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr
195 200 205

Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr
210 215 220

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

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe
245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
260 265

<210> 414
<211> 267
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 414
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile
35 40 45

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
50 55 60

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
65 70 75 80

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
85 90 95

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser
130 135 140

Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
165 170 175

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu
180 185 190

Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile
195 200 205

Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
210 215 220

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu Pro
225 230 235 240

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr
245 250 255

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
260 265

<210> 415
<211> 267
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 415
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu
20 25 30

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

Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
50 55 60

Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly
65 70 75 80

Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
85 90 95

Thr Ile Ser Ser Val Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln
100 105 110

Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
115 120 125

Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser
130 135 140

Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly
145 150 155 160

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

Asn Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro
180 185 190

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr
195 200 205

Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr
210 215 220

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

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe
245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
260 265

<210> 416
<211> 271
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 416
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser

1 5 10 15

Ile Gln Ala Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile
35 40 45

Ser Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro
65 70 75 80

Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln
85 90 95

Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr
100 105 110

Tyr Cys Ala Gly Thr Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Pro Asn Phe Tyr
115 120 125

Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
130 135 140

Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser
145 150 155 160

Thr Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser
165 170 175

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly
180 185 190

Ile Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
195 200 205

Lys Phe Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
210 215 220

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser
225 230 235 240

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn

245 250 255

Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
260 265 270

<210> 417
<211> 271
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 417
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala
20 25 30

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile
35 40 45

Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
50 55 60

Phe Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg
65 70 75 80

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
85 90 95

Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser
100 105 110

Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly
115 120 125

Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly
130 135 140

Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro
145 150 155 160

Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser
165 170 175

Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
180 185 190

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
195 200 205

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
210 215 220

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
225 230 235 240

Cys Ala Gly Thr Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Pro Asn Phe Tyr Tyr
245 250 255

Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
260 265 270

<210> 418
<211> 269
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 418
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
20 25 30

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe
35 40 45

Ser Ser Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Val Ala Ile Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Lys Lys Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
85 90 95

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Val Glu Asp Ser Ala Val
100 105 110

Tyr Ser Cys Ala Arg Glu Ser Gly Trp Ser His Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
115 120 125

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
130 135 140

Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly
145 150 155 160

Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
165 170 175

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser
180 185 190

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Phe
195 200 205

Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
210 215 220

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
225 230 235 240

Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala
245 250 255

Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
260 265

<210> 419
<211> 269
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 419
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
20 25 30

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile
35 40 45

Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys
50 55 60

Phe Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg
65 70 75 80

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
85 90 95

Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser
100 105 110

Ala Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Gly Gly
115 120 125

Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly
130 135 140

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro
145 150 155 160

Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
165 170 175

Ser Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
180 185 190

Trp Val Ala Ile Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Lys Lys Asp Tyr Thr Asp
195 200 205

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
210 215 220

Leu Tyr Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Val Glu Asp Ser Ala Val Tyr
225 230 235 240

Ser Cys Ala Arg Glu Ser Gly Trp Ser His Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
245 250 255

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
260 265

<210> 420
<211> 264

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 420
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile
35 40 45

Ser Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Leu Arg Gln Pro Ala Gly Ser Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Arg Leu Tyr Val Ser Gly Phe Thr Asn Tyr Asn Pro
65 70 75 80

Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Leu Ser Leu Asp Pro Ser Arg Asn Gln
85 90 95

Leu Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr
100 105 110

Tyr Cys Ala Gly Asp Ser Gly Asn Tyr Trp Gly Trp Phe Asp Pro Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys
130 135 140

Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Ser Tyr
145 150 155 160

Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Glu Thr Ala
165 170 175

Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Gln Leu Gly Glu Asn Tyr Ala Cys Trp
180 185 190

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr Gln Asp
195 200 205

Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser

210 215 220

Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Leu Asp Glu
225 230 235 240

Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Asn Ser Ile Val Val Phe Gly
245 250 255

Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
260

<210> 421
<211> 264
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 421
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser
20 25 30

Pro Gly Glu Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Gln Leu Gly Glu
35 40 45

Asn Tyr Ala Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu
50 55 60

Val Ile Tyr Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe
65 70 75 80

Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr
85 90 95

Gln Ala Leu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Asn Ser
100 105 110

Ile Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Ser
115 120 125

Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly
130 135 140

Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser
145 150 155 160

Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser
165 170 175

Tyr Tyr Trp Ser Trp Leu Arg Gln Pro Ala Gly Ser Gly Leu Glu Trp
180 185 190

Ile Gly Arg Leu Tyr Val Ser Gly Phe Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
195 200 205

Lys Ser Arg Val Thr Leu Ser Leu Asp Pro Ser Arg Asn Gln Leu Ser
210 215 220

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
225 230 235 240

Ala Gly Asp Ser Gly Asn Tyr Trp Gly Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln
245 250 255

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
260

<210> 422
<211> 268
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 422
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
20 25 30

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
35 40 45

Ser Tyr Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Val Ala Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala
65 70 75 80

```
Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
                85                  90                  95

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
            100                 105                 110

Tyr Tyr Cys Ala His Leu Pro Tyr Ser Gly Ser Tyr Trp Ala Phe Asp
        115                 120                 125

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu
    130                 135                 140

Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser
145                 150                 155                 160

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
                165                 170                 175

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Gly Gly Asp Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
            180                 185                 190

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
        195                 200                 205

Asp Asn Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    210                 215                 220

Asn Ser Gly Thr Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
225                 230                 235                 240

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
                245                 250                 255

Pro Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val
            260                 265
```

<210> 423
<211> 287
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 423

```
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1               5                   10                  15
```

```
Ile Gln Ala Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala
            20                  25                  30

Pro Gly Gln Thr Ala Ser Ile Thr Cys Gly Gly Asp Asn Ile Gly Ser
        35                  40                  45

Lys Ser Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu
    50                  55                  60

Val Val Tyr Asp Asn Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe
65                  70                  75                  80

Ser Gly Ser Asn Ser Gly Thr Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val
                85                  90                  95

Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser
            100                 105                 110

Ser Asp His Pro Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Gly
        115                 120                 125

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
    130                 135                 140

Gly Gly Ser Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala
145                 150                 155                 160

Ala Gln Ser Ile Gln Ala Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
                165                 170                 175

Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
            180                 185                 190

Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
        195                 200                 205

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
    210                 215                 220

Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
225                 230                 235                 240

Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
                245                 250                 255
```

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala His Leu Pro Tyr Ser Gly Ser Tyr Trp
260 265 270

Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
275 280 285

<210> 424
<211> 253
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 424
Gln 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 His Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Thr Ile Gly Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Pro His Ile Val Met Val Thr Ala Leu Leu Tyr Asp Gly Met
100 105 110

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

Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly
130 135 140

Ser Ser Ser Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly
145 150 155 160

Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser

165 170 175

Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val
180 185 190

Tyr Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly
195 200 205

Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala
210 215 220

Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp
225 230 235 240

His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245 250

<210> 425
<211> 272
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 425
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Ser Ser Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala
20 25 30

Pro Gly Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser
35 40 45

Lys Ser Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu
50 55 60

Val Val Tyr Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe
65 70 75 80

Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val
85 90 95

Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser
100 105 110

Ser Asp His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
115 120 125

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
130 135 140

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
145 150 155 160

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
165 170 175

Ser His Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
180 185 190

Glu Trp Val Ser Thr Ile Gly Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala
195 200 205

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
210 215 220

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
225 230 235 240

Tyr Tyr Cys Ala Lys Pro His Ile Val Met Val Thr Ala Leu Leu Tyr
245 250 255

Asp Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
260 265 270

<210> 426
<211> 471
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 426
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

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

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

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg 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 Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val
210 215 220

Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
245 250 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 427
<211> 471
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 427
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

```
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
            20                  25                  30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
        35                  40                  45

Lys 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 Thr Ile Ser
65                  70                  75                  80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg
                85                  90                  95

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
            100                 105                 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
        115                 120                 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
    130                 135                 140

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile
145                 150                 155                 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
            180                 185                 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
        195                 200                 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
    210                 215                 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225                 230                 235                 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
                245                 250                 255
```

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 428
<211> 471

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 428

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

Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Asn	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	Ser	Tyr	Ser	Gly	Ser	Thr	Thr	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu
	50					55					60				

Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Arg	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	Thr	Gly	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Ser	Gly	Phe	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
			100					105					110		

Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Ser	Glu	Gly	Lys	Ser	Ser	Gly	Ser	Gly
		115					120					125			

Ser	Glu	Ser	Lys	Ser	Thr	Gly	Gly	Ser	Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser
	130					135					140				

Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys
145					150					155					160

Arg	Ala	Ser	Glu	Ser	Val	Glu	Tyr	Phe	Gly	Thr	Ser	Leu	Met	His	Trp
				165					170					175	

Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ala	Ala
			180					185					190		

Ser	Asn	Val	Glu	Ser	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser
		195					200					205			

Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Val	Glu	Pro	Glu	Asp	Phe

210 215 220

Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
245 250 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His

450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 429
<211> 471
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 429
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn 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 Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg 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 Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
145 150 155 160

Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Val Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu Pro Glu Asp Phe
210 215 220

Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
245 250 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 430
<211> 471
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 430
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

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

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

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg 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 Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

```
Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
145                 150                 155                 160

Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
                165                 170                 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
            180                 185                 190

Ser Asn Val Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
        195                 200                 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu Pro Glu Asp Phe
    210                 215                 220

Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225                 230                 235                 240

Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
                245                 250                 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
            260                 265                 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
        275                 280                 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
    290                 295                 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305                 310                 315                 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
                325                 330                 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
            340                 345                 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
        355                 360                 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
    370                 375                 380
```

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 431
<211> 471
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 431
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

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

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

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg 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 Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
145 150 155 160

Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Val Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu Pro Glu Asp Phe
210 215 220

Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
245 250 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 432
<211> 475
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 432
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

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

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

Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
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

Gly Thr Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Pro Asn Phe Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

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

Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly
130 135 140

Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val
145 150 155 160

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser
165 170 175

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu
180 185 190

Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
195 200 205

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
210 215 220

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro
225 230 235 240

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Ser Thr Pro
245 250 255

Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu
260 265 270

Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His
275 280 285

Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu
290 295 300

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

305 310 315 320

Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe
325 330 335

Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg
340 345 350

Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser
355 360 365

Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr
370 375 380

Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys
385 390 395 400

Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn
405 410 415

Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu
420 425 430

Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly
435 440 445

His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr
450 455 460

Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470 475

<210> 433
<211> 475
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 433
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly
100 105 110

Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln
115 120 125

Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
130 135 140

Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr
145 150 155 160

Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
165 170 175

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
180 185 190

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
195 200 205

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Gly
210 215 220

Thr Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Pro Asn Phe Tyr Tyr Gly Met Asp
225 230 235 240

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Thr Pro
245 250 255

Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu
260 265 270

Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His
275 280 285

Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu
290 295 300

Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr
305 310 315 320

Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe
325 330 335

Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg
340 345 350

Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser
355 360 365

Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr
370 375 380

Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys
385 390 395 400

Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn
405 410 415

Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu
420 425 430

Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly
435 440 445

His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr
450 455 460

Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470 475

<210> 434
<211> 473
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 434

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ala Ile Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Lys Lys Asp Tyr Thr Asp Ser Val
    50                  55                  60

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

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Val Glu Asp Ser Ala Val Tyr Ser Cys
                85                  90                  95

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

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly
        115                 120                 125

Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp
    130                 135                 140

Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
145                 150                 155                 160

Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu
                165                 170                 175

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Phe Leu Ile Tyr
            180                 185                 190

Ala Ala Ser Thr Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
        195                 200                 205

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
    210                 215                 220

Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr Thr
225                 230                 235                 240
```

Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Thr Ser Thr Pro Ala Pro
245 250 255

Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
260 265 270

Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
275 280 285

Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
290 295 300

Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys
305 310 315 320

Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg
325 330 335

Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro
340 345 350

Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser
355 360 365

Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu
370 375 380

Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg
385 390 395 400

Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln
405 410 415

Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr
420 425 430

Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp
435 440 445

Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala
450 455 460

Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 435
<211> 473
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 435
Asp Ile Val 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 Asn Tyr
20 25 30

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

Tyr Ala Ala Ser Thr 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 Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly
100 105 110

Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asp
145 150 155 160

Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
165 170 175

Ile Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Lys Lys Asp Tyr Thr Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asp Ser Leu Arg Val Glu Asp Ser Ala Val Tyr Ser Cys Ala
210 215 220

Arg Glu Ser Gly Trp Ser His Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Thr Pro Ala Pro
245 250 255

Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
260 265 270

Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
275 280 285

Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
290 295 300

Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys
305 310 315 320

Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg
325 330 335

Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro
340 345 350

Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser
355 360 365

Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu
370 375 380

Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg
385 390 395 400

Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln
405 410 415

Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr
420 425 430

Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp
435 440 445

Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala
450 455 460

Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 436
<211> 468
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 436
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

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

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

Gly Arg Leu Tyr Val Ser Gly Phe Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Leu Ser Leu Asp Pro Ser Arg Asn Gln Leu 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

Gly Asp Ser Gly Asn Tyr Trp Gly Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly
115 120 125

Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Ser Tyr Glu Leu Thr
130 135 140

Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Glu Thr Ala Ser Ile Thr
145 150 155 160

Cys Ser Gly Asp Gln Leu Gly Glu Asn Tyr Ala Cys Trp Tyr Gln Gln

165 170 175

Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr Gln Asp Ser Lys Arg
180 185 190

Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr
195 200 205

Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Leu Asp Glu Ala Asp Tyr
210 215 220

Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Asn Ser Ile Val Val Phe Gly Gly Gly Thr
225 230 235 240

Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro
245 250 255

Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys
260 265 270

Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala
275 280 285

Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu
290 295 300

Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys
305 310 315 320

Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr
325 330 335

Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly
340 345 350

Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala
355 360 365

Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg
370 375 380

Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu
385 390 395 400

Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn

405 410 415

Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met
420 425 430

Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly
435 440 445

Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala
450 455 460

Leu Pro Pro Arg
465

<210> 437
<211> 468
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 437
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Gln Leu Gly Glu Asn Tyr Ala
20 25 30

Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Leu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Asn Ser Ile Val Val
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Ser Glu Gly Lys
100 105 110

Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln Val
115 120 125

```
Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu
    130                 135                 140

Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Trp
145                 150                 155                 160

Ser Trp Leu Arg Gln Pro Ala Gly Ser Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg
                165                 170                 175

Leu Tyr Val Ser Gly Phe Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg
            180                 185                 190

Val Thr Leu Ser Leu Asp Pro Ser Arg Asn Gln Leu Ser Leu Lys Leu
        195                 200                 205

Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Gly Asp
    210                 215                 220

Ser Gly Asn Tyr Trp Gly Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu
225                 230                 235                 240

Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro
                245                 250                 255

Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys
            260                 265                 270

Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala
        275                 280                 285

Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu
    290                 295                 300

Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys
305                 310                 315                 320

Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr
                325                 330                 335

Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly
            340                 345                 350

Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala
        355                 360                 365
```

Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg
370 375 380

Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu
385 390 395 400

Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn
405 410 415

Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met
420 425 430

Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly
435 440 445

Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala
450 455 460

Leu Pro Pro Arg
465

<210> 438
<211> 472
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 438
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

```
Ala His Leu Pro Tyr Ser Gly Ser Tyr Trp Ala Phe Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser
        115                 120                 125

Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln Ser Val
    130                 135                 140

Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln Thr Ala Ser
145                 150                 155                 160

Ile Thr Cys Gly Gly Asp Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val His Trp Tyr
                165                 170                 175

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr Asp Asn Ser
            180                 185                 190

Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly
        195                 200                 205

Thr Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala
    210                 215                 220

Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Pro Val Val
225                 230                 235                 240

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg
                245                 250                 255

Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg
            260                 265                 270

Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly
        275                 280                 285

Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr
    290                 295                 300

Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg
305                 310                 315                 320

Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro
                325                 330                 335
```

Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu
340 345 350

Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala
355 360 365

Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu
370 375 380

Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly
385 390 395 400

Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu
405 410 415

Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser
420 425 430

Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly
435 440 445

Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu
450 455 460

His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 439
<211> 472
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 439
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Gly Gly Asp Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
35 40 45

Asp Asn Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

```
Asn Ser Gly Thr Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65                  70                  75                  80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
                85                  90                  95

Pro Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Gly Gly Ser Glu
            100                 105                 110

Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser
        115                 120                 125

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
    130                 135                 140

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
145                 150                 155                 160

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
                165                 170                 175

Ala Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
            180                 185                 190

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
        195                 200                 205

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
    210                 215                 220

Ala His Leu Pro Tyr Ser Gly Ser Tyr Trp Ala Phe Asp Tyr Trp Gly
225                 230                 235                 240

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg
                245                 250                 255

Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg
            260                 265                 270

Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly
        275                 280                 285

Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr
    290                 295                 300
```

Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg
305 310 315 320

Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro
325 330 335

Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu
340 345 350

Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala
355 360 365

Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu
370 375 380

Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly
385 390 395 400

Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu
405 410 415

Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser
420 425 430

Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly
435 440 445

Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu
450 455 460

His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 440
<211> 476
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 440
Gln 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 His Tyr

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Thr Ile Gly Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Pro His Ile Val Met Val Thr Ala Leu Leu Tyr Asp Gly Met
100 105 110

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

Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly
130 135 140

Ser Ser Ser Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly
145 150 155 160

Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser
165 170 175

Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val
180 185 190

Tyr Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly
195 200 205

Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala
210 215 220

Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp
225 230 235 240

His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser Thr
245 250 255

Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro

260 265 270

Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
275 280 285

His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
290 295 300

Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu
305 310 315 320

Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
325 330 335

Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
340 345 350

Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
355 360 365

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu
370 375 380

Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
385 390 395 400

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
405 410 415

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
420 425 430

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
435 440 445

Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
450 455 460

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470 475

<210> 441
<211> 476
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 441

Ser	Ser	Glu	Leu	Thr	Gln	Pro	Pro	Ser	Val	Ser	Val	Ala	Pro	Gly	Gln
1				5				10						15	

Thr	Ala	Arg	Ile	Thr	Cys	Gly	Gly	Asn	Asn	Ile	Gly	Ser	Lys	Ser	Val
			20					25					30		

His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Val	Leu	Val	Val	Tyr
		35					40					45			

Asp	Asp	Ser	Asp	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Glu	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser
	50					55					60				

Asn	Ser	Gly	Asn	Thr	Ala	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Gly
65					70					75					80

Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Val	Trp	Asp	Ser	Ser	Ser	Asp	His
				85					90					95	

Val	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Gly	Gly	Ser	Glu
			100					105					110		

Gly	Lys	Ser	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Glu	Ser	Lys	Ser	Thr	Gly	Gly	Ser
		115					120					125			

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
	130					135					140				

Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	His	Tyr
145					150					155					160

Ala	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
				165					170					175	

Ser	Thr	Ile	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
			180					185					190		

Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
		195					200					205			

Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
	210					215					220				

Ala Lys Pro His Ile Val Met Val Thr Ala Leu Leu Tyr Asp Gly Met
225 230 235 240

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Thr
245 250 255

Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro
260 265 270

Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
275 280 285

His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
290 295 300

Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu
305 310 315 320

Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
325 330 335

Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
340 345 350

Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
355 360 365

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu
370 375 380

Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
385 390 395 400

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
405 410 415

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
420 425 430

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
435 440 445

Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
450 455 460

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470 475

<210> 442
<211> 207
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 442
Met Gln Ser Gly Thr His Trp Arg Val Leu Gly Leu Cys Leu Leu Ser
1 5 10 15

Val Gly Val Trp Gly Gln Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Gly Ile Thr
20 25 30

Gln Thr Pro Tyr Lys Val Ser Ile Ser Gly Thr Thr Val Ile Leu Thr
35 40 45

Cys Pro Gln Tyr Pro Gly Ser Glu Ile Leu Trp Gln His Asn Asp Lys
50 55 60

Asn Ile Gly Gly Asp Glu Asp Asp Lys Asn Ile Gly Ser Asp Glu Asp
65 70 75 80

His Leu Ser Leu Lys Glu Phe Ser Glu Leu Glu Gln Ser Gly Tyr Tyr
85 90 95

Val Cys Tyr Pro Arg Gly Ser Lys Pro Glu Asp Ala Asn Phe Tyr Leu
100 105 110

Tyr Leu Arg Ala Arg Val Cys Glu Asn Cys Met Glu Met Asp Val Met
115 120 125

Ser Val Ala Thr Ile Val Ile Val Asp Ile Cys Ile Thr Gly Gly Leu
130 135 140

Leu Leu Leu Val Tyr Tyr Trp Ser Lys Asn Arg Lys Ala Lys Ala Lys
145 150 155 160

Pro Val Thr Arg Gly Ala Gly Ala Gly Gly Arg Gln Arg Gly Gln Asn
165 170 175

Lys Glu Arg Pro Pro Pro Val Pro Asn Pro Asp Tyr Glu Pro Ile Arg
180 185 190

Lys Gly Gln Arg Asp Leu Tyr Ser Gly Leu Asn Gln Arg Arg Ile
195 200 205

<210> 443
<211> 104
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 443
Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Gly Ile Thr Gln Thr Pro Tyr Lys Val
1 5 10 15

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

Ser Glu Ile Leu Trp Gln His Asn Asp Lys Asn Ile Gly Gly Asp Glu
35 40 45

Asp Asp Lys Asn Ile Gly Ser Asp Glu Asp His Leu Ser Leu Lys Glu
50 55 60

Phe Ser Glu Leu Glu Gln Ser Gly Tyr Tyr Val Cys Tyr Pro Arg Gly
65 70 75 80

Ser Lys Pro Glu Asp Ala Asn Phe Tyr Leu Tyr Leu Arg Ala Arg Val
85 90 95

Cys Glu Asn Cys Met Glu Met Asp
100

<210> 444
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 444
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Gln Leu Gly Glu Asn Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Leu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Asn Ser Ile Val Val
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 445
<211> 212
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 445
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Gln Leu Gly Glu Asn Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Leu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Asn Ser Ile Val Val
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
115 120 125

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
130 135 140

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
145 150 155 160

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
165 170 175

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
180 185 190

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
195 200 205

Thr Glu Cys Ser
210

<210> 446
<211> 636
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 446
agttatgagc tgactcaacc acccagtgtc agcgtatccc caggagaaac tgcctctata 60

acatgcagcg gagaccagtt gggagaaaat tacgcctcct ggtaccaaca gaagcctgga 120

caaagtcctg tcctcgttat ttatcaagat tctaaacgtc cctctgggat ccccgaacga 180

ttctccggct ctaactctgg gaataccgct accttgacaa taagtggtac acaggcactt 240

gatgaagctg attattactg ccaggcatgg gataacagca ttgtggtttt cgggggcggc 300

accaaactca cagttctcgg tcagcccaag gctgcaccca gtgtcactct gttcccgccc 360

tcctctgagg agcttcaagc caacaaggcc acactggtgt gtctcataag tgacttctac 420

ccgggagccg tgacagtggc ctggaaggcc gatagcagcc ccgtcaaggc gggagtggag 480

accaccacac cctccaaaca aagcaacaac aagtacgcgg ccagcagcta tctgagcctg 540

acgcctgagc agtggaagtc ccacagaagc tacagctgcc aggtcacgca tgaagggagc 600

accgtggaga agacagtggc ccctacagaa tgttca 636

<210> 447
<211> 106
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 447
Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 448
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 448
Gly Ser Asp Glu Asp His Leu Ser Leu
1 5

<210> 449
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 449
Pro Arg Gly Ser Lys Pro
1 5

<210> 450
<211> 642
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 450
gacatccaga tgacccagtc tccttccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggccagtca gggcattagc agttatttag cctggtatca gcaaaaacca 120

gggaaagccc ctaagttcct gatctatgct gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatagtt accctctcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 451
<211> 642
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 451
gacatcgtga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcgagtca ggacattagc aattatttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagttc ctaagttcct gatctatgct gcatccactt tgcactctgg ggtcccatct 180

cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaag tataacagtg ccccgtacac ttttggccaa 300

gggacacgac tggagattaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 452
<211> 642
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 452
gacatccaga tgacccagag cccaagcagc ctgagcgcca gcgtcggcga ccgcgtgacc 60

atcacctgtc gtgcccgcca gagcatcggc accgccatcc actggtacca gcagaagcca 120

ggcaaggccc caaagctgct gatcaagtac gccagcgaga gcatcagcgg tgtgccaagc 180

cgcttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagcca 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag agcggcagct ggccatacac cttcggccag 300

ggcaccaagc tggagatcaa gcgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 453
<211> 475
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 453

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	Arg	Gln	Ser	Ile	Gly	Thr	Ala
			20					25					30		

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

Lys	Tyr	Ala	Ser	Glu	Ser	Ile	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	Val	Gln	Pro
65					70					75					80

Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Gly	Ser	Trp	Pro	Tyr
				85					90					95	

Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Gly	Gly	Ser	Glu	Gly
			100					105					110		

Lys	Ser	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Glu	Ser	Lys	Ser	Thr	Gly	Gly	Ser	Glu
		115					120					125			

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Asn
145 150 155 160

Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175

Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Phe Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Asp Leu
195 200 205

Gln Met Ser Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220

Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
225 230 235 240

Val Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
245 250 255

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
260 265 270

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
275 280 285

Cys Val Val Val Ser Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
290 295 300

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
305 310 315 320

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
325 330 335

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
340 345 350

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
355 360 365

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Tyr Pro Pro Ser Arg Glu
370 375 380

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
385 390 395 400

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
405 410 415

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
420 425 430

Ala Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
435 440 445

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
450 455 460

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470 475

<210> 454
<211> 240
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 454
Val Pro Leu Ile Glu Gly Arg Ile Val Gly Gly Trp Glu Cys Glu Lys
1 5 10 15

His Ser Gln Pro Trp Gln Val Ala Val Tyr Ser His Gly Trp Ala His
20 25 30

Cys Gly Gly Val Leu Val His Pro Gln Trp Val Leu Thr Ala Ala His
35 40 45

Cys Leu Lys Lys Asn Ser Gln Val Trp Leu Gly Arg His Asn Leu Phe
50 55 60

Glu Pro Glu Asp Thr Gly Gln Arg Val Pro Val Ser His Ser Phe Pro
65 70 75 80

His Pro Leu Tyr Asn Met Ser Leu Leu Lys His Gln Ser Leu Arg Pro
85 90 95

```
Asp Glu Asp Ser Ser His Asp Leu Met Leu Leu Arg Leu Ser Glu Pro
            100                 105                 110

Ala Lys Ile Thr Asp Val Val Lys Val Leu Gly Leu Pro Thr Gln Glu
        115                 120                 125

Pro Ala Leu Gly Thr Thr Cys Tyr Ala Ser Gly Trp Gly Ser Ile Glu
    130                 135                 140

Pro Glu Glu Phe Leu Arg Pro Arg Ser Leu Gln Cys Val Ser Leu His
145                 150                 155                 160

Tyr Ser Glu Lys Val Thr Glu Phe Met Leu Cys Ala Gly Leu Trp Thr
                165                 170                 175

Gly Gly Lys Asp Thr Cys Gly Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys
            180                 185                 190

Asn Gly Val Leu Gln Gly Ile Thr Ser Trp Gly Pro Glu Pro Cys Ala
        195                 200                 205

Leu Pro Glu Lys Pro Ala Val Tyr Thr Lys Val Val His Tyr Arg Lys
    210                 215                 220

Trp Ile Lys Asp Thr Ile Ala Ala Asn Pro His His His His His His
225                 230                 235                 240
```

<210> 455
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 455
```
Gly Phe Thr Phe Ser His
1               5
```

<210> 456
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 456

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Pro His Ile Val Met Val Thr Ala
1 5 10 15

Leu

<210> 457
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 457
Tyr Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg
1 5 10

<210> 458
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 458
Phe Thr Phe Ser Tyr
1 5

<210> 459
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 459
Gly Ser Tyr Trp Ala Phe Asp Tyr
1 5

<210> 460
<211> 4
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 460
Asp Asn Ser Asp
1

<210> 461
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 461
Gly Asn Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala
1 5

<210> 462
<211> 4
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 462
Gly Phe Thr Phe
1

<210> 463
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 463
Ala Arg Asp Gln Asn Tyr Asp Ile Leu
1 5

<210> 464
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 464
Val Thr Pro Asn Phe
1 5

<210> 465
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 465
Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly
1 5

<210> 466
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 466
Glu Ser Gly Trp Ser His Tyr
1 5

<210> 467
<211> 244
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 467
Val Pro Leu Ile Glu Gly Arg Ile Val Gly Gly Trp Glu Cys Glu Lys
1 5 10 15

His Ser Gln Pro Trp Gln Val Ala Val Tyr Ser His Gly Trp Ala His
20 25 30

Cys Gly Gly Val Leu Val His Pro Gln Trp Val Leu Thr Ala Ala His
35 40 45

Cys Leu Lys Lys Asn Ser Gln Val Trp Leu Gly Arg His Asn Leu Phe
50 55 60

Glu Pro Glu Asp Thr Gly Gln Arg Val Pro Val Ser His Ser Phe Pro
65 70 75 80

His Pro Leu Tyr Asn Met Ser Leu Leu Lys His Gln Ser Leu Arg Pro
85 90 95

Asp Glu Asp Ser Ser His Asp Leu Met Leu Leu Arg Leu Ser Glu Pro
100 105 110

Ala Lys Ile Thr Asp Val Val Lys Val Leu Gly Leu Pro Thr Gln Glu
115 120 125

Pro Ala Leu Gly Thr Thr Cys Tyr Ala Ser Gly Trp Gly Ser Ile Glu

130 135 140

Pro Glu Glu Phe Leu Arg Pro Arg Ser Leu Gln Cys Val Ser Leu His
145 150 155 160

Leu Leu Ser Asn Asp Met Cys Ala Arg Ala Tyr Ser Glu Lys Val Thr
165 170 175

Glu Phe Met Leu Cys Ala Gly Leu Trp Thr Gly Gly Lys Asp Thr Cys
180 185 190

Gly Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Asn Gly Val Leu Gln Gly
195 200 205

Ile Thr Ser Trp Gly Pro Glu Pro Cys Ala Leu Pro Glu Lys Pro Ala
210 215 220

Val Tyr Thr Lys Val Val His Tyr Arg Lys Trp Ile Lys Asp Thr Ile
225 230 235 240

Ala Ala Asn Pro

<210> 468
<211> 451
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 468
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

Trp Met Thr Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Arg Tyr Phe Val 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

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu Gly Lys
450

<210> 469
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 469
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

```
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gln Asn Tyr Asp Ile Leu Thr Gly His Tyr Gly Met Asp
            100                 105                 110

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

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

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

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

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

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

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

Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
225                 230                 235                 240

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

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

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

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

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

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 Leu Asn Ser Tyr Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

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

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 470
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 470
Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 471
<211> 1338
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 471
gaggtgcagc tggtggagag cggtggcggt ctggtgaagc caggtggcag cctgcgcctg 60

agctgtgccg ccagcggttt caccttcagc cgctacaaca tgaactgggt gcgccaagcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgagcagc atcagcacca gcagcaacta catctactac 180

gccgacagcg tgaagggccg cttcaccttc agccgcgaca acgccaagaa cagcctggac 240

ctgcagatga gcggtctgcg cgccgaggac accgccatct actactgcac ccgcggttgg 300

ggcccattcg actactgggg ccagggcacc ctggtgaccg tgagcagcgc ctccaccaag 360

ggcccatcgg tcttcccccc ggcaccctcc tccaagagca cctctggggg cacagcggcc 420

ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gaaccggtga cggtgtcgtg gaactcaggc 480

gccctgacca gcggcgtgca caccttcccg gctgtcctac agtcctcagg actctactcc 540

ctcagcagcg tggtgaccgt gccctccagc agcttgggca cccagaccta catctgcaac 600

gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagaaag ttgagcccaa atcttgtgac 660

aaaactcaca catgtccacc gtgcccagca cctgaagcag caggggggacc gtcagtcttc 720

ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggacccctga ggtcacatgc 780

gtggtggtga gcgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc 840

gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt 900

gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 960

aaggtctcca acaaagccct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg 1020

cagccccgag aaccacaggt gtacgtgtac cccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1080

caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1140

gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac 1200

ggctccttcg ccctcgtgag caagctcacc gtggacaagt ctagatggca gcaggggaac 1260

gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1320

tccctgtctc cgggtaaa 1338