(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) **1-0049719**

(51)[7] **C07K 16/30**; C07K 16/28; A61K 47/68; A61P 35/00

(13) **B**

(21) 1-2019-02015
(22) 22/09/2017
(86) PCT/US2017/053111 22/09/2017
(87) WO 2018/058001 A1 29/03/2018
(30) 62/399,256 23/09/2016 US
(45) 25/08/2025 449
(43) 25/09/2019 378A
(73) REGENERON PHARMACEUTICALS, INC. (US)
777 Old Saw Mill River Road Tarrytown, New York 10591, USA
(72) RUDGE, John (US); DELFINO, Frank (US); HABER, Lauric (US); SMITH, Eric (US); KIRSHNER, Jessica R. (US); CRAWFORD, Alison (US); NITTOLI, Thomas (US).
(74) Công ty TNHH T&T INVENMARK Sở hữu trí tuệ Quốc tế (T&T INVENMARK CO., LTD.)

(54) THỂ LIÊN HỢP THUỐC-KHÁNG THỂ KHÁNG STEAP2, VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA THỂ LIÊN HỢP NÀY

(21) 1-2019-02015

(57) Protein đã biết dưới dạng kháng nguyên biểu mô sáu vùng xuyên màng của tuyến tiền liệt 2 (STEAP2) được biểu hiện cao ở ung thư tuyến tiền liệt và được kết hợp với sự biểu hiện của gen kết hợp ung thư tuyến tiền liệt khác. Sáng chế đề xuất kháng thể IgG người chiều dài đầy đủ mới mà liên kết với STEAP2 người (kháng thể đơn đặc hiệu). Sáng chế còn đề xuất kháng thể đặc hiệu kép mới (bsAb) mà liên kết với cả STEAP2 và CD3 và hoạt hóa tế bào T thông qua phức hợp CD3 trong sự có mặt của khối u biểu hiện STEAP2. Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép có chứa miền liên kết kháng nguyên thứ nhất mà liên kết đặc hiệu CD3 người và khỉ, và phân tử liên kết kháng nguyên thứ hai mà liên kết đặc hiệu STEAP2 người. Theo các phương án nhất định, phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép theo sáng chế có khả năng ức chế sự phát triển của khối u biểu hiện STEAP2. Phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép theo sáng chế hữu dụng để điều trị bệnh và rối loạn tuyến tiền liệt trong đó đáp ứng miễn dịch nhắm đích STEAP2 được điều hòa tăng hoặc được cảm ứng là điều mong muốn và/hoặc có lợi về mặt trị liệu. Ví dụ như, kháng thể đặc hiệu kép theo sáng chế hữu dụng để điều trị bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bao gồm ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn. Sáng chế còn bao gồm thể liên hợp thuốc kháng thể kháng-STEAP2 mà ức chế sự phát triển khối u *in vivo*.

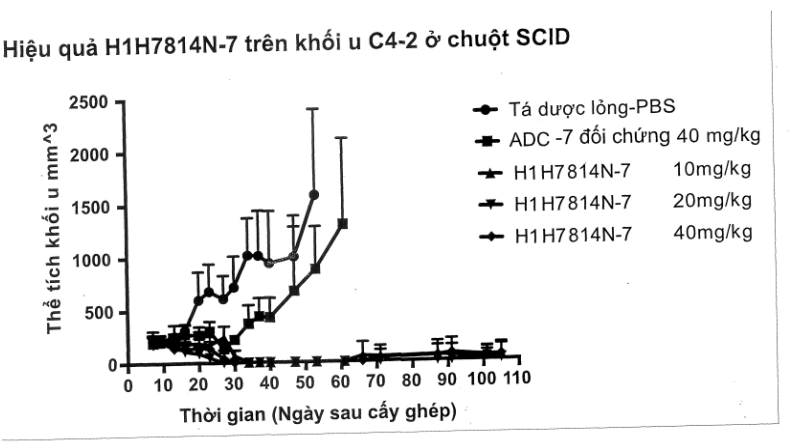


FIG. 1

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến kháng thể, và các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng, mà đặc hiệu đối với kháng nguyên biểu mô sáu vùng xuyên màng của tuyến tiền liệt 2 (STEAP2), và phương pháp sử dụng chúng. Sáng chế còn đề cập đến phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép mà liên kết STEAP2 và CD3, và phương pháp sử dụng chúng. Sáng chế cũng đề cập đến thể liên hợp thuốc-kháng thể có chứa kháng thể kháng-STEAP2 hoặc mảnh của chúng và tác nhân trị liệu (*ví dụ*, tác nhân gây độc tế bào).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Kháng nguyên biểu mô sáu vùng xuyên màng của tuyến tiền liệt 2 (STEAP2), còn gọi là STEAP-2, metalloređuctaza STEAP2, protein liên quan đến ung thư tuyến tiền liệt 1, protein được điều hòa tăng ở ung thư tuyến tiền liệt di căn, protein có Sáu Vùng Xuyên Màng của tuyến tiền liệt 1 (STAMP1), và 098P4B6, là protein bao trùm sáu vùng xuyên màng, toàn vẹn, mà được điều hòa tăng ở tế bào tuyến tiền liệt bình thường và ác tính. STEAP2, mà hoạt động như là con thoi giữa phức hệ Golgi và màng tế bào, là metalloređuctaza mà làm giảm sắt và đồng, làm thuận lợi cho việc nhập chúng vào trong tế bào. STEAP2 chủ yếu nằm ở tế bào biểu mô của tuyến tiền liệt. STEAP2 cũng được biểu hiện ở tim, não, tuyến tụy, buồng trứng, cơ xương, tuyến vú, tinh hoàn, tử cung, thận, phổi, khí quản, kết tràng, và gan. STEAP2 được biểu hiện quá mức ở mô ung thư, bao gồm khối u tuyến tiền liệt, bàng quang, cổ tử cung, phổi, kết tràng, thận, vú, tuyến tụy, dạ dày, tử cung, và buồng trứng (Gomes, I.M. et al., 2012, Mol. Cancer Res. 10:573-587; Challita-Eid- P.M., et al., 2003, WO 03/087306; Emtage, P.C.R., 2005, WO 2005/079490).

CD3 là kháng nguyên dạng homođime hoặc heterođime được biểu hiện trên tế bào T kết hợp với phức hợp thụ thể tế bào T (TCR) và cần thiết để hoạt hóa tế bào T. CD3 chức năng được tạo thành từ sự kết hợp dạng đime của hai trong số bốn chuỗi khác nhau: epsilon, zeta, delta và gamma. Sự sắp xếp dạng đime CD3 bao gồm gamma/epsilon, delta/epsilon và zeta/zeta. Kháng thể chống lại CD3 đã được thể hiện là làm kết cụm CD3 trên tế bào T, bằng cách đó gây ra sự hoạt hóa tế bào T theo phương thức tương tự với sự ăn khớp của TCR bởi phân tử MHC mang peptit. Do đó, kháng thể kháng-CD3 được đề xuất cho mục đích trị liệu gồm có sự hoạt hóa của tế bào T. Ngoài ra, kháng thể đặc hiệu kép mà có khả năng liên kết CD3 và kháng nguyên đích được đề xuất để sử dụng trong trị liệu gồm có việc nhắm đích đáp ứng miễn dịch tế bào T với mô và tế bào biểu hiện kháng nguyên đích.

Phân tử liên kết kháng nguyên mà nhắm đích STEAP2, bao gồm thể liên hợp thuốc-kháng thể, cũng như là phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép mà liên kết cả STEAP2 và CD3 sẽ hữu dụng trong việc thiết lập trị liệu trong đó việc nhắm đích đặc hiệu và việc giết qua trung gian tế bào T của tế bào mà biểu hiện STEAP2 là điều mong muốn.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất kháng thể và các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng mà liên kết với STEAP2 người. Kháng thể theo khía cạnh này của sáng chế hữu dụng, *không kể những cái khác*, để nhắm đích tế bào biểu hiện STEAP2. Sáng chế còn đề xuất kháng thể đặc hiệu kép và các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng mà liên kết STEAP2 người và CD3 người. Kháng thể đặc hiệu kép theo khía cạnh này của sáng chế hữu dụng, *không kể những cái khác*, để nhắm đích tế bào T biểu hiện CD3, và để kích thích sự hoạt hóa tế bào T, *ví dụ*, trong trường hợp mà việc giết qua trung gian tế bào T của tế bào biểu hiện STEAP2 là có lợi hoặc mong muốn. Ví dụ như, kháng thể đặc hiệu kép có thể định hướng sự hoạt

hóa tế bào T qua trung gian CD3 đến tế bào biểu hiện STEAP2 đặc hiệu, chẳng hạn như tế bào khối u tuyến tiền liệt.

Kháng thể kháng-STEAP2 ví dụ theo sáng chế được liệt kê trong Bảng 1 và Bảng 2 trong bản mô tả này. Bảng 1 đưa ra các định danh trình tự axit amin của các vùng biến đổi chuỗi nặng (HCVR) và các vùng biến đổi chuỗi nhẹ (LCVR), cũng như là các vùng xác định tính bổ sung chuỗi nặng (HCDR1, HCDR2 và HCDR3), và các vùng xác định tính bổ sung chuỗi nhẹ (LCDR1, LCDR2 và LCDR3) của kháng thể kháng-STEAP2 ví dụ. Bảng 2 đưa ra các định danh trình tự của phân tử axit nucleic mã hóa cho HCVR, LCVR, HCDR1, HCDR2 HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của kháng thể kháng-STEAP2 ví dụ.

Sáng chế đề xuất kháng thể, hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng, có chứa HCVR có chứa trình tự axit amin được chọn từ trình tự axit amin HCVR bất kỳ trong số các trình tự axit amin HCVR được liệt kê trong Bảng 1, hoặc trình tự về cơ bản tương tự của chúng có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 98% hoặc ít nhất là 99% so với chúng.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể, hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng, có chứa LCVR có chứa trình tự axit amin được chọn từ trình tự axit amin LCVR bất kỳ trong số các trình tự axit amin LCVR được liệt kê trong Bảng 1, hoặc trình tự về cơ bản tương tự của chúng có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 98% hoặc ít nhất là 99% so với chúng.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể, hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng, có chứa cặp trình tự axit amin HCVR và LCVR (HCVR/LCVR) có chứa trình tự axit amin HCVR bất kỳ trong số các trình tự axit amin HCVR được liệt kê trong Bảng 1 bắt cặp với trình tự axit amin LCVR bất kỳ trong số các trình tự axit amin LCVR được liệt kê trong Bảng 1. Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất kháng thể, hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng, có chứa cặp trình tự axit amin HCVR/LCVR được chứa bên trong kháng thể kháng-STEAP2 ví dụ bất

kỳ được liệt kê trong Bảng 1. Theo các phương án nhất định, cặp trình tự axit amin HCVR/LCVR được chọn từ nhóm gồm có các SEQ ID NO: 250/258 (ví dụ, H2M11162N).

Sáng chế còn đề xuất kháng thể, hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng, có chứa CDR1 chuỗi nặng (HCDR1) có chứa trình tự axit amin được chọn từ trình tự axit amin HCDR1 bất kỳ trong số các trình tự axit amin HCDR1 được liệt kê trong Bảng 1 hoặc trình tự về cơ bản tương tự của chúng có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 98% hoặc ít nhất là 99%.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể, hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng, có chứa CDR2 chuỗi nặng (HCDR2) có chứa trình tự axit amin được chọn từ trình tự axit amin HCDR2 bất kỳ trong số các trình tự axit amin HCDR2 được liệt kê trong Bảng 1 hoặc trình tự về cơ bản tương tự của chúng có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 98% hoặc ít nhất là 99%.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể, hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng, có chứa CDR3 chuỗi nặng (HCDR3) có chứa trình tự axit amin được chọn từ trình tự axit amin HCDR3 bất kỳ trong số các trình tự axit amin HCDR3 được liệt kê trong Bảng 1 hoặc trình tự về cơ bản tương tự của chúng có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 98% hoặc ít nhất là 99%.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể, hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng, có chứa CDR1 chuỗi nhẹ (LCDR1) có chứa trình tự axit amin được chọn từ trình tự axit amin LCDR1 bất kỳ trong số các trình tự axit amin LCDR1 được liệt kê trong Bảng 1 hoặc trình tự về cơ bản tương tự của chúng có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 98% hoặc ít nhất là 99%.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể, hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng, có chứa CDR2 chuỗi nhẹ (LCDR2) có chứa trình tự axit amin được chọn từ trình tự axit amin LCDR2 bất kỳ trong số các trình tự axit amin LCDR2 được liệt kê

trong Bảng 1 hoặc trình tự về cơ bản tương tự của chúng có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 98% hoặc ít nhất là 99%.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể, hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng, có chứa CDR3 chuỗi nhẹ (LCDR3) có chứa trình tự axit amin được chọn từ trình tự axit amin LCDR3 bất kỳ trong số các trình tự axit amin LCDR3 được liệt kê trong Bảng 1 hoặc trình tự về cơ bản tương tự của chúng có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 98% hoặc ít nhất là 99%.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể, hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng, có chứa cặp trình tự axit amin HCDR3 và LCDR3 (HCDR3/LCDR3) có chứa trình tự axit amin HCDR3 bất kỳ trong số các trình tự axit amin HCDR3 được liệt kê trong Bảng 1 bắt cặp với trình tự axit amin LCDR3 bất kỳ trong số các trình tự axit amin LCDR3 được liệt kê trong Bảng 1. Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất kháng thể, hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng, có chứa cặp trình tự axit amin HCDR3/LCDR3 được chứa bên trong kháng thể kháng-STEAP2 ví dụ bất kỳ được liệt kê trong Bảng 1. Theo các phương án nhất định, cặp trình tự axit amin HCDR3/LCDR3 được chọn từ nhóm gồm có các SEQ ID NO: 256/264 (ví dụ, H2M11162N).

Sáng chế còn đề xuất kháng thể, hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng, có chứa tập hợp gồm sáu CDR (*tức là*, HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3) được chứa bên trong kháng thể kháng-STEAP2 ví dụ bất kỳ được liệt kê trong Bảng 1. Theo các phương án nhất định, tập hợp trình tự axit amin HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3 được chọn từ nhóm gồm có các SEQ ID NO: 252-254-256-260-262-264 (ví dụ, H2M11162N).

Theo các phương án liên quan, sáng chế đề xuất kháng thể, hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng, có chứa tập hợp gồm sáu CDR (*tức là*, HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3) được chứa bên trong cặp trình tự axit amin HCVR/LCVR như được xác định bởi kháng thể kháng-STEAP2 ví dụ bất kỳ

được liệt kê trong Bảng 1. Ví dụ, sáng chế gồm kháng thể, hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng, bao gồm tập hợp trình tự axit amin HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3 được chứa trong cặp trình tự axit amin HCVR/LCVR được chọn từ nhóm gồm có các SEQ ID NO: 250/258 (ví dụ, H2M11162N). Phương pháp và kỹ thuật để xác định các CDR ở trong các trình tự axit amin HCVR và LCVR đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này và có thể được sử dụng để xác định các CDR ở trong các trình tự axit amin HCVR và/hoặc LCVR cụ thể được bộc lộ ở đây. Quy ước ví dụ có thể được sử dụng để xác định ranh giới của các CDR gồm, *ví dụ*, định nghĩa Kabat, định nghĩa Chothia, và định nghĩa AbM. Theo thuật ngữ chung, định nghĩa Kabat dựa trên khả năng biến đổi trình tự, định nghĩa Chothia dựa trên vị trí của các vùng vòng lặp cấu trúc, và định nghĩa AbM là sự thoả hiệp giữa phương pháp Kabat và phương pháp Chothia. *Xem, ví dụ*, Kabat, "Sequences of Proteins of Immunological Interest", National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991); Al-Lazikani *et al.*, *J. Mol. Biol. 273*:927-948 (1997); và Martin *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86*:9268-9272 (1989). Các cơ sở dữ liệu công khai cũng có để xác định các trình tự CDR ở trong kháng thể.

Sáng chế còn đề xuất phân tử axit nucleic mã hóa cho kháng thể kháng-STEAP2 hoặc phần của chúng. Ví dụ, sáng chế đề xuất các phân tử axit nucleic mã hoá trình tự axit amin HCVR bất kỳ được liệt kê trong Bảng 1; theo các phương án nhất định phân tử axit nucleic gồm trình tự polynucleotit được chọn từ các trình tự axit nucleic HCVR bất kỳ được liệt kê trong Bảng 2, hoặc trình tự về cơ bản tương tự của chúng có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 98% hoặc ít nhất là 99% với chúng.

Sáng chế còn đề xuất phân tử axit nucleic mã hóa cho trình tự axit amin LCVR bất kỳ trong số các trình tự axit amin LCVR được liệt kê trong Bảng 1; theo các phương án nhất định phân tử axit nucleic có chứa trình tự polynucleotit được chọn từ trình tự axit nucleic LCVR bất kỳ trong số các trình tự axit nucleic LCVR

được liệt kê trong Bảng 2, hoặc trình tự về cơ bản tương tự của chúng có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 98% hoặc ít nhất là 99% so với chúng.

Sáng chế còn đề xuất phân tử axit nucleic mã hóa cho trình tự axit amin HCDR1 bất kỳ trong số các trình tự axit amin HCDR1 được liệt kê trong Bảng 1; theo các phương án nhất định phân tử axit nucleic có chứa trình tự polynucleotit được chọn từ trình tự axit nucleic HCDR1 bất kỳ trong số các trình tự axit nucleic HCDR1 được liệt kê trong Bảng 2, hoặc trình tự về cơ bản tương tự của chúng có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 98% hoặc ít nhất là 99% so với chúng.

Sáng chế còn đề xuất phân tử axit nucleic mã hóa cho trình tự axit amin HCDR2 bất kỳ trong số các trình tự axit amin HCDR2 được liệt kê trong Bảng 1; theo các phương án nhất định phân tử axit nucleic có chứa trình tự polynucleotit được chọn từ trình tự axit nucleic HCDR2 bất kỳ trong số các trình tự axit nucleic HCDR2 được liệt kê trong Bảng 2, hoặc trình tự về cơ bản tương tự của chúng có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 98% hoặc ít nhất là 99% so với chúng.

Sáng chế còn đề xuất phân tử axit nucleic mã hóa cho trình tự axit amin HCDR3 bất kỳ trong số các trình tự axit amin HCDR3 được liệt kê trong Bảng 1; theo các phương án nhất định phân tử axit nucleic có chứa trình tự polynucleotit được chọn từ trình tự axit nucleic HCDR3 bất kỳ trong số các trình tự axit nucleic HCDR3 được liệt kê trong Bảng 2, hoặc trình tự về cơ bản tương tự của chúng có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 98% hoặc ít nhất là 99% so với chúng.

Sáng chế còn đề xuất phân tử axit nucleic mã hóa cho trình tự axit amin LCDR1 bất kỳ trong số các trình tự axit amin LCDR1 được liệt kê trong Bảng 1; theo các phương án nhất định phân tử axit nucleic có chứa trình tự polynucleotit

được chọn từ trình tự axit nucleic LCDR1 bất kỳ trong số các trình tự axit nucleic LCDR1 được liệt kê trong Bảng 2, hoặc trình tự về cơ bản tương tự của chúng có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 98% hoặc ít nhất là 99% so với chúng.

Sáng chế còn đề xuất phân tử axit nucleic mã hóa cho trình tự axit amin LCDR2 bất kỳ trong số các trình tự axit amin LCDR2 được liệt kê trong Bảng 1; theo các phương án nhất định phân tử axit nucleic có chứa trình tự polynucleotit được chọn từ trình tự axit nucleic LCDR2 bất kỳ trong số các trình tự axit nucleic LCDR2 được liệt kê trong Bảng 2, hoặc trình tự về cơ bản tương tự của chúng có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 98% hoặc ít nhất là 99% so với chúng.

Sáng chế còn đề xuất phân tử axit nucleic mã hóa cho trình tự axit amin LCDR3 bất kỳ trong số các trình tự axit amin LCDR3 được liệt kê trong Bảng 1; theo các phương án nhất định phân tử axit nucleic có chứa trình tự polynucleotit được chọn từ trình tự axit nucleic LCDR3 bất kỳ trong số các trình tự axit nucleic LCDR3 được liệt kê trong Bảng 2, hoặc trình tự về cơ bản tương tự của chúng có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 98% hoặc ít nhất là 99% so với chúng.

Sáng chế còn đề xuất phân tử axit nucleic mã hóa cho HCVR, trong đó HCVR có chứa tập hợp gồm ba CDR (*tức là*, HCDR1-HCDR2-HCDR3), trong đó tập hợp trình tự axit amin HCDR1-HCDR2-HCDR3 như được xác định kháng thể kháng-STEAP2 ví dụ bất kỳ được liệt kê trong Bảng 1.

Sáng chế còn đề xuất phân tử axit nucleic mã hóa cho LCVR, trong đó LCVR có chứa tập hợp gồm ba CDR (*tức là*, LCDR1-LCDR2-LCDR3), trong đó tập hợp trình tự axit amin LCDR1-LCDR2-LCDR3 như được xác định bởi kháng thể kháng-STEAP2 ví dụ bất kỳ được liệt kê trong Bảng 1.

Sáng chế còn đề xuất phân tử axit nucleic mã hóa cho cả HCVR và LCVR, trong đó HCVR có chứa trình tự axit amin của trình tự axit amin HCVR bất kỳ trong số các trình tự axit amin HCVR được liệt kê trong Bảng 1, và trong đó LCVR có chứa trình tự axit amin của trình tự axit amin LCVR bất kỳ trong số các trình tự axit amin LCVR được liệt kê trong Bảng 1. Theo các phương án nhất định, phân tử axit nucleic gồm trình tự polynucleotit được chọn từ các trình tự axit nucleic HCVR bất kỳ được liệt kê trong Bảng 2, hoặc trình tự về cơ bản tương tự của chúng có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 98% hoặc ít nhất là 99% với chúng, và trình tự polynucleotit được chọn từ các trình tự axit nucleic LCVR bất kỳ được liệt kê trong Bảng 2, hoặc trình tự về cơ bản tương tự của chúng có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 98% hoặc ít nhất là 99% với chúng. Theo các phương án nhất định theo khía cạnh này của sáng chế, phân tử axit nucleic mã hóa cho HCVR và LCVR, trong đó HCVR và LCVR đều có nguồn gốc từ cùng kháng thể kháng-STEAP2 được liệt kê trong Bảng 1.

Sáng chế còn đề xuất vật truyền biểu hiện tái tổ hợp có khả năng biểu hiện polypeptit có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của kháng thể kháng-STEAP2. Ví dụ, sáng chế gồm vật truyền biểu hiện tái tổ hợp bao gồm phân tử axit nucleic bất kỳ được đề cập ở trên, *tức là*, các phân tử axit nucleic mã hoá trình tự HCVR, LCVR, và/hoặc CDR bất kỳ như được đề cập trong Bảng 1. Cũng được bao gồm trong phạm vi của sáng chế là tế bào chủ mà các vật truyền được đưa vào trong đó, cũng như phương pháp sản xuất kháng thể hoặc các phần của chúng bằng cách nuôi cấy tế bào chủ trong điều kiện cho phép sản xuất kháng thể hoặc mảnh kháng thể, và thu hồi kháng thể và mảnh kháng thể đã được sản xuất ra.

Sáng chế bao gồm kháng thể kháng-STEAP2 có mô hình glycosyl hoá được cải biến. Theo một số phương án, sự cải biến để loại bỏ các vị trí glycozyl hoá không mong muốn có thể hữu dụng, hoặc kháng thể thiếu sự có mặt của gốc fucoza trên chuỗi oligosacarit, ví dụ, để tăng chức năng gây độc tế bào phụ thuộc kháng thể

(antibody dependent cellular cytotoxicity - ADCC) (xem Shield et al. (2002) JBC 277:26733). Trong các ứng dụng khác, sự cải biến của sự galactozyl hoá có thể được tạo ra để cải biến sự gây độc tế bào phụ thuộc bổ thể (complement dependent cytotoxicity - CDC).

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm có chứa kháng thể người tái tổ hợp hoặc mảnh của chúng mà liên kết đặc hiệu STEAP2 và chất mang dược dụng. Theo khía cạnh liên quan, sáng chế đề xuất dược phẩm mà là dạng kết hợp của kháng thể kháng-STEAP2 và tác nhân trị liệu thứ hai. Theo một phương án, tác nhân trị liệu thứ hai là tác nhân bất kỳ mà được kết hợp theo cách có lợi với kháng thể kháng-STEAP2. Các liệu pháp kết hợp bổ sung và đồng chế phẩm có chứa kháng thể kháng STEAP2 theo sáng chế được bộc lộ trong đây.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp trị liệu để nhắm đích/giết chết tế bào khối u biểu hiện STEAP2 bằng cách sử dụng kháng thể kháng-STEAP2 theo sáng chế, trong đó phương pháp trị liệu này có chứa việc dùng lượng hữu hiệu để điều trị của dược phẩm có chứa kháng thể kháng-STEAP2 theo sáng chế cho đối tượng cần chúng. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng-STEAP2 (hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng) có thể được sử dụng để điều trị ung thư tuyến tiền liệt, hoặc có thể được cải biến để gây độc tế bào hơn bằng các phương pháp, bao gồm nhưng không giới hạn ở, miền Fc được cải biến để làm tăng ADCC (xem tài liệu ví dụ Shield et al. (2002) JBC 277:26733), trị liệu miễn dịch phóng xạ, thể liên hợp thuốc-kháng thể, hoặc phương pháp khác để làm tăng hiệu quả của sự triệt tiêu khối u.

Sáng chế còn bao gồm việc sử dụng kháng thể kháng-STEAP2 theo sáng chế để sản xuất thuốc để điều trị bệnh hoặc rối loạn (*ví dụ*, bệnh ung thư) liên quan đến hoặc gây ra bởi tế bào biểu hiện STEAP2. Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có chứa kháng thể kháng-STEAP2 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên, hoặc kháng thể đặc hiệu kép STEAP2xCD3, như được bộc lộ trong bản mô tả này, để sử

dụng trong y học. Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có chứa thể liên hợp thuốc kháng thể (ADC) như được bộc lộ trong bản mô tả này, để sử dụng trong y học.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất kháng thể kháng-STEAP2 đơn đặc hiệu để ứng dụng trong chẩn đoán, chẳng hạn như, *ví dụ*, thuốc thử tạo ảnh.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp trị liệu để kích thích sự hoạt hóa tế bào T bằng cách sử dụng kháng thể kháng-CD3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của kháng thể theo sáng chế, trong đó phương pháp trị liệu này có chứa việc dùng lượng hữu hiệu để điều trị của dược phẩm có chứa kháng thể.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất kháng thể được phân lập hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng mà liên kết tế bào C4-2 biểu hiện STEAP2 với EC50 nhỏ hơn 50 nM như đo được bằng phân tích FACS. Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất kháng thể được phân lập hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng mà liên kết và được nội tại hóa bằng tế bào C4-2 biểu hiện STEAP2.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên mà cạnh tranh để liên kết với STEAP2 người với kháng thể tham chiếu có chứa cặp trình tự axit amin HCVR/LCVR như nêu trong Bảng 1. Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên mà cạnh tranh để liên kết với STEAP2 người với kháng thể tham chiếu có chứa cặp trình tự axit amin HCVR/LCVR được chọn từ nhóm gồm có các SEQ ID NO:2/10; 18/26; 34/42; 50/58; 66/58; 74/58; 82/58; 90/58; 98/58; 106/114; 122/130; 138/146; 154/162; 170/178; 186/194; 202/210; 218/226; 234/242; 250/258; 266/274; 282/290; 298/306; 314/322; 330/338; 346/354; 362/370; và 378/386.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng liên kết với cùng epitop trên STEAP2 người như kháng thể tham chiếu có chứa cặp trình tự axit amin HCVR/LCVR như nêu trong Bảng 1. Theo khía cạnh khác, kháng thể hoặc mảnh

liên kết kháng nguyên liên kết với cùng epitop trên STEAP2 người như kháng thể tham chiếu có chứa cặp trình tự axit amin HCVR/LCVR được chọn từ nhóm gồm có các SEQ ID NO:2/10; 18/26; 34/42; 50/58; 66/58; 74/58; 82/58; 90/58; 98/58; 106/114; 122/130; 138/146; 154/162; 170/178; 186/194; 202/210; 218/226; 234/242; 250/258; 266/274; 282/290; 298/306; 314/322; 330/338; 346/354; 362/370; và 378/386.

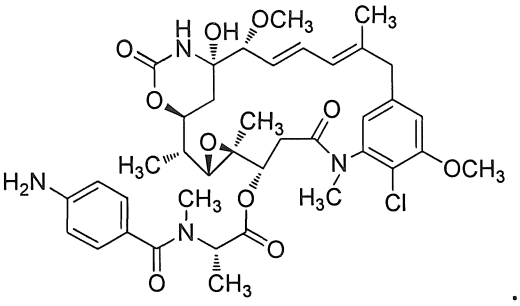
Sáng chế còn đề xuất kháng thể được phân lập hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng mà liên kết STEAP2 người, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên có chứa: các vùng xác định tính bổ sung (CDR) của vùng biến đổi chuỗi nặng (HCVR) có trình tự axit amin như nêu trong Bảng 1; và CDR của vùng biến đổi chuỗi nhẹ (LCVR) có trình tự axit amin như nêu trong Bảng 1. Theo khía cạnh khác, kháng thể được phân lập hoặc mảnh liên kết kháng nguyên có chứa các CDR chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của cặp trình tự axit amin HCVR/LCVR được chọn từ nhóm gồm có: các SEQ ID NO:2/10; 18/26; 34/42; 50/58; 66/58; 74/58; 82/58; 90/58; 98/58; 106/114; 122/130; 138/146; 154/162; 170/178; 186/194; 202/210; 218/226; 234/242; 250/258; 266/274; 282/290; 298/306; 314/322; 330/338; 346/354; 362/370; và 378/386. Theo khía cạnh khác nữa, kháng thể được phân lập hoặc mảnh liên kết kháng nguyên có chứa các miền HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3, lần lượt, được chọn từ nhóm gồm có: các SEQ ID NO:4-6-8-12-14-16; 20-22-24-28-30-32; 36-38-40-44-46-48; 52-54-56-60-62-64; 68-70-72-60-62-64; 76-78-80-60-62-64; 84-86-88-60-62-64; 92-94-96-60-62-64; 100-102-104-60-62-64; 108-110-112-116-118-120; 124-126-128-132-134-136; 140-142-144-148-150-152; 156-158-160-164-166-168; 172-174-176-180-182-184; 188-190-192-196-198-200; 204-206-208-212-214-216; 220-222-224-228-230-232; 236-238-240-244-246-248; 252-254-256-260-262-264; 268-270-272-276-278-280; 284-286-288-292-294-296; 300-302-304-308-310-312; 316-318-320-324-326-328; 332-334-336-340-342-344; 348-350-352-356-358-360; 364-366-368-372-374-376; và 380-382-384-388-390-392.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất kháng thể được phân lập hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng mà liên kết STEAP2 người, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên có chứa: (a) vùng biến đổi chuỗi nặng (HCVR) có trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm có các SEQ ID NO: 2, 18, 34, 50, 66, 74, 82, 90, 98, 106, 122, 138, 154, 170, 186, 202, 218, 234, 250, 266, 282, 298, 314, 330, 346, 362, và 378; và (b) vùng biến đổi chuỗi nhẹ (LCVR) có trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm có các SEQ ID NO: 10; 26; 42; 58; 114; 130; 146; 162; 178; 194; 210; 226, 242; 258; 274; 290; 306; 322; 338; 354; 370; và 386. Theo khía cạnh khác, kháng thể được phân lập hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo điểm 10, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên có chứa cặp trình tự axit amin HCVR/LCVR được chọn từ nhóm gồm có: các SEQ ID NO:2/10; 18/26; 34/42; 50/58; 66/58; 74/58; 82/58; 90/58; 98/58; 106/114; 122/130; 138/146; 154/162; 170/178; 186/194; 202/210; 218/226; 234/242; 250/258; 266/274; 282/290; 298/306; 314/322; 330/338; 346/354; 362/370; và 378/386.

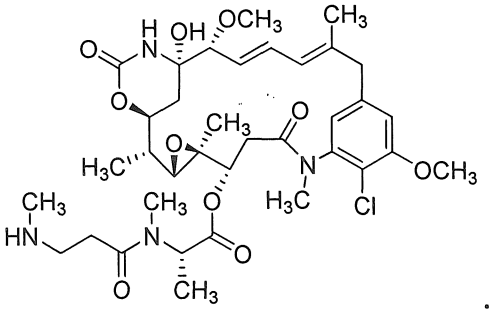
Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất thể liên hợp thuốc-kháng thể có chứa kháng thể kháng-STEAP2 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng và tác nhân trị liệu (*ví dụ*, tác nhân gây độc tế bào). Theo một số phương án, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên và tác nhân gây độc tế bào được gắn cộng hóa trị thông qua cầu nối, như được thảo luận trong bản mô tả này. Theo các phương án khác nhau, kháng thể kháng-STEAP 2 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên có thể là kháng thể kháng-STEAP 2 bất kỳ hoặc mảnh được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, tác nhân gây độc tế bào được chọn từ auristatin, maytansinoit, tubulysin, dẫn xuất tomaymyxin, hoặc dẫn xuất đolastatin. Trong một số trường hợp, tác nhân gây độc tế bào là auristatin được chọn từ MMAE hoặc MMAF, hoặc maytansinoit được chọn từ DM1 hoặc DM4. Theo một số phương án, tác nhân gây độc tế bào là maytansinoit có cấu trúc có Công thức (I) hoặc Công thức (II), như được thảo luận trong bản mô tả này.

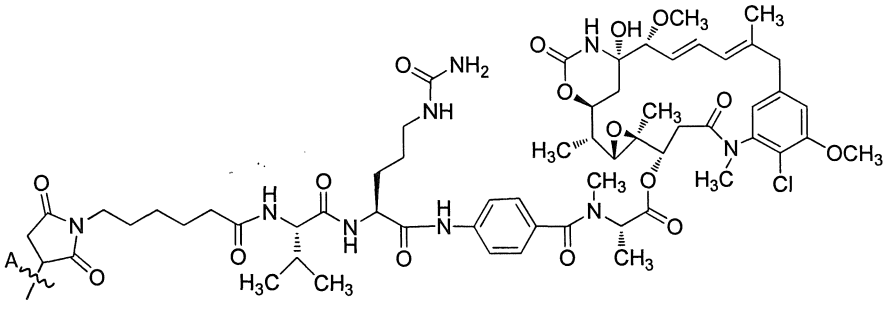
Theo một số phương án, tác nhân gây độc tế bào là maytansinoit có cấu trúc:



Theo một số phương án, tác nhân gây độc tế bào là maytansinoit có cấu trúc:

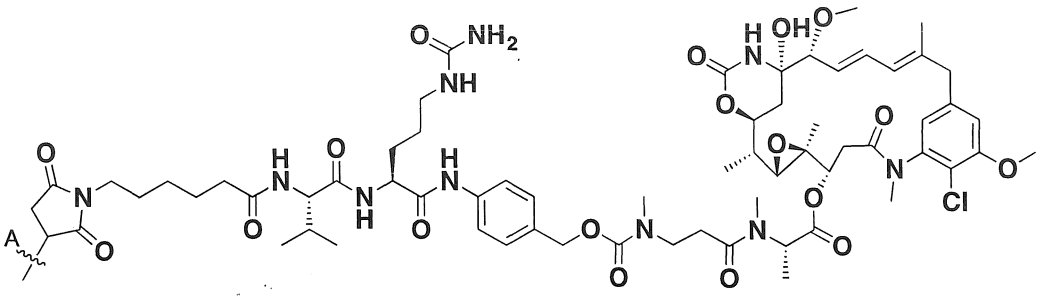


Theo một số phương án, thể liên hợp thuốc kháng thể có chứa kháng thể kháng-STEAP 2 hoặc mảnh của chúng, và



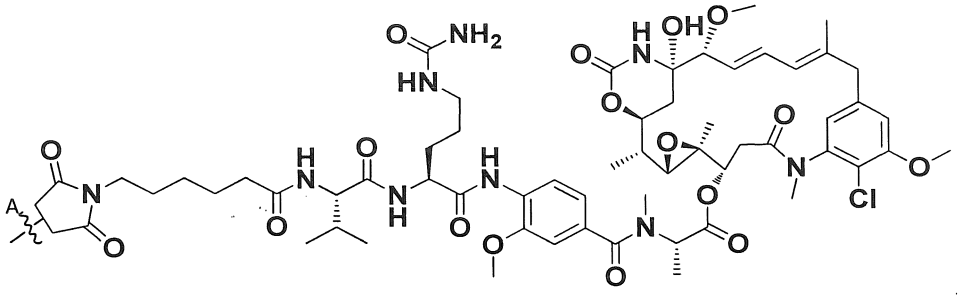
trong đó được liên kết với kháng thể kháng-STEAP 2 hoặc mảnh của chúng.

Theo một số phương án, thể liên hợp thuốc kháng thể có chứa kháng thể kháng-STEAP 2 hoặc mảnh của chúng, và



trong đó $-\overset{A}{\sim}-$ được liên kết với kháng thể kháng-STEAP 2 hoặc mảnh của chúng.

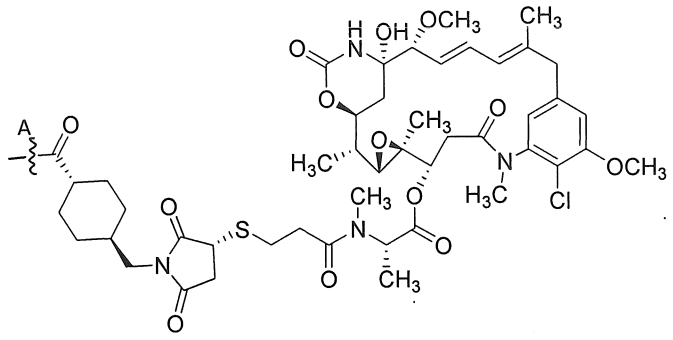
Theo một số phương án, thể liên hợp thuốc kháng thể có chứa kháng thể kháng-STEAP 2 hoặc mảnh của chúng, và



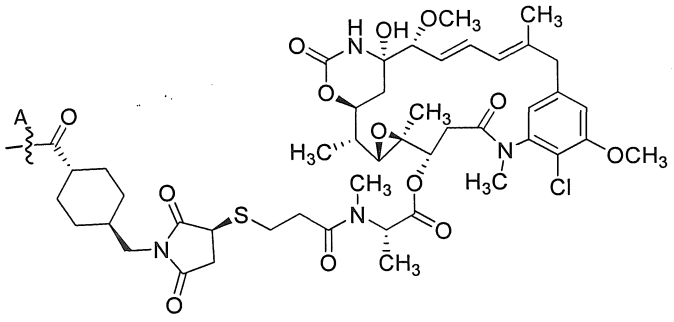
trong đó $-\overset{A}{\sim}-$ được liên kết với kháng thể kháng-STEAP 2 hoặc mảnh của chúng.

Theo một số phương án, liên kết tiếp xúc kháng thể hoặc mảnh của chúng thông qua cấu tử lưu huỳnh của gốc xystein.

Theo một số phương án, thể liên hợp thuốc kháng thể có chứa kháng thể kháng-STEAP 2 hoặc mảnh của chúng, và



, hoặc



, hoặc

hỗn hợp của chúng,

trong đó được liên kết với kháng thể kháng-STEAP 2 hoặc mảnh của chúng.

Theo một số phương án, liên kết tiếp xúc kháng thể hoặc mảnh của chúng thông qua cấu tử nitơ của gốc lysin.

Theo phương án bất kỳ trong số các phương án khác nhau của thể liên hợp thuốc-kháng thể được thảo luận ở trên hoặc trong bản mô tả này, thể liên hợp thuốc kháng thể có thể có chứa từ 1 đến 4 tác nhân gây độc tế bào trong mỗi kháng thể kháng-STEAP 2 hoặc mảnh của chúng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép (*ví dụ*, kháng thể) mà liên kết STEAP2 và CD3. Phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép này còn được đề cập đến trong bản mô tả này dưới dạng "phân tử đặc hiệu kép kháng-STEAP2/kháng-CD3", "phân tử đặc hiệu kép kháng-CD3/kháng-STEAP2", hoặc "bsAb STEAP2xCD3". Phần kháng-STEAP2 của phân tử đặc hiệu

kép kháng-STEAP2/kháng-CD3 hữu dụng để nhắm đích tế bào (*ví dụ*, tế bào khối u) mà biểu hiện STEAP2 (*ví dụ*, khối u tuyến tiền liệt), và phần kháng-CD3 của phân tử đặc hiệu kép hữu dụng để hoạt hóa tế bào T. Việc liên kết đồng thời của STEAP2 trên tế bào khối u và CD3 trên tế bào T làm thuận lợi cho việc giết chết có định hướng (dung giải tế bào) của tế bào khối u được nhắm đích bằng tế bào T đã được hoạt hóa. Do đó, phân tử đặc hiệu kép kháng-STEAP2/kháng-CD3 theo sáng chế hữu dụng, *không kể những cái khác*, để điều trị bệnh và rối loạn liên quan đến hoặc gây ra bởi khối u biểu hiện STEAP2 (*ví dụ*, ung thư tuyến tiền liệt).

Phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép theo khía cạnh này theo sáng chế có chứa miền liên kết kháng nguyên thứ nhất mà liên kết đặc hiệu CD3 người, và miền liên kết kháng nguyên thứ hai mà liên kết đặc hiệu STEAP2. Sáng chế bao gồm phân tử đặc hiệu kép kháng-STEAP2/kháng-CD3 (*ví dụ*, kháng thể đặc hiệu kép) trong đó mỗi miền liên kết kháng nguyên có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng (HCVR) bắt cặp với vùng biến đổi chuỗi nhẹ (LCVR). Theo các phương án ví dụ nhất định của sáng chế, mỗi miền liên kết kháng nguyên kháng-CD3 và miền liên kết kháng nguyên kháng-STEAP2 có chứa các HCVR riêng biệt, khác nhau bắt cặp với LCVR chung. Ví dụ như, như minh họa trong Ví dụ 4 trong bản mô tả này, kháng thể đặc hiệu kép được tạo cấu trúc có chứa miền liên kết kháng nguyên thứ nhất mà liên kết đặc hiệu CD3, trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ nhất có chứa HCVR có nguồn gốc từ kháng thể kháng-CD3 bắt cặp với LCVR có nguồn gốc từ kháng thể kháng-STEAP2 (*ví dụ*, cùng LCVR mà được bao gồm trong miền liên kết kháng nguyên kháng- STEAP2); và miền liên kết kháng nguyên thứ hai mà liên kết đặc hiệu STEAP2, trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ hai có chứa HCVR/LCVR có nguồn gốc từ kháng thể kháng- STEAP2. Nói cách khác, trong các phân tử ví dụ bộc lộ trong bản mô tả này, việc bắt cặp của HCVR từ kháng thể kháng- CD3 với LCVR từ kháng thể kháng- STEAP2 tạo ra miền liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu CD3 (nhưng không liên kết STEAP2). Theo các phương án này, các miền liên kết kháng nguyên thứ nhất và thứ hai có chứa các

HCVR kháng-CD3 và kháng-STEAP2 riêng biệt nhưng dùng chung LCVR kháng-STEAP2 chung. Theo các phương án khác, phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép có chứa các HCVR kháng-CD3 và kháng-STEAP2 riêng biệt, nhưng dùng chung LCVR chung. Trình tự axit amin của LCVR này được thể hiện, ví dụ, trong SEQ ID NO:1890, và trình tự axit amin của CDR tương ứng (*tức là*, LCDR1-LCDR2-LCDR3) được thể hiện lần lượt trong các SEQ ID NO:1892, 1894, và 1896. Chuột đã cải biến di truyền có thể được sử dụng để sản xuất phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép người đầy đủ có chứa hai chuỗi nặng khác nhau mà kết hợp với chuỗi nhẹ giống nhau mà có chứa miền biến đổi có nguồn gốc từ một trong hai đoạn gen vùng biến đổi chuỗi nhẹ người khác nhau. Theo cách khác, chuỗi nặng biến đổi có thể được bắt cặp với một chuỗi nhẹ chung và được biểu hiện tái tổ hợp ở tế bào chủ. Như vậy, kháng thể theo sáng chế có thể có chứa chuỗi nặng globulin miễn dịch kết hợp với chuỗi nhẹ đã được tái sắp xếp, đơn lẻ. Theo một số phương án, chuỗi nhẹ có chứa miền biến đổi có nguồn gốc từ đoạn gen Vκ1-39 người hoặc đoạn gen Vκ3-20. Theo các phương án khác, chuỗi nhẹ có chứa miền biến đổi có nguồn gốc từ đoạn gen Vκ1-39 người được tái sắp xếp với đoạn gen Jκ5 người hoặc Jκ1 người.

Sáng chế đề xuất phân tử đặc hiệu kép kháng-CD3/kháng-STEAP2, trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ nhất mà liên kết đặc hiệu CD3 có chứa trình tự axit amin HCVR bất kỳ trong số các trình tự axit amin HCVR, trình tự axit amin LCVR bất kỳ trong số các trình tự axit amin LCVR, cặp trình tự axit amin HCVR/LCVR bất kỳ trong số các cặp trình tự axit amin HCVR/LCVR, trình tự axit amin chuỗi nặng CDR1-CDR2-CDR3 bất kỳ trong số các trình tự axit amin chuỗi nặng CDR1-CDR2-CDR3, hoặc trình tự axit amin chuỗi nhẹ CDR1-CDR2-CDR3 bất kỳ trong số các trình tự axit amin chuỗi nhẹ CDR1-CDR2-CDR3 như nêu trong công bố Mỹ 2014/0088295 công bố ngày 27 tháng 3 năm 2014 và PCT/US2016/044732 nộp ngày 29 tháng 7 năm 2016.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất phân tử đặc hiệu kép kháng-CD3/kháng-STEAP2, trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ nhất mà liên kết đặc hiệu CD3 có chứa trình tự axit amin HCVR bất kỳ trong số các trình tự axit amin HCVR như nêu trong Bảng 9, Bảng 11, và Bảng 15 trong bản mô tả này. Miền liên kết kháng nguyên thứ nhất mà liên kết đặc hiệu CD3 cũng có thể có chứa trình tự axit amin LCVR bất kỳ trong số các trình tự axit amin LCVR như nêu trong Bảng 1, Bảng 9, Bảng 12, và Bảng 17 trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất mà liên kết đặc hiệu CD3 có chứa cặp trình tự axit amin HCVR/LCVR bất kỳ trong số các cặp trình tự axit amin HCVR/LCVR như nêu trong Bảng 9, Bảng 11, Bảng 12, Bảng 15, và Bảng 17 trong bản mô tả này. Sáng chế còn đề xuất phân tử đặc hiệu kép kháng-CD3/kháng-STEAP2, trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ nhất mà liên kết đặc hiệu CD3 có chứa trình tự axit amin chuỗi nặng CDR1-CDR2-CDR3 bất kỳ trong số các trình tự axit amin chuỗi nặng CDR1-CDR2-CDR3 như nêu trong Bảng 9, Bảng 11, và Bảng 15 trong bản mô tả này, và/hoặc trình tự axit amin chuỗi nhẹ CDR1-CDR2-CDR3 bất kỳ trong số các trình tự axit amin chuỗi nhẹ CDR1-CDR2-CDR3 như nêu trong Bảng 1, Bảng 9, Bảng 12, và Bảng 17 trong bản mô tả này.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất phân tử đặc hiệu kép kháng-CD3/kháng-STEAP2, trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ nhất mà liên kết đặc hiệu CD3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng (HCVR) có trình tự axit amin như nêu trong Bảng 9, Bảng 11, và Bảng 15 trong bản mô tả này hoặc trình tự về cơ bản tương tự của chúng có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 98% hoặc ít nhất là 99%.

Sáng chế còn đề xuất phân tử đặc hiệu kép kháng-CD3/kháng-STEAP2, trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ nhất mà liên kết đặc hiệu CD3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ (LCVR) có trình tự axit amin như nêu trong Bảng 1, Bảng 9, Bảng 12, và Bảng 17 trong bản mô tả này, hoặc trình tự về cơ bản tương tự của chúng có độ

tương đồng trình tự ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 98% hoặc ít nhất là 99%.

Sáng chế còn đề xuất phân tử đặc hiệu kép kháng-CD3/kháng-STEAP2, trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ nhất mà liên kết đặc hiệu CD3 có chứa cặp trình tự axit amin HCVR và LCVR (HCVR/LCVR) như nêu trong Bảng 9, Bảng 11, Bảng 12, Bảng 15, và Bảng 17 trong bản mô tả này.

Sáng chế còn đề xuất phân tử đặc hiệu kép kháng-CD3/kháng-STEAP2, trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ nhất mà liên kết đặc hiệu CD3 có chứa miền CDR3 chuỗi nặng (HCDR3) có trình tự axit amin như nêu trong Bảng 9, Bảng 11, và Bảng 15 trong bản mô tả này, hoặc trình tự về cơ bản tương tự với chúng có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 98% hoặc ít nhất là 99%; và miền CDR3 chuỗi nhẹ (LCDR3) có trình tự axit amin như nêu trong Bảng 1, Bảng 9, Bảng 12, và Bảng 17 trong bản mô tả này, hoặc trình tự về cơ bản tương tự của chúng có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 98% hoặc ít nhất là 99%.

Theo các phương án nhất định, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất mà liên kết đặc hiệu CD3 có chứa cặp trình tự axit amin HCDR3/LCDR3 như nêu trong Bảng 9, Bảng 11, Bảng 12, Bảng 15, và Bảng 17 trong bản mô tả này.

Sáng chế còn đề xuất phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép kháng-CD3/kháng-STEAP2, trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ nhất mà liên kết đặc hiệu CD3 có chứa miền CDR1 chuỗi nặng (HCDR1) có axit amin như nêu trong Bảng 9, Bảng 11, và Bảng 15 trong bản mô tả này, hoặc trình tự về cơ bản tương tự của chúng có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 98% hoặc ít nhất là 99%; miền CDR2 chuỗi nặng (HCDR2) có axit amin như nêu trong Bảng 9, Bảng 11, và Bảng 15, hoặc trình tự về cơ bản tương tự của chúng có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 98% hoặc ít nhất là 99%; miền CDR3 chuỗi nặng (HCDR3) có axit amin như nêu trong Bảng 9, Bảng

11, và Bảng 15, hoặc trình tự về cơ bản tương tự của chúng có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 98% hoặc ít nhất là 99%; miền CDR1 chuỗi nhẹ (LCDR1) có trình tự axit amin như nêu trong Bảng 1, Bảng 9, Bảng 12, và Bảng 17 trong bản mô tả này, hoặc trình tự về cơ bản tương tự của chúng có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 98% hoặc ít nhất là 99%; miền CDR2 chuỗi nhẹ (LCDR2) có trình tự axit amin như nêu trong Bảng 1, Bảng 9, Bảng 12, và Bảng 17 trong bản mô tả này, hoặc trình tự về cơ bản tương tự của chúng có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 98% hoặc ít nhất là 99%, và miền CDR3 chuỗi nhẹ (LCDR3) có trình tự axit amin như nêu trong Bảng 1, Bảng 9, Bảng 12, và Bảng 17 trong bản mô tả này, hoặc trình tự về cơ bản tương tự của chúng có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 98% hoặc ít nhất là 99%.

Các phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép kháng-CD3/kháng-STEAP2 ví dụ, không làm giới hạn sáng chế nhất định theo sáng chế bao gồm miền liên kết kháng nguyên thứ nhất mà liên kết đặc hiệu CD3 có chứa các miền HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3, lần lượt, có trình tự axit amin như nêu trong Bảng 9, Bảng 11, Bảng 12, Bảng 15, và Bảng 17 trong bản mô tả này.

Sáng chế còn đề xuất phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép, trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ nhất mà liên kết đặc hiệu CD3 người có chứa các vùng xác định tính bổ sung chuỗi nặng (HCDR1, HCDR2 và HCDR3) từ vùng biến đổi chuỗi nặng (HCVR) có chứa trình tự axit amin như nêu trong Bảng 9, Bảng 11, hoặc Bảng 15 và các vùng xác định tính bổ sung chuỗi nhẹ (LCDR1, LCDR2 và LCDR3) từ vùng biến đổi chuỗi nhẹ (LCVR) có chứa trình tự axit amin như nêu trong Bảng 1, Bảng 9, Bảng 12, hoặc Bảng 17.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ nhất mà liên kết đặc hiệu CD3 người có chứa các vùng xác định tính bổ sung chuỗi nặng (HCDR1, HCDR2 và HCDR3)

từ vùng biến đổi chuỗi nặng (HCVR) được chọn từ nhóm gồm có các SEQ ID NO: 1730, 1762, và 1866, và các vùng xác định tính bổ sung chuỗi nhẹ (LCDR1, LCDR2 và LCDR3) từ vùng biến đổi chuỗi nhẹ (LCVR) có chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm có các SEQ ID NO: 258.

Sáng chế còn đề xuất phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép, trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ nhất mà liên kết đặc hiệu CD3 người có chứa ba vùng xác định tính bổ sung chuỗi nặng (A1-HCDR1, A1-HCDR2 và A1-HCDR3) và ba vùng xác định tính bổ sung chuỗi nhẹ (A1-LCDR1, A1-LCDR2 và A1-LCDR3), trong đó A1-HCDR1 có chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm có các SEQ ID NO: 1732, 1764, và 1868; A1-HCDR2 có chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm có các SEQ ID NO: 1734, 1766, và 1870; A1-HCDR3 có chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm có các SEQ ID NO: 1736, 1768, và 1872; A1-LCDR1 có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 260; A1-LCDR2 có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 262; và A1-LCDR3 có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 264.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép, trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ nhất mà liên kết đặc hiệu CD3 người có chứa các CDR chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của cặp trình tự axit amin HCVR/LCVR được chọn từ nhóm gồm có: SEQ ID NO: 1730/258, 1762/258, và 1866/258.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép, trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ nhất mà liên kết đặc hiệu CD3 người có chứa ba vùng xác định tính bổ sung chuỗi nặng (A1-HCDR1, A1-HCDR2 và A1-HCDR3) và ba vùng xác định tính bổ sung chuỗi nhẹ (A1-LCDR1, A1-LCDR2 và A1-LCDR3), và trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ hai mà liên kết đặc hiệu STEAP2 người có chứa ba vùng xác định tính bổ sung chuỗi nặng (A2-HCDR1, A2-HCDR2 và A2-HCDR3) và ba vùng xác định tính bổ sung chuỗi nhẹ (A2-LCDR1, A2-LCDR2 và A2-LCDR3); trong đó A1-HCDR1 có chứa trình tự axit amin được

chọn từ nhóm gồm có các SEQ ID NO: 1732, 1764, và 1868; A1-HCDR2 có chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm có các SEQ ID NO: 1734, 1766, và 1870; A1-HCDR3 có chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm có các SEQ ID NO: 1736, 1768, và 1872; A1-LCDR1 có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 260; A1-LCDR2 có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 262; và A1-LCDR3 có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 264; và trong đó A2-HCDR1 có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 252; A2-HCDR2 có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 254; A2-HCDR3 có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 256; A2-LCDR1 có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 260; A2-LCDR2 có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 262; và A2-LCDR3 có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 264.

Các phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép kháng-CD3/kháng-STEAP2 ví dụ, không làm giới hạn sáng chế nhất định theo sáng chế bao gồm miền liên kết kháng nguyên thứ nhất mà liên kết đặc hiệu CD3 có chứa chuỗi nặng có chứa vùng khung miền biến đổi có trình tự axit amin được chọn từ FR1 (SEQ ID NO: 1903), FR2 (SEQ ID NO: 1904), FR3 (SEQ ID NO: 1905), và FR4 (SEQ ID NO: 1906).

Theo các phương án khác nữa, phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép kháng-CD3/kháng-STEAP2 ví dụ theo sáng chế bao gồm phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ nhất mà liên kết đặc hiệu CD3 người có chứa HCVR có chứa HCDR1-HCDR2-HCDR3 có trình tự axit amin của các SEQ ID NO: 1907-1908-1909.

Sáng chế còn đề xuất phân tử đặc hiệu kép kháng-CD3/kháng-STEAP2, trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ hai mà liên kết đặc hiệu STEAP2 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng (HCVR) có trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm có các SEQ ID NO: 2, 18, 34, 50, 66, 74, 82, 90, 98, 106, 122, 138, 154, 170, 186, 202, 218, 234, 250, 266, 282, 298, 314, 330, 346, 362, và 378, hoặc trình tự về cơ bản

tương tự của chúng có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 98% hoặc ít nhất là 99%.

Sáng chế còn đề xuất phân tử đặc hiệu kép kháng-CD3/kháng-STEAP2, trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ hai mà liên kết đặc hiệu STEAP2 có chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ (LCVR) có trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm có các SEQ ID NO: 10; 26; 42; **58**; 114; 130; 146; 162; 178; 194; 210; 226, 242; 258; 274; 290; 306; 322; 338; 354; 370; và 386, hoặc trình tự về cơ bản tương tự của chúng có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 98% hoặc ít nhất là 99%.

Sáng chế còn đề xuất phân tử đặc hiệu kép kháng-CD3/kháng-STEAP2, trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ hai mà liên kết đặc hiệu STEAP2 có chứa cặp trình tự axit amin HCVR và LCVR (HCVR/LCVR) của SEQ ID NO: 250/258.

Sáng chế còn đề xuất phân tử đặc hiệu kép kháng-CD3/kháng-STEAP2, trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ hai mà liên kết đặc hiệu STEAP2 có chứa miền CDR3 chuỗi nặng (HCDR3) có trình tự axit amin của SEQ ID NO:256 hoặc trình tự về cơ bản tương tự với chúng có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 98% hoặc ít nhất là 99%; và miền CDR3 chuỗi nhẹ (LCDR3) có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 264, hoặc trình tự về cơ bản tương tự của chúng có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 98% hoặc ít nhất là 99%.

Theo các phương án nhất định, miền liên kết kháng nguyên thứ hai mà liên kết đặc hiệu STEAP2 có chứa cặp trình tự axit amin HCDR3/LCDR3 được chọn từ nhóm gồm có các SEQ ID NO:256/264.

Sáng chế còn đề xuất phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép kháng-CD3/kháng-STEAP2, trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ hai mà liên kết đặc hiệu STEAP2 có chứa miền CDR1 chuỗi nặng (HCDR1) có trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm có các SEQ ID NO:4, 20, 36, 52, 68, 76, 84, 92, 100, 108, 124,

140, 156, 172, 188, 204, 220, 236, 252, 268, 284, 300, 316, 332, 348, 364, và 380, hoặc trình tự về cơ bản tương tự của chúng có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 98% hoặc ít nhất là 99%; miền CDR2 chuỗi nặng (HCDR2) có trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm có các SEQ ID NO:6, 22, 38, 54, 70, 78, 86, 94, 102, 110, 126, 142, 158, 174, 190, 206, 222, 238, 254, 270, 286, 302, 318, 334, 350, 366, và 382, hoặc trình tự về cơ bản tương tự của chúng có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 98% hoặc ít nhất là 99%; miền CDR3 chuỗi nặng (HCDR3) có trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm có các SEQ ID NO:8, 24, 40, 56, 72, 80, 88, 96, 104, 112, 128, 144, 160, 176, 182, 208, 224, 240, 256, 272, 288, 304, 320, 336, 352, 368, và 384, hoặc trình tự về cơ bản tương tự của chúng có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 98% hoặc ít nhất là 99%; miền CDR1 chuỗi nhẹ (LCDR1) có trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm có các SEQ ID NO:12, 28, 44, 60, 116, 132, 148, 164, 180, 196, 212, 228, 244, 260, 276, 292, 308, 324, 340, 356, 372, và 388, hoặc trình tự về cơ bản tương tự của chúng có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 98% hoặc ít nhất là 99%; và miền CDR2 chuỗi nhẹ (LCDR2) có trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm có các SEQ ID NO:14, 30, 46, 62, 118, 134, 150, 166, 182, 198, 214, 230, 246, 262, 278, 294, 310, 326, 342, 358, 374, và 390, hoặc trình tự về cơ bản tương tự của chúng có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 98% hoặc ít nhất là 99%; ; và miền CDR3 chuỗi nhẹ (LCDR3) có trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm có các SEQ ID NO:16, 32, 48, 64, 120, 136, 152, 168, 184, 200, 216, 232, 248, 264, 280, 296, 312, 328, 344, 360, 376, và 392, hoặc trình tự về cơ bản tương tự của chúng có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 98% hoặc ít nhất là 99%.

Các phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép kháng-CD3/kháng-STEAP2 ví dụ, không làm giới hạn sáng chế nhất định theo sáng chế bao gồm miền liên kết kháng nguyên thứ hai mà liên kết đặc hiệu STEAP2 có chứa các miền HCDR1-

HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3, lần lượt, có trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm có: SEQ ID NO: 252-254-256-260-262-264.

Theo các phương án liên quan, sáng chế bao gồm phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép kháng-CD3/kháng-STEAP2 trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ hai mà liên kết đặc hiệu STEAP2 có chứa các miền CDR chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được chứa bên trong các trình tự vùng biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ (HCVR/LCVR) được chọn từ nhóm gồm có các SEQ ID NO: 250/258.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép có chứa miền liên kết kháng nguyên thứ nhất mà liên kết CD3 người và miền liên kết kháng nguyên thứ hai mà liên kết STEAP2 người, trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ hai có nguồn gốc từ kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của kháng thể kháng-STEAP2 bất kỳ theo sáng chế. Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép có chứa miền liên kết kháng nguyên thứ nhất mà liên kết đặc hiệu CD3 người, và miền liên kết kháng nguyên thứ hai mà liên kết đặc hiệu STEAP2 người.

Sáng chế còn đề xuất phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép mà liên kết tế bào người biểu hiện CD3 người và tế bào khỉ khỉ đầu chó biểu hiện CD3 khỉ khỉ đầu chó. Theo khía cạnh khác, phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép liên kết tế bào người biểu hiện STEAP2 người.

Theo khía cạnh khác sáng chế đề xuất phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép mà ức chế sự phát triển khối u ở chuột bị suy giảm miễn dịch mang mảnh ghép khác loài ung thư tuyến tiền liệt người.

Theo các phương án nhất định, kháng thể kháng-CD3 theo sáng chế, các mảnh liên kết kháng nguyên và kháng thể đặc hiệu kép của chúng được tạo ra bằng cách thay thế các gốc axit amin của bố mẹ theo phương thức từng bước dựa trên sự khác biệt giữa trình tự dòng mầm và trình tự kháng thể bố mẹ.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép, trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ hai cạnh tranh để liên kết với STEAP2 người với protein liên kết kháng nguyên tham chiếu có chứa ba vùng xác định tính bổ sung chuỗi nặng (A2-HCDR1, A2-HCDR2 và A2-HCDR3) và ba vùng xác định tính bổ sung chuỗi nhẹ (A2-LCDR1, A2-LCDR2 và A2-LCDR3), trong đó A2-HCDR1 có chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm có các SEQ ID NO: 252; A2-HCDR2 có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 254; A2-HCDR3 có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 256; A2-LCDR1 có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 260; A2-LCDR2 có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 262; và A2-LCDR3 có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:264. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép, trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ hai cạnh tranh để liên kết với STEAP2 người với protein liên kết kháng nguyên tham chiếu có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng (HCVR) có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 250, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ (LCVR) có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 258.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép, trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ nhất cạnh tranh để liên kết với CD3 người với protein liên kết kháng nguyên tham chiếu có chứa ba vùng xác định tính bổ sung chuỗi nặng (A1-HCDR1, A1-HCDR2 và A1-HCDR3) và ba vùng xác định tính bổ sung chuỗi nhẹ (A1-LCDR1, A1-LCDR2 và A1-LCDR3), trong đó A1-HCDR1 có chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm có các SEQ ID NO: 1732, 1764, và 1868; A1-HCDR2 có chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm có các SEQ ID NO: 1734, 1766, và 1870; A1-HCDR3 có chứa trình tự axit

amin được chọn từ nhóm gồm có các SEQ ID NO: 1736, 1768, và 1872; A1-LCDR1 có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 260; A1-LCDR2 có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 262; và A1-LCDR3 có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 264. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép, trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ nhất cạnh tranh để liên kết với CD3 người với protein liên kết kháng nguyên tham chiếu có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng (HCVR) có chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm có các SEQ ID NO: 1730, 1762, và 1866, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ (LCVR) có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:258.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép, trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ nhất cạnh tranh để liên kết với CD3 người với protein liên kết kháng nguyên tham chiếu có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng (HCVR) có chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm có các SEQ ID NO: 1730, 1762, và 1866, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ (LCVR) có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:258; và trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ hai cạnh tranh để liên kết với STEAP2 người với protein liên kết kháng nguyên tham chiếu có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng (HCVR) có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO:250, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ (LCVR) có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 258.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất dược phẩm có chứa phân tử liên kết kháng nguyên phân tử liên kết kháng nguyên kháng-STEAP2 hoặc đặc hiệu kép kháng-STEAP2/kháng-CD3 và chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng. Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị bệnh ung thư ở đối tượng, phương pháp này có chứa việc dùng cho đối tượng dược phẩm có chứa phân tử liên kết kháng nguyên phân tử liên kết kháng nguyên kháng-STEAP2 hoặc đặc hiệu kép kháng-STEAP2/kháng-CD3 và chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng. Theo một số phương án, bệnh ung thư được chọn từ nhóm gồm có bệnh ung thư tuyến tiền liệt,

bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư cổ, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư kết tràng, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư tuyến tụy, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư tử cung, và bệnh ung thư buồng trứng. Trong một số trường hợp, bệnh ung thư là ung thư tuyến tiền liệt. Trong một số trường hợp, bệnh ung thư tuyến tiền liệt là ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phân tử axit nucleic mã hóa cho trình tự bất kỳ trong số các trình tự HCVR, LCVR hoặc CDR của phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép kháng-CD3/kháng-STEAP2 bộc lộ trong bản mô tả này, bao gồm phân tử axit nucleic có chứa trình tự polynucleotit như nêu trong Bảng 2, Bảng 10, Bảng 13, Bảng 14, Bảng 16, và Bảng 18 trong bản mô tả này, cũng như là phân tử axit nucleic có chứa hai hoặc hơn hai trình tự polynucleotit như nêu trong Bảng 2, Bảng 10, Bảng 13, Bảng 14, Bảng 16, và Bảng 18 ở dạng kết hợp hoặc sự sắp xếp chức năng bất kỳ của chúng. Vật truyền biểu hiện tái tổ hợp mang axit nucleic theo sáng chế, và tế bào chủ mà vật truyền này được đưa vào, cũng được bao hàm bởi sáng chế, dưới dạng phương pháp sản xuất kháng thể bằng cách nuôi cấy tế bào chủ trong điều kiện cho phép sản xuất kháng thể, và thu hồi kháng thể được sản xuất ra.

Sáng chế bao gồm phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép kháng-CD3/kháng-STEAP2 trong đó miền bất kỳ trong số các miền liên kết kháng nguyên nêu trên mà liên kết đặc hiệu CD3 được kết hợp, được kết nối hoặc theo cách khác được liên hợp với miền bất kỳ trong số các miền liên kết kháng nguyên nêu trên mà liên kết đặc hiệu STEAP2 để tạo thành phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép mà liên kết CD3 và STEAP2.

Sáng chế bao gồm phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép kháng-CD3/kháng-STEAP2 có mô hình glycosyl hoá được cải biến. Trong một số ứng dụngn, sự cải biến để loại bỏ các vị trí glycozyl hoá không mong muốn có thể hữu dụng, hoặc kháng thể thiếu sự có mặt của gốc fucoza trên chuỗi oligosacarit, ví dụ, để tăng chức năng gây độc tế bào phụ thuộc kháng thể (antibody dependent cellular

cytotoxicity - ADCC) (xem Shield et al. (2002) JBC 277:26733). Trong các ứng dụng khác, sự cải biến của sự galactozyl hoá có thể được tạo ra để cải biến sự gây độc tế bào phụ thuộc bổ thể (complement dependent cytotoxicity - CDC).

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm có chứa phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép kháng-CD3/kháng-STEAP2 như được bộc lộ trong bản mô tả này và chất mang dược dụng. Theo khía cạnh liên quan, sáng chế đề xuất dược phẩm mà là dạng kết hợp của phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép kháng-CD3/kháng-STEAP2 và tác nhân trị liệu thứ hai. Theo một phương án, tác nhân trị liệu thứ hai là tác nhân bất kỳ mà được kết hợp theo cách có lợi với phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép kháng-CD3/kháng-STEAP2. Các tác nhân ví dụ mà có thể được kết hợp theo cách có lợi với phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép kháng-CD3/kháng-STEAP2 được thảo luận chi tiết ở chỗ khác trong bản mô tả này.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp trị liệu để nhắm đích/giết chết tế bào khối u biểu hiện STEAP2 bằng cách sử dụng phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép kháng-CD3/kháng-STEAP2 theo sáng chế, trong đó phương pháp trị liệu này có chứa việc dùng lượng hữu hiệu để điều trị của dược phẩm có chứa phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép kháng-CD3/kháng-STEAP2 theo sáng chế cho đối tượng cần chúng.

Sáng chế còn bao gồm việc sử dụng phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép kháng-CD3/kháng-STEAP2 theo sáng chế để sản xuất thuốc để điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến hoặc gây ra bởi tế bào biểu hiện STEAP2.

Các phương án khác sẽ trở nên rõ ràng khi xem phần mô tả chi tiết sau đây.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện hiệu quả của H1H7814N-7 trong mô hình mảnh ghép khác loài ung thư tuyến tiền liệt dương tính STEAP2 (con chuột SCID được cấy bằng tế bào

C4-2) ở liều lượng bằng 10, 20, hoặc 40 mg/kg H1H7814N-7 được dùng vào ngày 13 sau khi cấy.

Fig.2 thể hiện hiệu quả của H1H7814N-7 trong mô hình mảnh ghép khác loài ung thư tuyến tiền liệt dương tính STEAP2 (con chuột SCID được cấy bằng tế bào C4-2) ở liều lượng bằng 20 mg/kg H1H7814N-7 được dùng vào ngày 14 sau khi cấy.

Fig.3 thể hiện hiệu quả của H1H7814N-7 trong mô hình mảnh ghép khác loài ung thư tuyến tiền liệt dương tính STEAP2 (con chuột SCID được cấy bằng tế bào C4-2) ở liều lượng bằng 150µg/kg H1H7814N-7 được dùng vào ngày 17 sau khi cấy.

Fig.4 thể hiện hiệu quả của H1H7814N-60 trong mô hình mảnh ghép khác loài ung thư tuyến tiền liệt dương tính STEAP2 (con chuột SCID được cấy bằng tế bào C4-2) ở liều lượng bằng 2,5mg/kg (DAR 3,6 TV) H1H7814N-60 được dùng vào ngày 29 sau khi cấy.

Fig.5 thể hiện sự liên kết của kháng thể đặc hiệu kép STEAP2xCD3 với tế bào Jurkat.

Fig.6 thể hiện sự liên kết của kháng thể đặc hiệu kép STEAP2xCD3 với dòng tế bào ung thư tuyến tiền liệt người (PC3) được thiết kế để biểu hiện cấu trúc khảm STEAP2/1.

Fig.7 và Fig.8 thể hiện sự liên kết của kháng thể đặc hiệu kép STEAP2xCD3 với tế bào T khỉ Cynomolgous.

Fig.9 thể hiện sự gây ra tăng sinh PBMC người bằng kháng thể đặc hiệu kép STEAP2xCD3.

Fig.10 thể hiện sự gây ra tăng sinh PBMC khỉ cynomolgous bằng kháng thể đặc hiệu kép STEAP2xCD3.

Fig.11 thể hiện sự triệt tiêu tế bào C4-2 (tế bào đích mang STEAP2) trong thử nghiệm gây độc tế bào bằng kháng thể đặc hiệu kép STEAP2xCD3 đại diện trong sự có mặt của PBMC người.

Fig.12 thể hiện sự hoạt hóa của tế bào T người bằng kháng thể đặc hiệu kép STEAP2xCD3 đại diện, mà tương quan với sự dung giải tế bào đích quan sát được được thể hiện trên Fig.11.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trước khi mô tả sáng chế, cần hiểu rằng sáng chế không bị giới hạn bởi phương pháp và các điều kiện thí nghiệm cụ thể được mô tả, vì phương pháp và điều kiện này có thể thay đổi. Cũng cần hiểu rằng các thuật ngữ được sử dụng ở đây là chỉ nhằm mục đích mô tả các phương án cụ thể, và không nhằm giới hạn sáng chế, vì phạm vi của sáng chế sẽ chỉ được giới hạn bởi yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Trừ khi có chỉ dẫn khác, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học dùng trong bản mô tả này có cùng nghĩa như thường được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực mà sáng chế này thuộc về. Như sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "khoảng", khi dùng để đề cập đến giá trị bằng số được chỉ ra cụ thể, có nghĩa là giá trị này có thể thay đổi so với giá trị được chỉ ra không nhiều hơn 1%. Ví dụ, như sử dụng trong bản mô tả này, cách diễn đạt "khoảng 100" bao gồm 99 và 101 và tất cả các giá trị ở giữa (*ví dụ*, 99,1, 99,2, 99,3, 99,4, v.v.).

Mặc dù phương pháp hoặc nguyên liệu bất kỳ tương tự hoặc tương đương với những gì được mô tả ở đây có thể được sử dụng trong thực hành hoặc thử nghiệm sáng chế, phương pháp và nguyên liệu được ưu tiên được mô tả dưới đây. Tất cả các bằng sáng chế, đơn và công bố không phải sáng chế được đề cập trong bản mô tả này được kết hợp ở đây để tham khảo đến toàn bộ nội dung của chúng.

Định nghĩa

Cách diễn đạt "CD3", như dùng trong bản mô tả này, dùng để chỉ kháng nguyên mà được biểu hiện trên tế bào T dưới dạng một phần của thụ thể tế bào T (TCR) đa phân tử và gồm có homođime hoặc heterođime tạo thành từ sự liên hợp của hai trong số bốn chuỗi thụ thể: CD3-epsilon, CD3-delta, CD3-zeta, và CD3-gamma. CD3-epsilon người có chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO:1897; CD3-delta người có chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO:1898. Tất cả các lần đề cập đến protein, polypeptit và mảnh protein trong bản mô tả này được dự định là đề cập đến phiên bản ở người của protein, polypeptit hoặc mảnh protein tương ứng trừ khi được chỉ ra rõ ràng là từ loài không phải là người. Do đó, cách diễn đạt "CD3" có nghĩa là CD3 người trừ khi được xác định là từ loài không phải là người, *ví dụ*, "CD3 chuột", "CD3 khỉ", v.v..

Như dùng trong bản mô tả này, "kháng thể mà liên kết CD3" hoặc "kháng thể kháng-CD3" bao gồm kháng thể và các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng mà nhận dạng đặc hiệu tiểu đơn vị CD3 đơn lẻ (*ví dụ*, epsilon, delta, gamma hoặc zeta), cũng như là kháng thể và các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng mà nhận dạng đặc hiệu phức hợp dạng đime của hai tiểu đơn vị CD3 (*ví dụ*, các đime CD3 gamma/epsilon, delta/epsilon, và zeta/zeta). Kháng thể và các mảnh liên kết kháng nguyên theo sáng chế có thể liên kết CD3 hòa tan và/hoặc CD3 được biểu hiện trên bề mặt tế bào. CD3 hòa tan bao gồm protein CD3 tự nhiên cũng như là biến thể protein CD3 tái tổ hợp chẳng hạn như, *ví dụ*, cấu trúc CD3 dạng monome và dạng đime, mà thiếu miền xuyên màng hoặc theo cách khác không được liên hợp với màng tế bào.

Như dùng trong bản mô tả này, cách diễn đạt "CD3 được biểu hiện trên bề mặt tế bào" có nghĩa là một hoặc nhiều protein CD3 mà được biểu hiện trên bề mặt của tế bào *in vitro* hoặc *in vivo*, sao cho ít nhất là một phần của protein CD3 được lộ ra với phía ngoại bào của màng tế bào và có thể tiếp cận được đến phần liên kết

kháng nguyên của kháng thể. "CD3 được biểu hiện trên bề mặt tế bào" bao gồm protein CD3 được chứa bên trong phạm vi của thụ thể tế bào T chức năng trong màng của tế bào. Cách diễn đạt "CD3 được biểu hiện trên bề mặt tế bào" bao gồm protein CD3 được biểu hiện dưới dạng một phần của homođime hoặc heterođime trên bề mặt của tế bào (*ví dụ*, các đime CD3 gamma/epsilon, delta/epsilon, và zeta/zeta). Cách diễn đạt, "CD3 được biểu hiện trên bề mặt tế bào" cũng bao gồm chuỗi CD3 (*ví dụ*, CD3-epsilon, CD3-delta hoặc CD3-gamma) mà được biểu hiện bởi bản thân nó, mà không có các loại chuỗi CD3 khác, trên bề mặt của tế bào. "CD3 được biểu hiện trên bề mặt tế bào" có thể có chứa hoặc gồm có protein CD3 được biểu hiện trên bề mặt của tế bào mà thường biểu hiện protein CD3. Theo cách khác, "CD3 được biểu hiện trên bề mặt tế bào" có thể có chứa hoặc gồm có protein CD3 được biểu hiện trên bề mặt của tế bào mà thường không biểu hiện CD3 người trên bề mặt của nó nhưng được thiết kế nhân tạo để biểu hiện CD3 trên bề mặt của nó.

Cách diễn đạt "STEAP2", như dùng trong bản mô tả này, dùng để chỉ kháng nguyên biểu mô sáu vùng xuyên màng của tuyến tiền liệt 2. STEAP2 là protein bao trùm sáu vùng xuyên màng, toàn vẹn mà được biểu hiện nhiều ở tế bào biểu mô tuyến tiền liệt và là dấu hiệu chỉ thị bề mặt tế bào đối với ung thư tuyến tiền liệt, ví dụ như STEAP2 được phát hiện thấy là được biểu hiện ở hàm lượng đáng kể trên dòng tế bào tuyến tiền liệt LNCaP (Porkka, et al. *Lab Invest* 2002, 82:1573–1582). STEAP2 (UniProtKB/Swiss-Prot: Q8NFT2.3) là protein có 490 axit amin được mã hóa bởi gen *STEAP2* nằm ở khu vực nhiễm sắc thể 7q21 ở người, xem ví dụ trình tự axit amin của STEAP2 người như nêu trong SEQ ID NO:1899.

Như dùng trong bản mô tả này, "kháng thể mà liên kết STEAP2" hoặc "kháng thể kháng-STEAP2" bao gồm kháng thể và các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng mà nhận dạng đặc hiệu STEAP2.

Thuật ngữ "phân tử liên kết kháng nguyên" bao gồm kháng thể và các mảnh liên kết kháng nguyên của kháng thể, bao gồm, *ví dụ*, kháng thể đặc hiệu kép.

Thuật ngữ "kháng thể", như sử dụng trong bản mô tả này, có nghĩa là phân tử liên kết kháng nguyên bất kỳ hoặc phức hợp phân tử có chứa ít nhất là một vùng xác định tính bổ sung (complementarity determining region - CDR) mà liên kết đặc hiệu với hoặc tương tác với kháng nguyên cụ thể (*ví dụ*, STEAP2 hoặc CD3). Thuật ngữ "kháng thể" bao gồm phân tử globulin miễn dịch có chứa bốn chuỗi polypeptit, hai chuỗi nặng (H) và hai chuỗi nhẹ (L) nối với nhau bằng liên kết đisulfua, cũng như là multime của chúng (*ví dụ*, IgM). Mỗi chuỗi nặng có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng (trong bản mô tả này viết tắt là HCVR hoặc V_H) và vùng không đổi chuỗi nặng. Vùng không đổi chuỗi nặng có chứa ba miền, C_H1, C_H2 và C_H3. Mỗi chuỗi nhẹ có chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ (trong bản mô tả này viết tắt là LCVR hoặc V_L) và vùng không đổi chuỗi nhẹ. Vùng không đổi chuỗi nhẹ có chứa một miền (C_L1). Các vùng V_H và V_L có thể chia nhỏ thêm thành các vùng siêu biến đổi, được gọi là các vùng xác định tính bổ sung (CDR), được xen kẽ với các vùng được bảo tồn hơn, được gọi là các vùng khung (FR). Mỗi V_H và V_L gồm ba CDR và bốn FR, được sắp xếp từ đầu tận cùng amin đến đầu tận cùng carboxy theo thứ tự sau: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Theo các phương án khác nhau của sáng chế, FR của kháng thể kháng-STEAP2 hoặc kháng thể kháng-CD3 (hoặc phần liên kết kháng nguyên của chúng) có thể giống với các trình tự dòng mầm ở người, hoặc có thể được cải biến tự nhiên hoặc nhân tạo. Trình tự liên ứng axit amin có thể được xác định dựa trên phân tích cạnh nhau (side-by-side) của hai hoặc nhiều CDR.

Thuật ngữ "kháng thể", như dùng trong bản mô tả này, cũng bao gồm các mảnh liên kết kháng nguyên của phân tử kháng thể đầy đủ. Thuật ngữ "phần liên kết kháng nguyên" của kháng thể, "mảnh liên kết kháng nguyên" của kháng thể, và tương tự, được sử dụng ở đây, bao gồm polypeptit hoặc glycoprotein có trong tự nhiên, tổng hợp, thu được nhờ enzym, hoặc được thiết kế di truyền bất kỳ mà liên

kết đặc hiệu kháng nguyên để tạo thành phức hợp. Các mảnh liên kết kháng nguyên của kháng thể có thể được thu, *ví dụ*, từ phân tử kháng thể đầy đủ bằng cách sử dụng các kỹ thuật chuẩn thích hợp bất kỳ chẳng hạn như phân giải protein hoặc công nghệ thiết kế di truyền tái tổ hợp gồm có sự thao thác và sự biểu hiện của ADN mã hoá các miền biến đổi và tuỳ ý không đổi của kháng thể. ADN này đã biết và/hoặc sẵn có từ, *ví dụ*, các nguồn thương mại, các thư viện ADN (bao gồm, *ví dụ*, thư viện kháng thể thực khuẩn thể), hoặc có thể được tổng hợp. ADN có thể được sắp xếp trình tự và được thao tác hoá học hoặc bằng cách sử dụng kỹ thuật sinh học phân tử, ví dụ, để sắp xếp một hoặc nhiều miền biến đổi và/hoặc không đổi vào trong cấu hình thích hợp, hoặc để đưa vào các codon, tạo gốc xystein, cải biến, thêm hoặc bớt axit amin, v.v..

Ví dụ không làm giới hạn sáng chế về các mảnh liên kết kháng nguyên bao gồm: (i) mảnh Fab; (ii) mảnh F(ab')2; (iii) mảnh Fd; (iv) mảnh Fv; (v) phân tử Fv (scFv) chuỗi đơn; (vi) mảnh dAb; và (vii) các đơn vị nhận biết tối thiểu chứa các gốc axit amin mà bắt chước vùng siêu biến của kháng thể (*ví dụ*, vùng xác định tính bổ sung (CDR) được phân lập như là peptit CDR3), hoặc peptit FR3-CDR3-FR4 bị ràng buộc. Các phân tử được thiết kế khác, như kháng thể đặc hiệu miền, kháng thể miền đơn, kháng thể được loại bỏ miền, kháng thể khảm, kháng thể được ghép CDR, diabody, triabody, tetrabody, minibody, nanobody (*ví dụ* các nanobody đơn trị, nanobody hoá trị hai, v.v.), các dược phẩm miễn dịch mo-đun nhỏ (small modular immunopharmaceutical- SMIP), và các miền IgNAR biến đổi cá mập, cũng được bao gồm trong cách diễn đạt "mảnh liên kết kháng nguyên", được sử dụng ở đây.

Mảnh liên kết kháng nguyên của kháng thể thường có chứa ít nhất là một miền biến đổi. Miền biến đổi có thể có kích thước hoặc hợp phần axit amin bất kỳ và nhìn chung sẽ bao gồm ít nhất là một CDR mà tiếp giáp với hoặc trong khung với một hoặc nhiều trình tự khung. Trong các mảnh liên kết kháng nguyên có miền V_H

liên kết với miền V_L, các miền V_H và V_L có thể được đặt trong sự liên quan lẫn nhau trong sự sắp xếp thích hợp bất kỳ. Ví dụ, vùng biến đổi có thể là đime và chứa các đime V_H-V_H, V_H-V_L hoặc V_L-V_L. Ngoài ra, mảnh liên kết kháng nguyên của kháng thể có thể chứa miền V_H hoặc V_L dạng monome.

Theo các phương án nhất định, mảnh liên kết kháng nguyên của kháng thể có thể chứa ít nhất là một miền biến đổi liên kết cộng hóa trị với ít nhất là một miền không đổi. Các cấu hình ví dụ, không làm giới hạn sáng chế của các miền biến đổi và không đổi mà có thể được tìm thấy trong mảnh liên kết kháng nguyên của kháng thể theo sáng chế bao gồm: (i) V_H-C_H1; (ii) V_H-C_H2; (iii) V_H-C_H3; (iv) V_H-C_H1-C_H2; (v) V_H-C_H1-C_H2-C_H3; (vi) V_H-C_H2-C_H3; (vii) V_H-C_L; (viii) V_L-C_H1; (ix) V_L-C_H2; (x) V_L-C_H3; (xi) V_L-C_H1-C_H2; (xii) V_L-C_H1-C_H2-C_H3; (xiii) V_L-C_H2-C_H3; và (xiv) V_L-C_L. Trong cấu hình bất kỳ của các miền biến đổi và không đổi, bao gồm các cấu hình ví dụ bất kỳ được liệt kê ở trên, các miền biến đổi và không đổi có thể được liên kết trực tiếp với nhau hoặc có thể được liên kết bằng vùng bản lề hoặc vùng cầu nối một phần hoặc đầy đủ. Vùng bản lề có thể gồm ít nhất là 2 (*ví dụ*, 5, 10, 15, 20, 40, 60 hoặc hơn) axit amin mà dẫn đến sự liên kết linh hoạt hoặc bán linh hoạt giữa các miền biến đổi và/hoặc không đổi liền kề trong phân tử polypeptit đơn. Hơn nữa, mảnh liên kết kháng nguyên của kháng thể theo sáng chế có thể gồm đồng đime hoặc dị đime (hoặc multime khác) của cấu hình miền biến đổi và không đổi bất kỳ được liệt kê ở trên trong liên kết không cộng hoá trị với nhau và/hoặc với một hoặc nhiều miền V_H hoặc V_L dạng monome (*ví dụ*, bằng liên kết đisulfua).

Như với phân tử kháng thể đầy đủ, các mảnh liên kết kháng nguyên có thể là đơn đặc hiệu hoặc đa đặc hiệu (*ví dụ*, đặc hiệu kép). Mảnh liên kết kháng nguyên đa đặc hiệu của kháng thể điển hình sẽ bao gồm ít nhất là hai miền biến đổi khác nhau, trong đó mỗi miền biến đổi có khả năng liên kết đặc hiệu với kháng nguyên riêng rẽ hoặc với epitop khác trên cùng kháng nguyên. Bất kỳ định dạng kháng thể đa đặc hiệu nào, bao gồm các định dạng kháng thể đặc hiệu kép ví dụ được bộc lộ trong

đây, có thể được làm thích ứng để sử dụng trong ngữ cảnh mảnh liên kết kháng nguyên của kháng thể theo sáng chế bằng cách sử dụng kỹ thuật thông thường sẵn có trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Kháng thể theo sáng chế có thể thực hiện chức năng thông qua sự gây độc tế bào phụ thuộc bổ thể (complement-dependent cytotoxicity - CDC) hoặc sự gây độc tế bào qua trung gian tế bào phụ thuộc kháng thể (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity - ADCC). "Sự gây độc tế bào phụ thuộc bổ thể" (CDC) dùng để chỉ sự dung giải tế bào biểu hiện kháng nguyên bằng kháng thể theo sáng chế trong sự có mặt của bổ thể. "Sự gây độc tế bào qua trung gian tế bào phụ thuộc kháng thể" (ADCC) dùng để chỉ phản ứng qua trung gian tế bào trong đó tế bào gây độc tế bào không đặc hiệu mà biểu hiện thụ thể Fc (Fc receptor - FcR) (*ví dụ*, tế bào giết tự nhiên (Natural Killer - NK), bạch cầu trung tính, và đại thực bào) nhận ra kháng thể liên kết trên tế bào đích và bằng cách đó dẫn đến sự dung giải của tế bào đích. CDC và ADCC có thể được đo bằng cách sử dụng các thử nghiệm mà đã được biết rõ và có sẵn trong lĩnh vực. (*Xem*, *ví dụ*, các bằng sáng chế Mỹ số 5,500,362 và 5,821,337, và Clynes *et al.* (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) *95*:652-656). Vùng không đổi của kháng thể rất quan trọng đối với khả năng của kháng thể để cố định bổ thể và làm trung gian cho sự gây độc tế bào phụ thuộc tế bào. Do đó, phân lớp của kháng thể có thể được chọn trên cơ sở của việc có mong muốn kháng thể làm trung gian cho sự gây độc tế bào hay không.

Theo các phương án nhất định của sáng chế, kháng thể đơn đặc hiệu kháng-STEAP2 hoặc kháng thể đặc hiệu kép kháng-STEAP2/kháng-CD3 theo sáng chế là kháng thể người. Thuật ngữ "kháng thể người", như được sử dụng trong bản mô tả này, được dự định bao gồm các kháng thể có các vùng biến đổi và các vùng không đổi có nguồn gốc từ các trình tự globulin miễn dịch dòng mầm ở người. Các kháng thể người theo sáng chế có thể bao gồm các gốc axit amin không được mã hoá bởi trình tự globulin miễn dịch dòng mầm người (ví dụ, các đột biến được tạo ra bởi sự

gây đột biến ngẫu nhiên hoặc đặc hiệu vị trí *in vitro* hoặc bởi đột biến sinh dưỡng *in vivo*), ví dụ trong CDR và cụ thể là CDR3. Tuy nhiên, thuật ngữ "kháng thể người", như được sử dụng trong bản mô tả này, không được dự định là bao gồm các kháng thể trong đó các trình tự CDR có nguồn gốc từ dòng mầm của loài động vật có vú khác, chẳng hạn như chuột, đã được ghép vào các trình tự khung của người.

Kháng thể theo sáng chế có thể, theo một số phương án, là kháng thể người tái tổ hợp. Thuật ngữ "kháng thể người tái tổ hợp", như sử dụng trong bản mô tả này, được dự định là bao gồm tất cả các kháng thể người mà được điều chế, được biểu hiện, được tạo ra hoặc được phân lập bằng phương thức tái tổ hợp, chẳng hạn như kháng thể được biểu hiện bằng cách sử dụng vật truyền biểu hiện tái tổ hợp được chuyển nhiễm vào tế bào chủ (được mô tả thêm dưới đây), kháng thể được phân lập từ thư viện kháng thể người tổ hợp, tái tổ hợp (được mô tả thêm dưới đây), kháng thể được phân lập từ động vật (ví dụ, chuột) mà là động vật chuyển gen đối với gen globulin miễn dịch người (xem ví dụ, Taylor et al. (1992) Nucl. Acids Res. 20:6287-6295) hoặc kháng thể được điều chế, được biểu hiện, được tạo ra hoặc được phân lập bằng phương thức khác bất kỳ bao gồm việc ghép nối các trình tự gen globulin miễn dịch người vào các trình tự ADN khác. Những kháng thể người tái tổ hợp này có các vùng biến đổi và không đổi có nguồn gốc từ các trình tự globulin miễn dịch dòng mầm của người. Tuy nhiên, theo các phương án nhất định, kháng thể người tái tổ hợp này được đưa đi gây đột biến *in vitro* (hoặc, khi con vật là chuyển gen đối với các trình tự Ig của người được sử dụng, sự gây đột biến sinh dưỡng *in vivo*) và do đó các trình tự axit amin của các vùng V_H và V_L của các kháng thể tái tổ hợp là các trình tự mà, trong khi có nguồn gốc từ và có liên quan đến các trình tự V_H và V_L dòng mầm ở người, có thể không tồn tại trong tự nhiên trong các danh mục dòng mầm kháng thể người *in vivo*.

Kháng thể người có thể tồn tại ở hai dạng mà được kết hợp với sự không đồng nhất vùng bản lề. Ở một dạng, phân tử globulin miễn dịch có chứa cấu trúc bốn

chuỗi ổn định nặng xấp xỉ 150-160 kDa trong đó các đime được giữ với nhau bằng liên kết đisulfua chuỗi nặng liên chuỗi. Ở dạng thứ hai, các đime không được liên kết qua liên kết đisulfua liên chuỗi và phân tử nặng khoảng 75-80 kDa được tạo thành gồm có chuỗi nhẹ và chuỗi nặng được nối cộng hóa trị (nửa kháng thể). Các dạng này rất khó tách ra, ngay cả sau khi tinh chế ái lực.

Tần suất xuất hiện của dạng thứ hai trong các phân lớp IgG nguyên vẹn khác nhau là do, nhưng không giới hạn ở, sự khác biệt cấu trúc liên quan đến phân lớp vùng bản lề của kháng thể. Sự thế axit amin đơn lẻ trong vùng bản lề của bản lề IgG4 người có thể làm giảm đáng kể sự xuất hiện của dạng thứ hai (Angal et al. (1993) Molecular Immunology 30:105) đến mức độ thường quan sát được khi sử dụng bản lề IgG1 người. Sáng chế này bao hàm kháng thể có một hoặc nhiều đột biến trong bản lề, vùng C_H2 hoặc C_H3 mà có thể mong muốn, ví dụ, trong sản xuất, để cải thiện hiệu suất của dạng kháng thể mong muốn.

Kháng thể theo sáng chế có thể là kháng thể được phân lập. "Kháng thể được phân lập" như sử dụng trong bản mô tả này, có nghĩa là kháng thể mà đã được xác định và được tách và/hoặc được thu hồi từ ít nhất là một thành phần của môi trường tự nhiên của nó. Ví dụ, kháng thể mà đã được tách hoặc được lấy ra từ ít nhất là một thành phần của sinh vật, hoặc từ mô hoặc tế bào trong đó kháng thể tồn tại trong tự nhiên hoặc được sản xuất trong tự nhiên, là "kháng thể được phân lập" cho mục đích của sáng chế. Kháng thể được phân lập cũng bao gồm kháng thể *in situ* trong tế bào tái tổ hợp. Kháng thể được phân lập là kháng thể mà đã được đưa vào ít nhất là một bước tinh chế hoặc phân lập. Theo các phương án nhất định, kháng thể được phân lập có thể không chứa các nguyên liệu tế bào và/hoặc hóa chất khác.

Sáng chế còn bao gồm kháng thể một nhánh mà liên kết STEAP2. Như dùng trong bản mô tả này, "kháng thể một nhánh" có nghĩa là phân tử liên kết kháng nguyên có chứa chuỗi nặng kháng thể đơn lẻ và chuỗi nhẹ kháng thể đơn lẻ. Kháng

thể một nhánh theo sáng chế có thể có chứa trình tự axit amin HCVR/LCVR hoặc CDR bất kỳ như nêu trong Bảng 1.

Kháng thể kháng-STEAP2 hoặc kháng-STEAP2/kháng-CD3 bộc lộ ở đây có thể bao gồm một hoặc nhiều sự thế, sự cài xen và hoặc sự mất axit amin trong các vùng khung và/hoặc CDR của các miền biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ so với trình tự dòng mầm tương ứng mà kháng thể này có nguồn gốc từ đó. Những đột biến này có thể dễ dàng được xác định bằng cách so sánh trình tự axit amin được bộc lộ ở đây với các trình tự dòng mầm đã có từ, ví dụ, cơ sở dữ liệu trình tự kháng thể công khai. Sáng chế bao gồm kháng thể, và các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng, có nguồn gốc từ trình tự axit amin bất kỳ được bộc lộ ở đây, trong đó một hoặc nhiều axit amin bên trong một hoặc nhiều vùng khung và/hoặc CDR bị đột biến thành (các) gốc tương ứng của trình tự dòng mầm mà thu được kháng thể từ đó, hoặc (các) gốc tương ứng của trình tự dòng mầm của người khác, hoặc sự thế axit amin bảo toàn của (các) gốc dòng mầm tương ứng (những sự thay đổi trình tự này được đề cập ở đây gọi chung là "các đột biến dòng tế bào mầm"). Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, bắt đầu với các trình tự vùng biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được bộc lộ ở đây, có thể dễ dàng tạo ra lượng lớn kháng thể và các mảnh liên kết kháng nguyên mà bao gồm một hoặc nhiều đột biến dòng mầm riêng rẽ hoặc những sự kết hợp của chúng. Theo các phương án nhất định, tất cả các gốc khung và/hoặc CDR bên trong các miền V_H và/hoặc V_L được đột biến trở lại thành các gốc được tìm thấy trong trình tự dòng mầm gốc mà thu được kháng thể từ đó. Theo các phương án khác, chỉ các gốc nhất định bị đột biến trở lại thành trình tự dòng mầm gốc, *ví dụ*, chỉ các gốc đột biến được phát hiện bên trong 8 axit amin đầu tiên của FR1 hoặc bên trong 8 axit amin cuối của FR4, hoặc chỉ các gốc đột biến tìm thấy ở trong CDR1, CDR2 hoặc CDR3. Theo các phương án khác, một hoặc nhiều khung và/hoặc gốc CDR bị đột biến thành (các) gốc tương ứng của trình tự dòng mầm khác nhau (*tức là*, trình tự dòng mầm khác với trình tự dòng mầm mà ban đầu thu được kháng thể từ đó). Hơn nữa, kháng thể theo sáng chế có thể chứa sự kết hợp

bất kỳ của hai hoặc nhiều đột biến dòng mầm bên trong các vùng khung và/hoặc CDR, *ví dụ*, trong đó các gốc riêng rẽ cụ thể bị đột biến thành gốc tương ứng của trình tự dòng mầm trong khi các gốc cụ thể khác mà khác với trình tự dòng mầm gốc được duy trì hoặc bị đột biến thành gốc tương ứng của trình tự dòng mầm khác nhau. Khi thu được, kháng thể và các mảnh liên kết kháng nguyên chứa một hoặc nhiều đột biến dòng mầm có thể được kiểm tra dễ dàng về một hoặc nhiều tính chất mong muốn như là, tính đặc hiệu liên kết được cải thiện, ái lực liên kết được tăng lên, các đặc tính sinh học đối kháng hoặc chủ vận được cải thiện hoặc tăng cường (như trường hợp có thể được), giảm khả năng miễn dịch, v.v.. Kháng thể và các mảnh liên kết kháng nguyên thu được theo cách thông thường cũng được bao hàm trong sáng chế.

Sáng chế còn bao gồm kháng thể kháng-STEAP2 hoặc kháng-STEAP2/kháng-CD3 có chứa biến thể của trình tự axit amin HCVR, LCVR, và/hoặc CDR bất kỳ bộc lộ trong bản mô tả này có một hoặc nhiều sự thế bảo toàn. Ví dụ như, sáng chế bao gồm kháng thể kháng-STEAP2 hoặc kháng-STEAP2/kháng-CD3 có trình tự axit amin HCVR, LCVR, và/hoặc CDR với, *ví dụ*, 10 hoặc ít hơn, 8 hoặc ít hơn, 6 hoặc ít hơn, 4 hoặc ít hơn, v.v. sự thế axit amin bảo toàn tương quan với trình tự axit amin HCVR, LCVR, và/hoặc CDR bất kỳ nêu trong Bảng 1 trong bản mô tả này hoặc như được mô tả trong Bảng 9, Bảng 11, Bảng 12, Bảng 15, và Bảng 17 trong bản mô tả này.

Thuật ngữ "epitop" dùng để chỉ yếu tố quyết định kháng nguyên mà tương tác với vị trí liên kết kháng nguyên đặc hiệu trong vùng biến đổi của phân tử kháng thể đã biết dưới dạng paratop. Một kháng nguyên đơn lẻ có thể có nhiều hơn một epitop. Do đó, các kháng thể khác nhau có thể liên kết với các vùng khác nhau trên kháng nguyên và có thể có các hiệu lực sinh học khác nhau. Epitop có thể là epitop cấu hình hoặc thẳng. Epitop cấu hình được sản xuất bởi các axit amin kề nhau trong không gian từ các đoạn khác nhau của chuỗi polypeptit thẳng. Epitop thẳng là epitop

được sản xuất bởi các gốc axit amin liền kề trong chuỗi polypeptit. Trong trường hợp nhất định, epitop có thể bao gồm các gốc của sacarit, nhóm photphoryl, hoặc nhóm sulfonyl trên kháng nguyên.

Thuật ngữ "tính về cơ bản tương đồng" hoặc "về cơ bản tương đồng" khi đề cập đến axit nucleic hoặc mảnh của chúng, chỉ ra rằng, khi được sắp xếp thẳng hàng một cách tối ưu với sự cài xen hoặc loại bỏ nucleotit thích hợp với axit nucleic khác (hoặc sợi bổ sung của nó), có độ tương đồng trình tự nucleotit bằng ít nhất là khoảng 95%, và tốt hơn là ít nhất là khoảng 96%, 97%, 98% hoặc 99% các bazơ nucleotit, như được đo bằng thuật toán đã biết của độ tương đồng trình tự, như là FASTA, BLAST hoặc Gap, như được thảo luận dưới đây. Phân tử axit nucleic về cơ bản tương đồng với phân tử axit nucleic tham chiếu có thể, trong một số trường hợp cụ thể, mã hoá cho polypeptit có cùng trình tự axit amin hoặc về cơ bản tương đồng với trình tự axit amin như polypeptit được mã hoá bởi phân tử axit nucleic tham chiếu.

Khi được dùng cho các polypeptit, thuật ngữ "tính về cơ bản tương tự" hoặc "về cơ bản tương tự" có nghĩa là hai trình tự peptit, khi được sắp xếp thẳng hàng một cách tối ưu, như bằng chương trình GAP hoặc BESTFIT bằng cách sử dụng các khối lượng quãng cách mặc định, chia sẻ độ tương đồng trình tự ít nhất là 95%, tốt hơn nữa là độ tương đồng trình tự ít nhất là 98% hoặc 99%. Tốt hơn là, các vị trí gốc mà không giống hệt khác biệt ở sự thế axit amin bảo toàn. "Sự thế axit amin bảo toàn" là sự thế axit amin trong đó gốc axit amin được thế bằng gốc axit amin khác có chuỗi bên (nhóm R) có tính chất hóa học tương tự (ví dụ, điện tích hoặc tính kỵ nước). Nhìn chung, sự thế axit amin bảo toàn không làm thay đổi đáng kể các tính chất chức năng của protein. Trong trường hợp mà hai hoặc hơn hai trình tự axit amin khác biệt với nhau bởi sự thế bảo toàn, độ tương đồng trình tự theo tỉ lệ phần trăm hoặc độ tương tự có thể được điều chỉnh lên để hiệu chỉnh đối với bản chất bảo toàn của sự thế. Phương thức để tạo ra sự điều chỉnh này được biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. *Xem, ví dụ*, Pearson (1994) Methods Mol. Biol.

24: 307-331, được kết hợp trong bản mô tả này để tham khảo. Các ví dụ về nhóm axit amin có chuỗi bên có tính chất hoá học tương tự gồm (1) chuỗi bên béo: glyxin, alanin, valin, lơxin và isolơxin; (2) chuỗi bên hyđroxyl béo: serin và threonin; (3) chuỗi bên chứa amit: asparagin và glutamin; (4) chuỗi bên thơm: phenylalanin, tyroxin, và tryptophan; (5) chuỗi bên bazơ: lysin, arginin, và histidin; (6) chuỗi bên axit: aspartat và glutamat, và (7) chuỗi bên chứa lưu huỳnh là xystein và methionin. Nhóm thế axit amin bảo toàn được ưu tiên là: valin-lơxin-isolơxin, phenylalanin-tyroxin, lysin-arginin, alanin-valin, glutamat-aspartat, và asparagin-glutamin. Ngoài ra, sự thay thế bảo toàn là sự thay đổi bất kỳ có giá trị dương trong ma trận hàm hợp lý log PAM250 được bộc lộ trong Gonnet *et al.* (1992) Science 256: 1443-1445, được kết hợp trong bản mô tả này để tham khảo. Sự thay thế "bảo toàn trung bình" là sự thay đổi bất kỳ có giá trị không âm trong ma trận hàm hợp lý log PAM250.

Độ tương tự trình tự đối với các polypeptit, mà còn được gọi là độ tương đồng trình tự, thường được đo bằng cách sử dụng phần mềm phân tích trình tự. Phần mềm phân tích protein so khớp các trình tự tượng tự bằng cách sử dụng các phép đo độ tương tự được gán cho sự thế, sự mất và sự cải biến khác nhau, bao gồm sự thế axit amin bảo toàn. Ví dụ, phần mềm GCG chứa các chương trình như là Gap và Bestfit có thể được sử dụng với các thông số mặc định để xác định độ đồng nhất trình tự hoặc độ tương đồng trình tự giữa các polypeptit có quan hệ gần gũi, như là các polypeptit đồng hợp tử của các loài sinh vật khác nhau hoặc giữa kiểu dại và dạng đột biến của chúng. *Xem, ví dụ*, GCG Phiên bản 6.1. Các trình tự polypeptit cũng có thể được so sánh bằng cách sử dụng FASTA sử dụng các thông số được mặc định hoặc được khuyến nghị, chương trình trong GCG Phiên bản 6.1. FASTA (ví dụ, FASTA2 và FASTA3) cung cấp sự sắp xếp thẳng hàng và tỉ lệ phần trăm độ tương đồng trình tự của các vùng gối lên nhau tốt nhất giữa các trình tự truy vấn và tra cứu (Pearson (2000) ở trên). Thuật toán được ưu tiên khác khi so sánh trình tự theo sáng chế với cơ sở dữ liệu chứa số lượng lớn các trình tự từ các sinh vật khác nhau là chương trình máy tính BLAST, đặc biệt là BLASTP hoặc TBLASTN, sử dụng các

thông số mặc định. *Xem, ví dụ*, Altschul *et al.* (1990) J. Mol. Biol. 215:403-410 và Altschul *et al.* (1997) Nucleic Acids Res. 25:3389-402, mỗi tài liệu này được kết hợp ở đây để tham khảo.

Độ biến dòng mầm

Kháng thể kháng-CD3 bộc lộ trong bản mô tả này có chứa một hoặc nhiều sự thế, sự cài xen và hoặc sự mất axit amin trong các vùng khung và/hoặc CDR của các miền biến đổi chuỗi nặng so với trình tự dòng mầm tương ứng mà kháng thể này có nguồn gốc từ đó.

Sáng chế bao gồm kháng thể, và các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng, có nguồn gốc từ trình tự axit amin bất kỳ được bộc lộ ở đây, trong đó một hoặc nhiều axit amin bên trong một hoặc nhiều vùng khung và/hoặc CDR bị đột biến thành (các) gốc tương ứng của trình tự dòng mầm mà thu được kháng thể từ đó, hoặc (các) gốc tương ứng của trình tự dòng mầm của người khác, hoặc sự thế axit amin bảo toàn của (các) gốc dòng mầm tương ứng (những sự thay đổi trình tự này được đề cập ở đây gọi chung là "các đột biến dòng tế bào mầm"). Một vài kháng thể ví dụ như vậy mà nhận diện CD3 được mô tả trong Bảng 12 và Bảng 18 trong bản mô tả này.

Hơn nữa, kháng thể theo sáng chế có thể chứa sự kết hợp bất kỳ của hai hoặc nhiều đột biến dòng mầm bên trong các vùng khung và/hoặc CDR, *ví dụ*, trong đó các gốc riêng rẽ cụ thể bị đột biến thành gốc tương ứng của trình tự dòng mầm trong khi các gốc cụ thể khác mà khác với trình tự dòng mầm gốc được duy trì hoặc bị đột biến thành gốc tương ứng của trình tự dòng mầm khác nhau. Khi thu được, kháng thể và các mảnh liên kết kháng nguyên mà chứa một hoặc nhiều đột biến dòng mầm có thể được thử nghiệm về một hoặc nhiều tính chất mong muốn chẳng hạn như, độ đặc hiệu liên kết được cải thiện, ái lực liên kết yếu hoặc được làm giảm, tính chất dược động học được cải thiện hoặc được tăng cường, khả năng gây miễn dịch được làm giảm, v.v.. Kháng thể và các mảnh liên kết kháng nguyên thu được theo phương

thức chung đưa ra hướng dẫn theo sáng chế được bao hàm trong sáng chế.

Sáng chế còn bao gồm kháng thể kháng-CD3 có chứa biến thể của trình tự axit amin HCVR, LCVR, và/hoặc CDR bất kỳ bộc lộ trong bản mô tả này có một hoặc nhiều sự thế bảo toàn. Ví dụ như, sáng chế bao gồm kháng thể kháng-CD3 có trình tự axit amin HCVR, LCVR, và/hoặc CDR với, *ví dụ*, 10 hoặc ít hơn, 8 hoặc ít hơn, 6 hoặc ít hơn, 4 hoặc ít hơn, v.v. sự thế axit amin bảo toàn tương quan với trình tự axit amin HCVR, LCVR, và/hoặc CDR bất kỳ nêu trong Bảng 1, Bảng 9, Bảng 11, Bảng 12, Bảng 15, và Bảng 17 trong bản mô tả này. Kháng thể và phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép theo sáng chế có chứa một hoặc nhiều sự thế, sự cài xen và/hoặc sự làm khuyết axit amin trong vùng khung và/hoặc vùng CDR của các miền biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ so với các trình tự dòng mầm tương ứng mà các miền liên kết kháng nguyên cụ thể có nguồn gốc từ đó, trong khi duy trì hoặc cải thiện sự liên kết có thể phát hiện được từ yếu đến không có mong muốn với kháng nguyên CD3. "Sự thế axit amin bảo toàn" là sự thế axit amin trong đó gốc axit amin được thế bằng gốc axit amin khác có chuỗi bên (nhóm R) có tính chất hóa học tương tự (ví dụ, điện tích hoặc tính kỵ nước). Nhìn chung, sự thế axit amin bảo toàn không làm thay đổi đáng kể tính chất chức năng của protein, *tức là* sự thế axit amin duy trì hoặc cải thiện ái lực liên kết có thể phát hiện được từ yếu đến không có mong muốn trong trường hợp của phân tử liên kết kháng-CD3. Các ví dụ về nhóm axit amin có chuỗi bên có tính chất hoá học tương tự gồm (1) chuỗi bên béo: glyxin, alanin, valin, lơxin và isolơxin; (2) chuỗi bên hyđroxyl béo: serin và threonin; (3) chuỗi bên chứa amit: asparagin và glutamin; (4) chuỗi bên thơm: phenylalanin, tyroxin, và tryptophan; (5) chuỗi bên bazơ: lysin, arginin, và histidin; (6) chuỗi bên axit: aspartat và glutamat, và (7) chuỗi bên chứa lưu huỳnh là xystein và methionin. Nhóm thế axit amin bảo toàn được ưu tiên là: valin-lơxin-isolơxin, phenylalanin-tyroxin, lysin-arginin, alanin-valin, glutamat-aspartat, và asparagin-glutamin. Ngoài ra, sự thay thế bảo toàn là sự thay đổi bất kỳ có giá trị dương trong ma trận hàm hợp lý log PAM250 được bộc lộ trong Gonnet *et al.* (1992) Science 256: 1443-1445. Sự

thay thế "bảo toàn trung bình" là sự thay đổi bất kỳ có giá trị không âm trong ma trận hàm hợp lý log PAM250.

Sáng chế còn bao gồm phân tử liên kết kháng nguyên có chứa miền liên kết kháng nguyên với trình tự axit amin HCVR và/hoặc CDR mà về cơ bản giống với trình tự axit amin HCVR và/hoặc CDR bất kỳ bộc lộ trong bản mô tả này, trong khi duy trì hoặc cải thiện kháng nguyên CD3 từ yếu đến không có mong muốn. Thuật ngữ "tính về cơ bản tương đồng" hoặc "về cơ bản tương đồng" khi dề cập đến trình tự axit amin có nghĩa là hai trình tự axit amin, khi được sắp xếp thẳng hàng tối ưu, chẳng hạn như bằng các chương trình GAP hoặc BESTFIT bằng cách sử dụng khối lượng quãng cách mặc định, chia sẻ độ tương đồng trình tự ít nhất là 95%, tốt hơn nữa là độ tương đồng trình tự ít nhất là 98% hoặc 99%. Tốt hơn là, các vị trí gốc mà không giống hệt khác biệt ở sự thế axit amin bảo toàn. Trong trường hợp mà hai hoặc hơn hai trình tự axit amin khác biệt với nhau bởi sự thế bảo toàn, độ tương đồng trình tự theo tỉ lệ phần trăm hoặc độ tương tự có thể được điều chỉnh lên để hiệu chỉnh đối với bản chất bảo toàn của sự thế. Phương thức để tạo ra sự điều chỉnh này được biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. *Xem, ví dụ*, Pearson (1994) Methods Mol. Biol. 24: 307-331.

Độ tương tự trình tự đối với các polypeptit, mà còn được gọi là độ tương đồng trình tự, thường được đo bằng cách sử dụng phần mềm phân tích trình tự. Phần mềm phân tích protein so khớp các trình tự tượng tự bằng cách sử dụng các phép đo độ tương tự được gán cho sự thế, sự mất và sự cải biến khác nhau, bao gồm sự thế axit amin bảo toàn. Ví dụ, phần mềm GCG chứa các chương trình như là Gap và Bestfit có thể được sử dụng với các thông số mặc định để xác định độ đồng nhất trình tự hoặc độ tương đồng trình tự giữa các polypeptit có quan hệ gần gũi, như là các polypeptit đồng hợp tử của các loài sinh vật khác nhau hoặc giữa kiểu dại và dạng đột biến của chúng. *Xem, ví dụ*, GCG Phiên bản 6.1. Các trình tự polypeptit cũng có thể được so sánh bằng cách sử dụng FASTA sử dụng các thông số được mặc định

hoặc được khuyến nghị, chương trình trong GCG Phiên bản 6.1. FASTA (ví dụ, FASTA2 và FASTA3) cung cấp sự sắp xếp thẳng hàng và tỉ lệ phần trăm độ tương đồng trình tự của các vùng gối lên nhau tốt nhất giữa các trình tự truy vấn và tra cứu (Pearson (2000) ở trên). Thuật toán được ưu tiên khác khi so sánh trình tự theo sáng chế với cơ sở dữ liệu chứa số lượng lớn các trình tự từ các sinh vật khác nhau là chương trình máy tính BLAST, đặc biệt là BLASTP hoặc TBLASTN, sử dụng các thông số mặc định. *Xem, ví dụ*, Altschul *et al.* (1990) J. Mol. Biol. 215:403-410 và Altschul *et al.* (1997) Nucleic Acids Res. 25:3389-402.

Khi thu được, các miền liên kết kháng nguyên mà chứa một hoặc nhiều đột biến dòng mầm được thử nghiệm về ái lực liên kết giảm bằng cách sử dụng một hoặc nhiều thử nghiệm *in vitro*. Mặc dù kháng thể mà nhận diện kháng nguyên cụ thể thường được sàng lọc về mục đích của chúng bằng cách thử nghiệm đối với ái lực liên kết cao (*tức là* mạnh) với kháng nguyên, kháng thể theo sáng chế thể hiện liên kết yếu hoặc không có sự liên kết có thể phát hiện được. Phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép có chứa một hoặc nhiều miền liên kết kháng nguyên thu được theo phương thức chung này cũng được bao hàm trong sáng chế và được phát hiện là có lợi làm trị liệu khối u định hướng ái lực.

Các lợi ích bất ngờ, ví dụ như, tính chất dược động học được cải thiện và độ độc thấp đối với bệnh nhân có thể được nhận ra từ các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này.

Tính chất liên kết của kháng thể

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "liên kết" trong ngữ cảnh của liên kết của kháng thể, globulin miễn dịch, mảnh liên kết kháng thể, hoặc protein chứa Fc với, *ví dụ,* kháng nguyên định trước, chẳng hạn như protein bề mặt tế bào hoặc mảnh của chúng, thường dùng để chỉ sự tương tác hoặc sự liên hợp giữa tối thiểu là hai thực thể hoặc cấu trúc phân tử, chẳng hạn như sự tương tác kháng thể-kháng nguyên.

Ví dụ, ái lực liên kết thường tương ứng với giá trị K_D bằng khoảng 10^{-7} M hoặc nhỏ hơn, chẳng hạn như khoảng 10^{-8} M hoặc nhỏ hơn, chẳng hạn như khoảng 10^{-9} M hoặc nhỏ hơn khi được xác định bằng, ví dụ, công nghệ cộng hưởng plasmon bề mặt (surface plasmon resonance - SPR) trong thiết bị BIAcore 3000 bằng cách sử dụng kháng nguyên làm phối tử và kháng thể, Ig, mảnh liên kết kháng thể, hoặc protein chứa Fc làm chất phân tích (hoặc kháng phối tử). Chiến lược liên kết trên cơ sở tế bào, chẳng hạn như thử nghiệm liên kết phân loại tế bào được kích hoạt huỳnh quang (fluorescent-activated cell sorting - FACS), cũng thường được sử dụng, và dữ liệu FACS tương quan chặt chẽ với phương pháp khác chẳng hạn như liên kết cạnh tranh phối tử phóng xạ và SPR (Benedict, CA, *J Immunol Methods*. 1997, 201(2):223-31; Geuijen, CA, et al. *J Immunol Methods*. 2005, 302(1-2):68-77).

Theo đó, kháng thể hoặc protein liên kết kháng nguyên theo sáng chế liên kết với kháng nguyên định trước hoặc phân tử bề mặt tế bào (thụ thể) có ái lực tương ứng với giá trị K_D mà thấp hơn ít nhất là mười lần so với ái lực của nó để liên kết với kháng nguyên không đặc hiệu (ví dụ, BSA, casein). Theo sáng chế, ái lực của kháng thể tương ứng với giá trị K_D mà bằng hoặc thấp hơn mười lần so với kháng nguyên không đặc hiệu có thể được coi là sự liên kết không thể phát hiện được, tuy nhiên kháng thể này có thể được bắt cặp với nhánh liên kết kháng nguyên thứ hai để sản xuất kháng thể đặc hiệu kép theo sáng chế.

Thuật ngữ "K_D" (M) dùng để chỉ hằng số cân bằng phân ly của sự tương tác kháng thể-kháng nguyên cụ thể, hoặc hằng số cân bằng phân ly của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng thể liên kết với kháng nguyên. Có mối quan hệ nghịch đảo giữa K_D và ái lực liên kết, do đó giá trị K_D càng nhỏ, ái lực càng cao, *tức là* càng mạnh. Do đó, các thuật ngữ "ái lực cao hơn" hoặc "ái lực mạnh hơn" dùng để chỉ khả năng cao hơn để tạo thành sự tương tác và do đó giá trị K_D nhỏ hơn, và ngược lại các thuật ngữ "ái lực thấp hơn" hoặc "ái lực yếu hơn" dùng để chỉ khả năng thấp hơn để tạo thành sự tương tác và do đó giá trị K_D lớn hơn. Trong một số trường hợp, ái lực

liên kết cao hơn (hoặc K_D) của phân tử cụ thể (*ví dụ* kháng thể) với phân tử đối tác tương tác của nó (*ví dụ* kháng nguyên X) so với ái lực liên kết của phân tử (*ví dụ* kháng thể) với phân tử đối tác tương tác khác (*ví dụ* kháng nguyên Y) có thể được biểu diễn dưới dạng tỉ lệ liên kết được xác định bằng cách chia giá trị K_D lớn hơn (ái lực thấp hơn, hoặc yếu hơn) cho K_D nhỏ hơn (ái lực cao hơn, hoặc mạnh hơn), ví dụ như được biểu hiện dưới dạng ái lực liên kết lớn hơn 5 lần hoặc 10 lần, như trường hợp có thể.

Thuật ngữ "k_d" (giây -1 hoặc 1/giây) dùng để chỉ hằng số tốc độ phân ly của sự tương tác kháng thể-kháng nguyên cụ thể, hoặc hằng số tốc độ phân ly của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng thể. Giá trị này còn được gọi là giá trị k_{off}.

Thuật ngữ "k_a" (M-1 x giây-1 hoặc 1/M) dùng để chỉ hằng số tốc độ kết hợp của sự tương tác kháng thể-kháng nguyên cụ thể, hoặc hằng số tốc độ kết hợp của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng thể.

Thuật ngữ "K_A" (M-1 hoặc 1/M) dùng để chỉ hằng số cân bằng kết hợp của sự tương tác kháng thể-kháng nguyên cụ thể, hoặc hằng số cân bằng kết hợp của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng thể. Hằng số cân bằng kết hợp thu được bằng cách chia k_a cho k_d.

Thuật ngữ "EC50" hoặc "EC_{50}" dùng để chỉ nồng độ hiệu quả nửa tối đa, mà bao gồm nồng độ của kháng thể mà gây ra đáp ứng nửa chừng giữa đường cơ sở và giá trị lớn nhất sau thời gian bộc lộ xác định. EC_{50} về cơ bản thể hiện nồng độ kháng thể mà quan sát thấy 50% hiệu quả lớn nhất của nó. Theo các phương án nhất định, giá trị EC_{50} bằng nồng độ của kháng thể theo sáng chế mà mang lại sự liên kết nửa tối đa với tế bào biểu hiện CD3 hoặc kháng nguyên kết hợp khối u, như được xác định bằng *ví dụ* thử nghiệm liên kết FACS. Do đó, sự liên kết được làm giảm hoặc yếu hơn được quan sát thấy với EC_{50}, hoặc giá trị nồng độ hiệu quả nửa tối đa tăng lên.

Theo một phương án, liên kết giảm đi có thể được xác định dưới dạng nồng độ kháng thể EC_{50} tăng lên mà làm cho có thể liên kết với lượng nửa tối đa của tế bào đích.

Theo phương án khác, giá trị EC_{50} thể hiện nồng độ kháng thể theo sáng chế mà gây ra sự triệt tiêu nửa tối đa của tế bào đích bằng hoạt tính gây độc tế bào T. Do đó, hoạt tính gây độc tế bào tăng lên (*ví dụ* giết chết tế bào khối u qua trung gian tế bào T) được quan sát thấy với EC_{50}, hoặc giá trị nồng độ hiệu quả nửa tối đa giảm đi.

Phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép

Kháng thể theo sáng chế có thể là đơn đặc hiệu, đặc hiệu kép, hoặc đa đặc hiệu. Kháng thể đa đặc hiệu có thể đặc hiệu với các epitop khác nhau của một polypeptit đích hoặc có thể chứa các miền liên kết kháng nguyên đặc hiệu đối với nhiều hơn một polypeptit đích. Xem, ví dụ, Tutt et al., 1991, J. Immunol. 147:60-69; Kufer *et al.*, 2004, Trends Biotechnol. 22:238-244. Kháng thể đơn đặc hiệu kháng-STEAP2 hoặc kháng thể đặc hiệu kép kháng-STEAP2/kháng-CD3 theo sáng chế có thể được liên kết với hoặc được đồng biểu hiện với phân tử chức năng khác, ví dụ, peptit hoặc protein khác. Ví dụ, kháng thể hoặc mảnh của chúng có thể được kết nối chức năng (ví dụ, bằng cách ghép nối hóa học, dung hợp di truyền, kết hợp không cộng hóa trị hoặc theo cách khác) với một hoặc nhiều thực thể phân tử khác, chẳng hạn như kháng thể hoặc mảnh kháng thể khác để tạo ra kháng thể đặc hiệu kép hoặc đa đặc hiệu với độ đặc hiệu liên kết thứ hai hoặc khác.

Việc sử dụng cách diễn đạt "kháng thể kháng-CD3" hoặc “kháng thể kháng-STEAP2” trong bản mô tả này được dự định là bao gồm cả kháng thể kháng-CD3 hoặc kháng-STEAP2 đơn đặc hiệu cũng như là kháng thể đặc hiệu kép có chứa nhánh liên kết CD3 và nhánh liên kết STEAP2. Do đó, sáng chế bao gồm kháng thể đặc hiệu kép trong đó một nhánh của globulin miễn dịch liên kết CD3 người, và nhánh khác của globulin miễn dịch đặc hiệu với STEAP2 người. Nhánh liên kết

CD3 có thể có chứa trình tự axit amin HCVR/LCVR hoặc CDR bất kỳ như nêu trong Bảng 1, Bảng 9, Bảng 11, Bảng 12, Bảng 15, và Bảng 17 trong bản mô tả này.

Theo các phương án nhất định, nhánh liên kết CD3 liên kết với CD3 người và gây ra sự hoạt hóa tế bào T người. Theo các phương án nhất định, nhánh liên kết CD3 liên kết yếu với CD3 người và gây ra sự hoạt hóa tế bào T người. Theo các phương án khác, nhánh liên kết CD3 liên kết yếu với CD3 người và gây ra sự giết chết tế bào biểu hiện khối u kết hợp kháng nguyên trong ngữ cảnh của kháng thể đặc hiệu kép hoặc đa đặc hiệu. Theo các phương án khác, nhánh liên kết CD3 liên kết hoặc kết hợp yếu với CD3 người và (khỉ) khỉ đầu chó, còn sự tương tác liên kết không phát hiện được bằng thử nghiệm *in vitro* đã biết trong lĩnh vực. Nhánh liên kết STEAP2 có thể có chứa trình tự axit amin HCVR/LCVR hoặc CDR bất kỳ như nêu trong Bảng 1 trong bản mô tả này.

Theo các phương án ví dụ nhất định, sáng chế bao gồm phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép mà liên kết đặc hiệu CD3 và STEAP2. Các phân tử này có thể được đề cập đến trong bản mô tả này dưới dạng, *ví dụ*, phân tử đặc hiệu kép "kháng-CD3/kháng-STEAP2", hoặc "kháng-CD3xSTEAP2" hoặc "CD3xSTEAP2", hoặc thuật ngữ tương tự khác (*ví dụ*, kháng-STEAP2/kháng-CD3).

Thuật ngữ "STEAP2", như dùng trong bản mô tả này, dùng để chỉ protein STEAP2 người trừ khi được xác định là từ loài không phải là người (*ví dụ*, "STEAP2 chuột", "STEAP2 khỉ", v.v.). Protein STEAP2 người có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO:1899.

Phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép nêu trên mà liên kết đặc hiệu CD3 và STEAP2 có thể có chứa phân tử liên kết kháng nguyên kháng-CD3 mà liên kết với CD3 với ái lực liên kết yếu chẳng hạn như thể hiện K_D lớn hơn khoảng 40 nM, như đo được bằng thử nghiệm liên kết ái lực *in vitro*. Trong một số trường hợp, nhánh liên kết CD3 liên kết CD3 với K_D hoặc EC_{50} lớn hơn khoảng 100 nM, lớn hơn khoảng 200 nM, lớn hơn khoảng 300 nM, lớn hơn khoảng 400 nM, lớn hơn khoảng

500 nM, hoặc lớn hơn khoảng 1 μM (*ví dụ*, khi đo trong thử nghiệm cộng hưởng plasmon bề mặt). Trong một số trường hợp, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết đặc hiệu CD3 (*ví dụ*, một trong hai hoặc cả hai CD3 người và CD3 khỉ khỉ đầu chó với ái lực có thể đo được yếu hoặc không có).

Như dùng trong bản mô tả này, cách diễn đạt "phân tử liên kết kháng nguyên" có nghĩa là protein, polypeptit hoặc phức hợp phân tử có chứa hoặc gồm có ít nhất là một vùng quyết định tính bổ sung (CDR) một mình, hoặc ở dạng kết hợp với một hoặc nhiều CDR và/hoặc vùng khung (FR) khác, liên kết đặc hiệu với kháng nguyên cụ thể. Theo các phương án nhất định, phân tử liên kết kháng nguyên là kháng thể hoặc mảnh của kháng thể, như các thuật ngữ được xác định ở chỗ khác trong bản mô tả này.

Như dùng trong bản mô tả này, cách diễn đạt "phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép" có nghĩa là protein, polypeptit hoặc phức hợp phân tử có chứa ít nhất là miền liên kết kháng nguyên thứ nhất và miền liên kết kháng nguyên thứ hai. Mỗi miền liên kết kháng nguyên ở trong phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép có chứa ít nhất là một CDR một mình, hoặc ở dạng kết hợp với một hoặc nhiều CDR và/hoặc FR khác, liên kết đặc hiệu với kháng nguyên cụ thể. Trong phạm vi của sáng chế, miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết đặc hiệu kháng nguyên thứ nhất (*ví dụ*, CD3), và miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết đặc hiệu kháng nguyên riêng biệt, thứ hai (*ví dụ*, STEAP2).

Theo các phương án ví dụ nhất định theo sáng chế, phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép là kháng thể đặc hiệu kép. Mỗi miền liên kết kháng nguyên của kháng thể đặc hiệu kép có chứa miền biến đổi chuỗi nặng (HCVR) và miền biến đổi chuỗi nhẹ (LCVR). Trong phạm vi của phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép có chứa các miền liên kết kháng nguyên thứ nhất và thứ hai (*ví dụ*, kháng thể đặc hiệu kép), CDR của miền liên kết kháng nguyên thứ nhất có thể được chỉ ra với tiền tố "A1" và CDR của miền liên kết kháng nguyên thứ hai có thể được chỉ ra với tiền

tố "A2". Do đó, CDR của miền liên kết kháng nguyên thứ nhất có thể được đề cập đến trong bản mô tả này dưới dạng A1-HCDR1, A1-HCDR2, và A1-HCDR3; và CDR của miền liên kết kháng nguyên thứ hai có thể được đề cập đến trong bản mô tả này dưới dạng A2-HCDR1, A2-HCDR2, và A2-HCDR3.

Miền liên kết kháng nguyên thứ nhất và miền liên kết kháng nguyên thứ hai có thể được kết nối trực tiếp hoặc gián tiếp với nhau để tạo thành phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép theo sáng chế. Theo cách khác, mỗi miền liên kết kháng nguyên thứ nhất và miền liên kết kháng nguyên thứ hai có thể được kết nối với miền multime hóa riêng rẽ. Sự kết hợp của một miền multime hóa với miền multime hóa khác làm thuận lợi cho sự liên hợp giữa hai miền liên kết kháng nguyên, bằng cách đó tạo thành phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép. Như dùng trong bản mô tả này, "miền multime hóa" là đại phân tử, protein, polypeptit, peptit, hoặc axit amin bất kỳ mà có khả năng kết hợp với miền multime hóa thứ hai của cùng cấu trúc hoặc kết cấu hoặc cấu trúc hoặc kết cấu tương tự. Ví dụ như, miền multime hóa có thể là polypeptit có chứa miền C_H3 globulin miễn dịch. Ví dụ không làm giới hạn sáng chế về thành phần multime hóa là phần Fc của globulin miễn dịch (có chứa C_H2-C_H3 miền), *ví dụ*, miền Fc của IgG được chọn từ các phân lớp IgG1, IgG2, IgG3, và IgG4, cũng như là dạng đồng chức năng bất kỳ ở trong mỗi nhóm phân lớp.

Phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép theo sáng chế thường có chứa hai miền multime hóa, *ví dụ*, hai miền Fc mà mỗi miền độc lập là một phần của chuỗi nặng kháng thể riêng rẽ. Các miền multime hóa thứ nhất và thứ hai có thể là của cùng phân lớp IgG chẳng hạn như, *ví dụ*, IgG1/IgG1, IgG2/IgG2, IgG4/IgG4. Theo cách khác, các miền multime hóa thứ nhất và thứ hai có thể là của các phân lớp IgG khác nhau chẳng hạn như, *ví dụ*, IgG1/IgG2, IgG1/IgG4, IgG2/IgG4, v.v..

Theo các phương án nhất định, miền multime hóa là mảnh Fc hoặc trình tự axit amin có chiều dài là từ 1 đến khoảng 200 axit amin chứa ít nhất là một gốc xystein. Theo các phương án khác, miền multime hóa là gốc xystein, hoặc peptit

chứa xystein ngắn. Các miền multime hóa khác bao gồm peptit hoặc polypeptit có chứa hoặc gồm có khóa kéo lơxin, motif xoắn-vòng, hoặc motif cuộn quấn.

Định dạng hoặc công nghệ kháng thể đặc hiệu kép bất kỳ có thể được sử dụng để tạo ra phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép theo sáng chế. Ví dụ như, kháng thể hoặc mảnh của chúng có độ đặc hiệu liên kết kháng nguyên thứ nhất có thể được liên kết chức năng (ví dụ, bằng cách ghép nối hóa học, dung hợp di truyền, kết hợp không cộng hóa trị hoặc theo cách khác) với một hoặc nhiều thực thể phân tử khác, chẳng hạn như kháng thể hoặc mảnh kháng thể khác có độ đặc hiệu liên kết kháng nguyên thứ hai để sản xuất phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép. Các định dạng đặc hiệu kép ví dụ cụ thể mà có thể được sử dụng trong ngữ cảnh của sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, *ví dụ*, các định dạng đặc hiệu kép diabody hoặc dựa trên scFv, thể dung hợp IgG-scFv, Ig miền biến đổi kép (dual variable domain - DVD), Quadroma, ụ-trong-lỗ (knobs-into-holes), chuỗi nhẹ thông thường (*ví dụ*, chuỗi nhẹ thông thường với ụ-trong-lỗ, v.v.), CrossMab, CrossFab, (SEED)body, khóa kéo lơxin, Duobody, IgG1/IgG2, IgG Fab hoạt động kép (dual acting Fab - DAF), và các định dạng đặc hiệu kép Mab^2 (*xem*, *ví dụ*, Klein *et al.* 2012, mAb 4:6, 1-11, và các tài liệu tham khảo được viện dẫn trong đó, về tổng quan của các định dạng nêu trên).

Trong phạm vi của phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép theo sáng chế, miền multime hóa, *ví dụ*, miền Fc, có thể có chứa một hoặc nhiều sự thay đổi axit amin (*ví dụ*, sự cài xen, sự làm khuyết hoặc sự thế) so với dạng có trong tự nhiên, kiểu dại của miền Fc. Ví dụ như, sáng chế bao gồm phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép có chứa một hoặc nhiều cải biến trong miền Fc mà dẫn đến miền Fc được cải biến có sự tương tác liên kết được cải biến (*ví dụ*, được tăng cường hoặc được giảm bớt) giữa Fc và FcRn. Theo một phương án, phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép có chứa sự cải biến trong vùng C_H2 hoặc C_H3, trong đó sự cải biến làm tăng ái lực của miền Fc với FcRn trong môi trường axit (*ví dụ,* trong thể

nội bào tại đó độ pH nằm trong khoảng từ khoảng 5,5 đến khoảng 6,0). Ví dụ không làm giới hạn sáng chế về các cải biến Fc như vậy bao gồm, *ví dụ*, cải biến ở vị trí 250 (*ví dụ*, E hoặc Q); 250 và 428 (*ví dụ*, L hoặc F); 252 (*ví dụ*, L/Y/F/W hoặc T), 254 (*ví dụ*, S hoặc T), và 256 (*ví dụ*, S/R/Q/E/D hoặc T); hoặc cải biến ở vị trí 428 và/hoặc 433 (*ví dụ*, H/L/R/S/P/Q hoặc K) và/hoặc 434 (*ví dụ,* H/F hoặc Y); hoặc cải biến ở vị trí 250 và/hoặc 428; hoặc cải biến ở vị trí 307 hoặc 308 (*ví dụ,* 308F, V308F), và 434. Theo một phương án, sự cải biến có chứa sự cải biến 428L (*ví dụ,* M428L) và sự cải biến 434S (*ví dụ,* N434S); sự cải biến 428L, 259I (*ví dụ,* V259I), và 308F (*ví dụ,* V308F); sự cải biến 433K (*ví dụ,* H433K) và sự cải biến 434 (*ví dụ,* 434Y); sự cải biến 252, 254, và 256 (*ví dụ,* 252Y, 254T, và 256E); sự cải biến 250Q và 428L (*ví dụ,* T250Q và M428L); và sự cải biến 307 và/hoặc 308 (*ví dụ,* 308F hoặc 308P).

Sáng chế còn bao gồm phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép có chứa miền C_H3 thứ nhất và miền C_H3 Ig thứ hai, trong đó các miền C_H3 Ig thứ nhất và thứ hai khác nhau ở ít nhất là một axit amin, và trong đó sự khác biệt ít nhất là một axit amin làm giảm liên kết của kháng thể đặc hiệu kép với Protein A so với kháng thể đặc hiệu kép thiếu sự khác biệt axit amin. Theo một phương án, miền C_H3 Ig thứ nhất liên kết Protein A và miền C_H3 Ig thứ hai chứa đột biến làm giảm hoặc loại bỏ liên kết Protein A chẳng hạn như sự cải biến H95R (theo đánh số exon IMGT; H435R theo đánh số EU). C_H3 thứ hai có thể chứa thêm sự cải biến Y96F (theo IMGT; Y436F theo EU). Xem ví dụ Bằng sáng chế Mỹ số 8,586,713. Các cải biến thêm mà có thể được tìm thấy ở trong C_H3 thứ hai bao gồm: D16E, L18M, N44S, K52N, V57M, và V82I (theo IMGT; D356E, L358M, N384S, K392N, V397M, và V422I theo EU) trong trường hợp của kháng thể IgG1 ; N44S, K52N, và V82I (IMGT; N384S, K392N, và V422I theo EU) trong trường hợp của kháng thể IgG2; và Q15R, N44S, K52N, V57M, R69K, E79Q, và V82I (theo IMGT; Q355R, N384S, K392N, V397M, R409K, E419Q, và V422I theo EU) trong trường hợp của kháng thể IgG4.

Theo các phương án nhất định, miền Fc có thể là các trình tự Fc kết hợp, khảm có nguồn gốc từ hơn một phân lớp globulin miễn dịch. Ví dụ như, miền Fc khảm có thể có chứa một phần hoặc toàn bộ C_H2 trình tự có nguồn gốc từ IgG1 người, IgG2 người hoặc IgG4 người C_H2 region, và một phần hoặc toàn bộ trình tự C_H3 có nguồn gốc từ IgG1 người, IgG2 người hoặc IgG4 người. Miền Fc khảm cũng có thể chứa vùng bản lề khảm. Ví dụ như, bản lề khảm có thể có chứa trình tự "bản lề trên", có nguồn gốc từ vùng bản lề IgG1 người, IgG2 người hoặc IgG4 người, kết hợp với trình tự "vùng bản lề dưới", có nguồn gốc từ vùng bản lề IgG1 người, IgG2 người hoặc IgG4 người. Ví dụ cụ thể về miền Fc khảm mà có thể được bao gồm trong phân tử liên kết kháng nguyên bất kỳ nêu trong bản mô tả này có chứa, từ đầu tận cùng N đến đầu tận cùng C: [IgG4 C_H1] - [bản lề trên IgG4] - [bản lề dưới IgG2] - [IgG4 CH2] - [IgG4 CH3]. Ví dụ khác về miền Fc khảm mà có thể được bao gồm trong phân tử liên kết kháng nguyên bất kỳ nêu trong bản mô tả này có chứa, từ đầu tận cùng N đến đầu tận cùng C: [IgG1 C_H1] - [bản lề trên IgG1] - [bản lề dưới IgG2] - [IgG4 CH2] - [IgG1 CH3]. Các ví dụ này và các ví dụ khác về miền Fc khảm mà có thể được bao gồm trong phân tử liên kết kháng nguyên bất kỳ theo sáng chế được mô tả trong công bố Mỹ 2014/0243504, công bố ngày 28 tháng 8 năm 2014, mà được kết hợp trong bản mô tả này toàn bộ nội dung của nó. Miền Fc khảm có sự sắp xếp cấu trúc chung này, và biến thể của chúng, có thể có liên kết thụ thể Fc thay đổi, mà đến lượt nó ảnh hưởng đến chức năng tác động Fc.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất chuỗi nặng kháng thể trong đó vùng không đổi chuỗi nặng (CH) có chứa trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99% với trình tự bất kỳ trong số SEQ ID NO: 1911, SEQ ID NO: 1912, SEQ ID NO: 1913, SEQ ID NO: 1914, SEQ ID NO: 1915, SEQ ID NO: 1916, SEQ ID NO: 1917, SEQ ID NO: 1918, SEQ ID NO: 1919 hoặc SEQ ID NO: 1920. Theo một số phương án, vùng không đổi chuỗi nặng (CH) có chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm có SEQ ID NO: 1911, SEQ ID NO: 1912, SEQ ID NO: 1913, SEQ ID NO: 1914, SEQ ID NO:

1915, SEQ ID NO: 1916, SEQ ID NO: 1917, SEQ ID NO: 1918, SEQ ID NO: 1919 và SEQ ID NO: 1920.

Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất chuỗi nặng kháng thể trong đó miền Fc có chứa trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99% với trình tự bất kỳ trong số SEQ ID NO: 1921, SEQ ID NO: 1922, SEQ ID NO: 1923, SEQ ID NO: 1924, SEQ ID NO: 1925, SEQ ID NO: 1926, SEQ ID NO: 1927, SEQ ID NO: 1928, SEQ ID NO: 1929 hoặc SEQ ID NO: 1930. Theo một số phương án, miền Fc có chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm có SEQ ID NO: 1921, SEQ ID NO: 1922, SEQ ID NO: 1923 SEQ ID NO: 1924 SEQ ID NO: 1925, SEQ ID NO: 1926, SEQ ID NO: 1927, SEQ ID NO: 1928, SEQ ID NO: 1929 và SEQ ID NO: 1930.

Biến thể trình tự

Kháng thể và phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép theo sáng chế có thể có chứa một hoặc nhiều sự thế, sự cài xen và/hoặc sự làm khuyết axit amin trong vùng khung và/hoặc vùng CDR của các miền biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ so với các trình tự dòng mầm tương ứng mà các miền liên kết kháng nguyên cụ thể có nguồn gốc từ đó. Những đột biến này có thể dễ dàng được xác định bằng cách so sánh trình tự axit amin được bộc lộ ở đây với các trình tự dòng mầm đã có từ, ví dụ, cơ sở dữ liệu trình tự kháng thể công khai. Phân tử liên kết kháng nguyên theo sáng chế có thể có chứa các miền liên kết kháng nguyên mà có nguồn gốc từ trình tự axit amin ví dụ bất kỳ bộc lộ trong bản mô tả này, trong đó một hoặc nhiều axit amin bên trong một hoặc nhiều vùng khung và/hoặc CDR bị đột biến thành (các) gốc tương ứng của trình tự dòng mầm mà thu được kháng thể từ đó, hoặc (các) gốc tương ứng của trình tự dòng mầm của người khác, hoặc sự thế axit amin bảo toàn của (các) gốc dòng mầm tương ứng (những sự thay đổi trình tự này được đề cập ở đây gọi chung là "các đột biến dòng tế bào mầm"). Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, bắt đầu với các trình tự vùng biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được bộc lộ ở

đây, có thể dễ dàng tạo ra lượng lớn kháng thể và các mảnh liên kết kháng nguyên mà bao gồm một hoặc nhiều đột biến dòng mầm riêng rẽ hoặc những sự kết hợp của chúng. Theo các phương án nhất định, tất cả các gốc khung và/hoặc CDR bên trong các miền VH và/hoặc VL được đột biến trở lại thành các gốc được tìm thấy trong trình tự dòng mầm gốc mà miền liên kết kháng nguyên có nguồn gốc từ đó. Theo các phương án khác, chỉ các gốc nhất định bị đột biến trở lại thành trình tự dòng mầm gốc, *ví dụ*, chỉ các gốc đột biến được phát hiện bên trong 8 axit amin đầu tiên của FR1 hoặc bên trong 8 axit amin cuối của FR4, hoặc chỉ các gốc đột biến tìm thấy ở trong CDR1, CDR2 hoặc CDR3. Theo các phương án khác, một hoặc nhiều khung và/hoặc gốc CDR bị đột biến thành (các) gốc tương ứng của trình tự dòng mầm khác nhau (*tức là*, trình tự dòng mầm khác với trình tự dòng mầm mà ban đầu thu được miền liên kết kháng nguyên từ đó). Hơn nữa, miền liên kết kháng nguyên có thể chứa sự kết hợp bất kỳ của hai hoặc nhiều đột biến dòng mầm bên trong các vùng khung và/hoặc CDR, *ví dụ*, trong đó các gốc riêng rẽ cụ thể bị đột biến thành gốc tương ứng của trình tự dòng mầm trong khi các gốc cụ thể khác mà khác với trình tự dòng mầm gốc được duy trì hoặc bị đột biến thành gốc tương ứng của trình tự dòng mầm khác nhau. Khi thu được, các miền liên kết kháng nguyên mà chứa một hoặc nhiều đột biến dòng mầm có thể được kiểm tra dễ dàng về một hoặc nhiều tính chất mong muốn như là, tính đặc hiệu liên kết được cải thiện, ái lực liên kết được tăng lên, các đặc tính sinh học đối kháng hoặc chủ vận được cải thiện hoặc tăng cường (như trường hợp có thể được), giảm khả năng miễn dịch, v.v.. Phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép có chứa một hoặc nhiều miền liên kết kháng nguyên thu được theo phương thức chung này được bao hàm trong sáng chế.

Sáng chế còn bao gồm phân tử liên kết kháng nguyên trong đó một hoặc cả hai miền liên kết kháng nguyên có chứa biến thể của trình tự axit amin HCVR, LCVR, và/hoặc CDR bất kỳ bộc lộ trong bản mô tả này có một hoặc nhiều sự thế bảo toàn. Ví dụ như, sáng chế bao gồm phân tử liên kết kháng nguyên có chứa miền liên kết kháng nguyên có trình tự axit amin HCVR, LCVR, và/hoặc CDR với, *ví dụ*,

10 hoặc ít hơn, 8 hoặc ít hơn, 6 hoặc ít hơn, 4 hoặc ít hơn, v.v. sự thế axit amin bảo toàn tương quan với trình tự axit amin HCVR, LCVR, và/hoặc CDR bất kỳ bộc lộ trong bản mô tả này. "Sự thế axit amin bảo toàn" là sự thế axit amin trong đó gốc axit amin được thế bằng gốc axit amin khác có chuỗi bên (nhóm R) có tính chất hóa học tương tự (ví dụ, điện tích hoặc tính kỵ nước). Nhìn chung, sự thế axit amin bảo toàn không làm thay đổi đáng kể các tính chất chức năng của protein. Các ví dụ về nhóm axit amin có chuỗi bên có tính chất hoá học tương tự gồm (1) chuỗi bên béo: glyxin, alanin, valin, lơxin và isolơxin; (2) chuỗi bên hyđroxyl béo: serin và threonin; (3) chuỗi bên chứa amit: asparagin và glutamin; (4) chuỗi bên thơm: phenylalanin, tyroxin, và tryptophan; (5) chuỗi bên bazơ: lysin, arginin, và histidin; (6) chuỗi bên axit: aspartat và glutamat, và (7) chuỗi bên chứa lưu huỳnh là xystein và methionin. Nhóm thế axit amin bảo toàn được ưu tiên là: valin-lơxin-isolơxin, phenylalanin-tyroxin, lysin-arginin, alanin-valin, glutamat-aspartat, và asparagin-glutamin. Ngoài ra, sự thay thế bảo toàn là sự thay đổi bất kỳ có giá trị dương trong ma trận hàm hợp lý log PAM250 được bộc lộ trong Gonnet *et al.* (1992) Science 256: 1443-1445, được kết hợp trong bản mô tả này để tham khảo. Sự thay thế "bảo toàn trung bình" là sự thay đổi bất kỳ có giá trị không âm trong ma trận hàm hợp lý log PAM250.

Sáng chế còn bao gồm phân tử liên kết kháng nguyên có chứa miền liên kết kháng nguyên với trình tự axit amin HCVR, LCVR, và/hoặc CDR mà về cơ bản giống với trình tự axit amin HCVR, LCVR, và/hoặc CDR bất kỳ bộc lộ trong bản mô tả này. Thuật ngữ "tính về cơ bản tương đồng" hoặc "về cơ bản tương đồng", khi dề cập đến trình tự axit amin có nghĩa là hai trình tự axit amin, khi được sắp xếp thẳng hàng tối ưu, chẳng hạn như bằng các chương trình GAP hoặc BESTFIT bằng cách sử dụng khối lượng quãng cách mặc định, chia sẻ độ tương đồng trình tự ít nhất là 95%, tốt hơn nữa là độ tương đồng trình tự ít nhất là 98% hoặc 99%. Tốt hơn là, các vị trí gốc mà không giống hệt khác biệt ở sự thế axit amin bảo toàn. Trong trường hợp mà hai hoặc hơn hai trình tự axit amin khác biệt với nhau bởi sự thế bảo

toàn, độ tương đồng trình tự theo tỉ lệ phần trăm hoặc độ tương tự có thể được điều chỉnh lên để hiệu chỉnh đối với bản chất bảo toàn của sự thế. Phương thức để tạo ra sự điều chỉnh này được biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. *Xem, ví dụ*, Pearson (1994) Methods Mol. Biol. 24: 307-331, được kết hợp trong bản mô tả này để tham khảo.

Độ tương tự trình tự đối với các polypeptit, mà còn được gọi là độ tương đồng trình tự, thường được đo bằng cách sử dụng phần mềm phân tích trình tự. Phần mềm phân tích protein so khớp các trình tự tượng tự bằng cách sử dụng các phép đo độ tương tự được gán cho sự thế, sự mất và sự cải biến khác nhau, bao gồm sự thế axit amin bảo toàn. Ví dụ, phần mềm GCG chứa các chương trình như là Gap và Bestfit có thể được sử dụng với các thông số mặc định để xác định độ đồng nhất trình tự hoặc độ tương đồng trình tự giữa các polypeptit có quan hệ gần gũi, như là các polypeptit đồng hợp tử của các loài sinh vật khác nhau hoặc giữa kiểu dại và dạng đột biến của chúng. *Xem, ví dụ*, GCG Phiên bản 6.1. Các trình tự polypeptit cũng có thể được so sánh bằng cách sử dụng FASTA sử dụng các thông số được mặc định hoặc được khuyến nghị, chương trình trong GCG Phiên bản 6.1. FASTA (ví dụ, FASTA2 và FASTA3) cung cấp sự sắp xếp thẳng hàng và tỉ lệ phần trăm độ tương đồng trình tự của các vùng gối lên nhau tốt nhất giữa các trình tự truy vấn và tra cứu (Pearson (2000) ở trên). Thuật toán được ưu tiên khác khi so sánh trình tự theo sáng chế với cơ sở dữ liệu chứa số lượng lớn các trình tự từ các sinh vật khác nhau là chương trình máy tính BLAST, đặc biệt là BLASTP hoặc TBLASTN, sử dụng các thông số mặc định. *Xem, ví dụ*, Altschul *et al.* (1990) J. Mol. Biol. 215:403-410 và Altschul *et al.* (1997) Nucleic Acids Res. 25:3389-402, mỗi tài liệu này được kết hợp ở đây để tham khảo.

Sự liên kết phụ thuộc độ pH

Sáng chế bao gồm kháng thể kháng-STEAP2, và phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép kháng-CD3/kháng-STEAP2, với đặc điểm liên kết phụ thuộc

độ pH. Ví dụ như, kháng thể kháng-STEAP2 theo sáng chế có thể thể hiện sự liên kết được làm giảm với STEAP2 ở độ pH axit so với độ pH trung tính. Theo cách khác, kháng thể kháng-STEAP2 theo sáng chế có thể thể hiện sự liên kết được tăng cường với STEAP2 ở độ pH axit so với độ pH trung tính. Cách diễn đạt "độ pH axit" bao gồm giá trị độ pH nhỏ hơn khoảng 6,2, *ví dụ*, khoảng 6,0, 5,95, 5,9, 5,85, 5,8, 5,75, 5,7, 5,65, 5,6, 5,55, 5,5, 5,45, 5,4, 5,35, 5,3, 5,25, 5,2, 5,15, 5,1, 5,05, 5,0, hoặc nhỏ hơn. Như dùng trong bản mô tả này, cách diễn đạt "độ pH trung tính" có nghĩa là độ pH nằm trong khoảng từ khoảng 7,0 đến khoảng 7,4. Cách diễn đạt "độ pH trung tính" bao gồm giá trị độ pH bằng khoảng 7,0, 7,05, 7,1, 7,15, 7,2, 7,25, 7,3, 7,35, và 7,4.

Trong các trường hợp nhất định, "liên kết được làm giảm... ở độ pH axit so với độ pH trung tính" được diễn đạt theo tỉ lệ của giá trị K_D của kháng thể liên kết với kháng nguyên của nó ở độ pH axit với giá trị K_D của kháng thể liên kết với kháng nguyên của nó ở độ pH trung tính (hoặc ngược lại). Ví dụ như, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng có thể được coi như thể hiện "liên kết được làm giảm với STEAP2 ở độ pH axit so với độ pH trung tính" cho mục đích của sáng chế nếu kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng thể hiện tỉ lệ K_D axit/trung tính bằng khoảng 3,0 hoặc lớn hơn. Theo các phương án ví dụ nhất định, tỉ lệ K_D axit/trung tính đối với kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo sáng chế có thể là khoảng 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0, 9,5, 10,0, 10,5, 11,0, 11,5, 12,0, 12,5, 13,0, 13,5, 14,0, 14,5, 15,0, 20,0, 25,0, 30,0, 40,0, 50,0, 60,0, 70,0, 100,0 hoặc lớn hơn.

Kháng thể với đặc điểm liên kết phụ thuộc độ pH có thể thu được, *ví dụ*, bằng cách sàng lọc quần thể kháng thể về sự liên kết được làm giảm (hoặc được tăng cường) với kháng nguyên cụ thể ở độ pH axit so với độ pH trung tính. Ngoài ra, cải biến của miền liên kết kháng nguyên ở cấp độ axit amin có thể tạo ra kháng thể có đặc điểm phụ thuộc độ pH. Ví dụ như, bằng cách thế một hoặc nhiều axit amin của

miền liên kết kháng nguyên (*ví dụ*, ở trong CDR) bằng gốc histiđin, có thể thu được kháng thể với sự liên kết kháng nguyên được làm giảm ở độ pH axit tương quan với độ pH trung tính.

Kháng thể có chứa biến thể Fc

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, kháng thể kháng-STEAP2, và phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép kháng-CD3/kháng-STEAP2, được đề xuất có chứa miền Fc có chứa một hoặc nhiều đột biến mà tăng cường hoặc giảm bớt sự liên kết kháng thể với thụ thể FcRn, *ví dụ*, ở độ pH axit so với độ pH trung tính. Ví dụ, sáng chế bao gồm kháng thể có chứa đột biến trong vùng C_H2 hoặc vùng C_H3 của miền Fc, trong đó (các) đột biến làm tăng ái lực của miền Fc với FcRn trong môi trường axit (*ví dụ,* trong thể nội bào nơi mà độ pH nằm trong khoảng từ khoảng 5,5 đến khoảng 6,0). Đột biến này có thể dẫn đến sự tăng lên của thời gian bán thải trong huyết thanh của kháng thể khi dùng cho động vật. Ví dụ không làm giới hạn sáng chế về các cải biến Fc như vậy bao gồm, *ví dụ*, cải biến ở vị trí 250 (ví dụ, E hoặc Q); 250 và 428 (ví dụ, L hoặc F); 252 (ví dụ, L/Y/F/W hoặc T), 254 (ví dụ, S hoặc T), và 256 (ví dụ, S/R/Q/E/D hoặc T); hoặc cải biến ở vị trí 428 và/hoặc 433 (ví dụ, H/L/R/S/P/Q hoặc K) và/hoặc 434 (*ví dụ,* H/F hoặc Y); hoặc cải biến ở vị trí 250 và/hoặc 428; hoặc cải biến ở vị trí 307 hoặc 308 (*ví dụ,* 308F, V308F), và 434. Theo một phương án, sự cải biến có chứa sự cải biến 428L (*ví dụ,* M428L) và sự cải biến 434S (*ví dụ,* N434S); sự cải biến 428L, 259I (*ví dụ,* V259I), và 308F (*ví dụ,* V308F); sự cải biến 433K (*ví dụ,* H433K) và sự cải biến 434 (*ví dụ,* 434Y); sự cải biến 252, 254, và 256 (*ví dụ,* 252Y, 254T, và 256E); sự cải biến 250Q và 428L (*ví dụ,* T250Q và M428L); và sự cải biến 307 và/hoặc 308 (*ví dụ,* 308F hoặc 308P).

Ví dụ như, sáng chế bao gồm kháng thể kháng-STEAP2, và phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép kháng-CD3/kháng-STEAP2, có chứa miền Fc có chứa một hoặc nhiều cặp hoặc nhóm của đột biến được chọn từ nhóm gồm có: 250Q và 248L (*ví dụ*, T250Q và M248L); 252Y, 254T và 256E (*ví dụ*, M252Y, S254T và

T256E); 428L và 434S (*ví dụ*, M428L và N434S); và 433K và 434F (*ví dụ*, H433K và N434F). Tất cả các dạng kết hợp có thể có của đột biến miền Fc nêu trên, và đột biến khác trong miền biến đổi kháng thể được bộc lộ trong bản mô tả này, được bao hàm trong phạm vi của sáng chế.

Đặc điểm sinh học của kháng thể và phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép

Sáng chế bao gồm kháng thể và các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng mà liên kết STEAP2 người với ái lực cao (*ví dụ,* giá trị K_D dưới nano mol).

Sáng chế còn bao gồm phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép kháng-CD3/kháng-STEAP2 mà ức chế sự phát triển khối u ở chuột bị suy giảm miễn dịch mang mảnh ghép khác loài ung thư tuyến tiền liệt người. (*xem*, *ví dụ*, Ví dụ 5).

Sáng chế bao gồm kháng thể và các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng mà liên kết CD3 người với ái lực cao. Sáng chế còn bao gồm kháng thể và các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng mà liên kết CD3 người với ái lực trung bình hoặc thấp, tùy thuộc vào hoàn cảnh trị liệu và tính chất nhắm đích cụ thể mà được mong muốn. Ví dụ như, trong ngữ cảnh của phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép, trong đó một nhánh liên kết CD3 và nhánh khác liên kết kháng nguyên đích (*ví dụ*, STEAP2), có thể mong muốn nhánh liên kết kháng nguyên đích liên kết kháng nguyên đích với ái lực cao trong khi nhánh kháng-CD3 liên kết CD3 với ái lực chỉ trung bình hoặc thấp. Theo phương thức này, việc nhắm đích ưu tiên của phân tử liên kết kháng nguyên tới tế bào biểu hiện kháng nguyên đích có thể đạt được trong khi tránh được sự liên kết CD3 chung/không nhắm đích và hậu quả tác dụng phụ tiếp theo kết hợp với nó.

Sáng chế bao gồm phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép (*ví dụ*, kháng thể đặc hiệu kép) mà có khả năng liên kết đồng thời với CD3 người và STEAP2 người. Nhánh liên kết mà tương tác với tế bào mà biểu hiện CD3 có thể có sự liên kết có thể phát hiện được từ yếu đến không có như đo được trong thử nghiệm liên kết *in vitro* thích hợp. Mức độ mà phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép liên

kết tế bào mà biểu hiện CD3 và/hoặc STEAP2 có thể được đánh giá bằng phân loại tế bào hoạt hóa huỳnh quang (FACS).

Sáng chế còn bao gồm kháng thể, các mảnh liên kết kháng nguyên, và kháng thể đặc hiệu kép của chúng mà liên kết với tế bào và dòng tế bào biểu hiện STEAP2 (ví dụ, tế bào CA-2), với giá trị EC_{50} nằm trong khoảng từ khoảng 1 nM đến 50 nM, như xác định bằng cách sử dụng thử nghiệm liên kết FACS như nêu trong Ví dụ 2 hoặc thử nghiệm về cơ bản tương tự. Theo các phương án nhất định, kháng thể, các mảnh liên kết kháng nguyên, và kháng thể đặc hiệu kép của chúng mà liên kết với tế bào và dòng tế bào biểu hiện STEAP2 (ví dụ, tế bào CA-2), với giá trị EC_{50} bằng khoảng 50 nM, bằng khoảng 40 nM, bằng khoảng 30 nM, bằng khoảng 20 nM, bằng khoảng nhỏ hơn khoảng 15 nM, bằng khoảng 10nM, bằng khoảng 5 nM, bằng khoảng 4nM, bằng khoảng 3nM, hoặc bằng khoảng 2nM, bằng khoảng 1nM, như xác định bằng cách sử dụng thử nghiệm liên kết FACS như nêu trong Ví dụ 2 hoặc thử nghiệm về cơ bản tương tự.

Sáng chế bao gồm kháng thể, các mảnh liên kết kháng nguyên, và kháng thể đặc hiệu kép của chúng mà liên kết CD3 người với ái lực có thể phát hiện được yếu (*tức là* thấp) hoặc thậm chí là không có. Theo các phương án nhất định, sáng chế bao gồm kháng thể và các mảnh liên kết kháng nguyên của kháng thể mà liên kết CD3 người (*ví dụ*, ở nhiệt độ 37°C) với K_D lớn hơn khoảng 11 nM như đo được bằng cộng hưởng plasmon bề mặt. Theo các phương án nhất định, kháng thể hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên theo sáng chế liên kết CD3 với K_D lớn hơn khoảng 15 nM, lớn hơn khoảng 20 nM, lớn hơn khoảng 25 nM, lớn hơn khoảng 30 nM, lớn hơn khoảng 35 nM, lớn hơn khoảng 40 nM, lớn hơn khoảng 45 nM, lớn hơn khoảng 50 nM, lớn hơn khoảng 55 nM, lớn hơn khoảng 60 nM, lớn hơn khoảng 65 nM, lớn hơn khoảng 70 nM, lớn hơn khoảng 75 nM, ít nhất là 80 nM, lớn hơn khoảng 90 nM, lớn hơn khoảng 100 nM, lớn hơn khoảng 110 nM, ít nhất là 120 nM, lớn hơn khoảng 130 nM, lớn hơn khoảng 140 nM, lớn hơn khoảng 150 nM, ít nhất là 160

nM, lớn hơn khoảng 170 nM, lớn hơn khoảng 180 nM, lớn hơn khoảng 190 nM, lớn hơn khoảng 200 nM, lớn hơn khoảng 250 nM, lớn hơn khoảng 300 nM, lớn hơn khoảng 400 nM, lớn hơn khoảng 500 nM, hoặc lớn hơn khoảng 1 μM, hoặc với ái lực không phát hiện được, như đo được bằng cộng hưởng plasmon bề mặt (*ví dụ*, định dạng bắt giữ mAb hoặc bắt giữ kháng nguyên), hoặc thử nghiệm về cơ bản tương tự.

Sáng chế bao gồm kháng thể, các mảnh liên kết kháng nguyên, và kháng thể đặc hiệu kép của chúng mà liên kết CD3 khỉ (*tức là* khỉ đầu chó) với ái lực có thể phát hiện được yếu (*tức là* thấp) hoặc thậm chí không có.

Sáng chế bao gồm phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép kháng-CD3/kháng- STEAP2 mà liên kết với và được nội bộ hóa bằng tế bào biểu hiện STEAP2 người (ví dụ, tế bào CA-2), như đo được bằng định dạng thử nghiệm như được xác định bởi Ví dụ 3 trong bản mô tả này hoặc thử nghiệm về cơ bản tương tự. Sáng chế bao gồm phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép kháng-CD3/kháng-STEAP2 mà đặc hiệu đối với liên kết với STEAP2 người. Theo các phương án nhất định, phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép kháng-CD3/kháng- STEAP2 theo sáng chế liên kết STEAP-2 người được biểu hiện tạm thời ở tế bào HEK293, như đo được bằng định dạng thử nghiệm như được xác định bởi Ví dụ 3 trong bản mô tả này hoặc thử nghiệm về cơ bản tương tự. Theo các phương án nhất định, phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép kháng-CD3/kháng- STEAP2 theo sáng chế không liên kết STEAP1 người, STEAP2 người, hoặc STEAP4 người được biểu hiện tạm thời ở tế bào HEK293, như đo được bằng định dạng thử nghiệm như được xác định bởi Ví dụ 3 trong bản mô tả này hoặc thử nghiệm về cơ bản tương tự.

Sáng chế bao gồm phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép kháng-CD3/kháng- STEAP2 mà có khả năng ức chế sự phát triển khối u C4-2 (*xem*, *ví dụ*, Ví dụ 5). Ví dụ như, theo các phương án nhất định, phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép kháng-CD3/kháng-STEAP2 được đề xuất, trong đó việc dùng đơn lẻ ví

dụ, ở liều lượng bằng khoảng 0,1 mg/kg hoặc khoảng 0,01 mg/kg) gây ra sự giảm kích thước khối u so với các con vật được dùng kháng thể đặc hiệu kép đối chứng phân lớp, khi đo 46 ngày sau khi cấy khối u, như được phát hiện ở đối tượng bằng cách sử dụng phương pháp đo thước kẹp tiêu chuẩn, *ví dụ*, như nêu trong Ví dụ 5, trong bản mô tả này.

Sáng chế còn bao gồm thể liên hợp thuốc kháng thể kháng-STEAP2 mà ức chế sự phát triển khối u trong mô hình mảnh ghép khác loài ung thư tuyến tiền liệt dương tính STEAP2 in vivo (*xem*, *ví dụ*, Ví dụ 7, hoặc trong thử nghiệm về cơ bản tương tự). Theo các phương án nhất định, thể liên hợp thuốc kháng thể kháng-STEAP2 với Hợp chất 7 được đề xuất, trong đó một liều lượng ở 10, 20, hoặc 40 mg/kg được dùng vào ngày 13 sau khi cấy khối u, ức chế sự phát triển khối u C4-2 trong mô hình mảnh ghép khác loài ung thư tuyến tiền liệt dương tính STEAP2 in vivo. Theo các phương án nhất định, thể liên hợp thuốc kháng thể kháng- STEAP2 với Hợp chất 7 được đề xuất trong đó một liều lượng ở 5 hoặc 20 mg/kg được dùng vào ngày 14 sau khi cấy, ức chế sự phát triển khối u C4-2 trong mô hình mảnh ghép khác loài ung thư tuyến tiền liệt dương tính STEAP2 in vivo. Theo các phương án nhất định, thể liên hợp thuốc kháng thể kháng- STEAP2 với Hợp chất 7 được đề xuất trong đó một liều lượng ở 150 µg/kg được dùng vào ngày 17 sau khi cấy, ức chế sự phát triển khối u C4-2 trong mô hình mảnh ghép khác loài ung thư tuyến tiền liệt dương tính STEAP2 in vivo. Theo các phương án khác, thể liên hợp thuốc kháng thể kháng- STEAP2 với Hợp chất 60 được đề xuất trong đó một liều lượng bằng ít nhất là 2,5 mg/kg được dùng vào ngày 29 sau khi cấy, ức chế sự phát triển khối u C4-2 trong mô hình mảnh ghép khác loài ung thư tuyến tiền liệt dương tính STEAP2 in vivo.

Lập bản đồ epitop và các công nghệ liên quan

Epitop mà kháng thể theo sáng chế liên kết với có thể gồm có trình tự liền kề đơn lẻ của 3 hoặc hơn 3 (*ví dụ*, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18,

19, 20 hoặc nhiều hơn) axit amin của protein CD3 hoặc STEAP2. Theo cách khác, epitop có thể gồm có một số lượng các axit amin (hoặc các trình tự axit amin) không liên tục của CD3 hoặc STEAP2. Kháng thể theo sáng chế có thể tương tác với axit amin được chứa bên trong chuỗi CD3 đơn lẻ (*ví dụ*, CD3-epsilon, CD3-delta hoặc CD3-gamma), hoặc có thể tương tác với axit amin trên hai hoặc nhiều chuỗi CD3 khác nhau. Thuật ngữ "epitop", như dùng trong bản mô tả này, dùng để chỉ yếu tố quyết định kháng nguyên mà tương tác với vị trí liên kết kháng nguyên đặc hiệu trong vùng biến đổi của phân tử kháng thể đã biết dưới dạng paratop. Một kháng nguyên đơn lẻ có thể có nhiều hơn một epitop. Do đó, các kháng thể khác nhau có thể liên kết với các vùng khác nhau trên kháng nguyên và có thể có các hiệu lực sinh học khác nhau. Epitop có thể là epitop cấu hình hoặc thẳng. Epitop cấu hình được sản xuất bởi các axit amin kề nhau trong không gian từ các đoạn khác nhau của chuỗi polypeptit thẳng. Epitop thẳng là epitop được sản xuất bởi các gốc axit amin liền kề trong chuỗi polypeptit. Trong trường hợp nhất định, epitop có thể bao gồm các gốc của sacarit, nhóm photphoryl, hoặc nhóm sulfonyl trên kháng nguyên.

Các kỹ thuật khác nhau đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực có thể được sử dụng để xác định liệu miền liên kết kháng nguyên của kháng thể có "tương tác với một hoặc nhiều axit amin" ở trong polypeptit hoặc protein hay không. Các kỹ thuật ví dụ bao gồm, *ví dụ*, thử nghiệm phong bế chéo thông thường chẳng hạn như mà được mô tả Antibodies, Harlow and Lane (Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harb., NY), phân tích đột biến quét alanin, phân tích thẩm tách peptit (Reineke, 2004, Methods Mol Biol 248:443-463), và phân tích phân cắt peptit. Ngoài ra, có thể sử dụng các phương pháp chẳng hạn như cắt bỏ epitop, tách chiết epitop và cải biến hóa học epitop của kháng nguyên (Tomer, 2000, Protein Science 9:487-496). Phương pháp khác mà có thể được sử dụng để xác định axit amin bên trong polypeptit mà miền liên kết kháng nguyên của kháng thể tương tác với là trao đổi hyđro/đoteri được dò bằng phương pháp khối phổ. Theo thuật ngữ chung, phương pháp trao đổi hyđro/đoteri bao gồm việc gắn nhãn đoteri cho protein

quan tâm, sau đó liên kết kháng thể với protein được gắn nhãn đơteri. Tiếp theo, phức hợp protein/kháng thể được chuyển vào nước để cho phép sự trao đổi hyđro-đơteri xảy ra ở tất cả các gốc ngoại trừ các gốc được bảo vệ bởi kháng thể (mà vẫn gắn nhãn đơteri). Sau khi kháng thể phân ly, protein đích được tiến hành phân cắt proteaza và phân tích khối phổ, bằng cách đó để lộ ra các gốc được gắn nhãn đơteri tương ứng với axit amin đặc hiệu mà kháng thể tương tác với. *Xem, ví dụ*, Ehring (1999) *Analytical Biochemistry* 267(2):252-259; Engen and Smith (2001) *Anal. Chem. 73*:256A-265A. Phép khảo sát tinh thể bằng tia X của phức hợp kháng nguyên/kháng thể cũng có thể được sử dụng cho mục đích lập bản đồ epitop.

Sáng chế còn bao gồm kháng thể kháng-GITR mà liên kết với cùng epitop như kháng thể ví dụ cụ thể bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này (*ví dụ* kháng thể có chứa trình tự axit amin bất kỳ như nêu trong Bảng 1 trong bản mô tả này). Tương tự, sáng chế cũng bao gồm kháng thể kháng-STEAP2 mà cạnh tranh để liên kết với STEAP2 với kháng thể ví dụ cụ thể bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này (*ví dụ* kháng thể có chứa trình tự axit amin bất kỳ như nêu trong Bảng 1 trong bản mô tả này).

Sáng chế còn bao gồm phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép có chứa miền liên kết kháng nguyên thứ nhất mà liên kết đặc hiệu CD3 người và/hoặc CD3 khỉ khỉ đầu chó với ái lực liên kết có thể phát hiện được hoặc thấp, và miền liên kết kháng nguyên thứ hai mà liên kết đặc hiệu STEAP2 người, trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với cùng epitop trên CD3 như miền bất kỳ trong số các miền liên kết kháng nguyên đặc hiệu CD3 ví dụ cụ thể được mô tả trong bản mô tả này, và/hoặc trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với cùng epitop trên STEAP2 như miền bất kỳ trong số các miền liên kết kháng nguyên đặc hiệu STEAP2 ví dụ cụ thể được mô tả trong bản mô tả này.

Tương tự, sáng chế còn bao gồm phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép có chứa miền liên kết kháng nguyên thứ nhất mà liên kết đặc hiệu CD3 người, và

miền liên kết kháng nguyên thứ hai mà liên kết đặc hiệu STEAP2 người, trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ nhất cạnh tranh để liên kết với CD3 với miền bất kỳ trong số các miền liên kết kháng nguyên đặc hiệu CD3 ví dụ cụ thể được mô tả trong bản mô tả này, và/hoặc trong đó miền liên kết kháng nguyên thứ hai cạnh tranh để liên kết với STEAP2 với miền bất kỳ trong số các miền liên kết kháng nguyên đặc hiệu STEAP2 ví dụ cụ thể được mô tả trong bản mô tả này.

Người ta có thể dễ dàng xác định liệu phân tử liên kết kháng nguyên cụ thể (*ví dụ*, kháng thể) hoặc miền liên kết kháng nguyên của chúng có liên kết với cùng epitop làm, hoặc cạnh tranh để liên kết với, phân tử liên kết kháng nguyên tham chiếu theo sáng chế hay không bằng cách sử dụng phương pháp thông thường đã biết trong lĩnh vực. Ví dụ như, để xác định nếu kháng thể thử nghiệm liên kết với cùng epitop trên STEAP2 (hoặc CD3) như phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép tham chiếu theo sáng chế, phân tử đặc hiệu kép tham chiếu trước hết được cho phép liên kết với protein STEAP2 (hoặc protein CD3). Tiếp theo, khả năng của kháng thể thử nghiệm để liên kết với phân tử STEAP2 (hoặc CD3) được đánh giá. Nếu kháng thể thử nghiệm có thể liên kết với STEAP2 (hoặc CD3) sau khi liên kết bão hòa với phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép tham chiếu, có thể kết luận rằng kháng thể thử nghiệm liên kết với epitop khác của STEAP2 (hoặc CD3) so với phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép tham chiếu. Mặt khác, nếu kháng thể thử nghiệm không thể liên kết với phân tử STEAP2 (hoặc CD3) sau khi liên kết bão hòa với phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép tham chiếu, thì kháng thể thử nghiệm có thể liên kết với cùng epitop của STEAP2 (hoặc CD3) như epitop liên kết bởi phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép tham chiếu của sáng chế. Sau đó thử nghiệm thông thường khác (*ví dụ*, đột biến peptit và phân tích liên kết) có thể được tiến hành để khẳng định có hay không sự thiếu hụt được quan sát thấy của liên kết của kháng thể thử nghiệm thực sự là do sự liên kết với cùng epitop như phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép tham chiếu hoặc liệu sự phong bế không gian (hoặc hiện tượng khác) có chịu trách nhiệm cho sự thiếu liên kết được quan sát thấy này

hay không. Các thí nghiệm về sự phân loại này có thể được tiến hành bằng cách sử dụng ELISA, RIA, Biacore, đếm tế bào theo dòng chảy hoặc thử nghiệm liên kết kháng thể định tính hoặc định lượng khác bất kỳ sẵn có trong lĩnh vực kỹ thuật. Theo các phương án nhất định của sáng chế, hai protein liên kết kháng nguyên liên kết với cùng epitop (hoặc epitop gối) nếu, *ví dụ*, vượt quá 1, 5, 10, 20 hoặc 100 lần của một protein liên kết kháng nguyên ức chế sự liên kết của kháng thể khác bằng ít nhất là 50% nhưng tốt hơn là 75%, 90% hoặc thậm chí là 99% như được đo bằng phân tích liên kết cạnh tranh (xem, ví dụ, Junghans et al., Cancer Res. 1990:50:1495-1502). Ngoài ra, hai protein liên kết kháng nguyên được cho là liên kết với cùng epitop nếu về cơ bản tất cả các đột biến axit amin trong kháng nguyên mà làm giảm hoặc làm suy yếu sự liên kết của một protein liên kết kháng nguyên cũng làm giảm hoặc làm suy yếu sự liên kết của kháng thể khác. Hai protein liên kết kháng nguyên được cho là có "các epitop gối lên nhau" nếu chỉ tập hợp con của đột biến axit amin mà làm giảm hoặc làm suy yếu sự liên kết của một protein liên kết kháng nguyên cũng làm giảm hoặc làm suy yếu sự liên kết của kháng thể khác.

Để xác định liệu kháng thể hoặc miền liên kết kháng nguyên của chúng có cạnh tranh để liên kết với phân tử liên kết kháng nguyên tham chiếu hay không, phương pháp liên kết được mô tả ở trên được thực hiện theo hai hướng: Theo hướng thứ nhất, phân tử liên kết kháng nguyên tham chiếu được để cho liên kết với protein STEAP2 (hoặc protein CD3) trong điều kiện bão hòa sau đó đánh giá liên kết của kháng thể thử nghiệm với phân tử STEAP2 (hoặc CD3). Theo hướng thứ hai, kháng thể thử nghiệm được để cho liên kết với phân tử STEAP2 (hoặc CD3) trong điều kiện bão hòa sau đó đánh giá liên kết của phân tử liên kết kháng nguyên tham chiếu với phân tử STEAP2 (hoặc CD3). Nếu, theo cả hai hướng, chỉ phân tử liên kết kháng nguyên thứ nhất (bão hòa) có khả năng liên kết với phân tử STEAP2 (hoặc CD3), thì kết luận rằng kháng thể thử nghiệm và phân tử liên kết kháng nguyên tham chiếu cạnh tranh để liên kết với STEAP2 (hoặc CD3). Như hiểu rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, kháng thể cạnh tranh để liên kết với

phân tử liên kế kháng nguyên tham chiếu có thể không cần phải liên kết với cùng epitop như kháng thể tham chiếu, nhưng có thể phong bế về mặt không gian sự liên kết của kháng thể tham chiếu bằng cách liên kết epitop gối hoặc liền kề.

Điều chế các miền liên kết kháng nguyên và tạo cấu trúc phân tử đặc hiệu kép

Các miền liên kết kháng nguyên đặc hiệu với kháng nguyên cụ thể có thể được điều chế bằng công nghệ tạo kháng thể bất kỳ đã biết trong lĩnh vực. Khi thu được, hai miền liên kết kháng nguyên khác nhau, đặc hiệu với hai kháng nguyên khác nhau (*ví dụ*, CD3 và STEAP2), có thể được sắp xếp thích hợp so với nhau để sản xuất phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép theo sáng chế bằng cách sử dụng phương pháp thông thường. (Thảo luận về các định dạng kháng thể đặc hiệu kép ví dụ mà có thể được sử dụng để tạo cấu trúc phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép theo sáng chế được nêu ở chỗ khác trong bản mô tả này). Theo các phương án nhất định, một hoặc nhiều thành phần riêng lẻ (*ví dụ*, chuỗi nặng và chuỗi nhẹ) của phân tử liên kết kháng nguyên đa đặc hiệu theo sáng chế có nguồn gốc từ kháng thể khảm, được làm cho giống người hoặc ở người đầy đủ. Phương pháp tạo ra kháng thể này được biết rõ trong lĩnh vực. Ví dụ như, một hoặc nhiều của chuỗi nặng và/hoặc chuỗi nhẹ của phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách sử dụng công nghệ VELOCIMMUNE™. Bằng cách sử dụng công nghệ VELOCIMMUNE™ (hoặc công nghệ tạo kháng thể người khác bất kỳ), kháng thể khảm ái lực cao đối với kháng nguyên cụ thể (*ví dụ*, CD3 hoặc STEAP2) ban đầu được phân lập có vùng biến đổi người và vùng không đổi chuột. Kháng thể được xác định đặc điểm và được chọn lọc đối với các đặc điểm mong muốn, bao gồm ái lực, độ chọn lọc, epitop, v.v.. Vùng không đổi chuột được thay thế bằng vùng không đổi người mong muốn để tạo ra chuỗi nặng và/hoặc chuỗi nhẹ ở người đầy đủ mà có thể được kết hợp vào phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép theo sáng chế.

Các con vật được thiết kế di truyền có thể được sử dụng để tạo ra người phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép. Ví dụ như, chuột được cải biến di truyền có thể được sử dụng mà không có khả năng tái sắp xếp và biểu hiện trình tự biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch ở chuột nội sinh, trong đó chuột chỉ biểu hiện một hoặc hai miền biến đổi chuỗi nhẹ ở người được mã hóa bởi trình tự globulin miễn dịch ở người được liên kết có điều khiển với gen không đổi kappa ở chuột ở locut kappa ở chuột nội sinh. Chuột đã cải biến di truyền này có thể được sử dụng để sản xuất phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép người đầy đủ có chứa hai chuỗi nặng khác nhau mà kết hợp với chuỗi nhẹ giống nhau mà có chứa miền biến đổi có nguồn gốc từ một trong hai đoạn gen vùng biến đổi chuỗi nhẹ người khác nhau. (*Xem, ví dụ*, US 2011/0195454). Ở người đầy đủ dùng để chỉ kháng thể, hoặc mảnh liên kết kháng nguyên hoặc miền globulin miễn dịch của chúng, có chứa trình tự axit amin được mã hóa bởi ADN có nguồn gốc từ trình tự ở người trên toàn bộ chiều dài của mỗi polypeptit của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên hoặc miền globulin miễn dịch của chúng. Trong một số trường hợp, trình tự ở người đầy đủ có nguồn gốc từ protein nội sinh đối với người. Trong các trường hợp khác, protein hoặc trình tự protein ở người đầy đủ có chứa trình tự khảm trong đó mỗi trình tự thành phần có nguồn gốc từ trình tự ở người. Không bị ràng buộc bởi lý thuyết bất kỳ, protein khảm hoặc trình tự khảm thường được thiết kế để giảm thiểu sự tạo ra của epitop gây miễn dịch trong chỗ nối của các trình tự thành phần, *ví dụ* so với các vùng hoặc các miền globulin miễn dịch ở người kiểu dại bất kỳ.

Các tương đương sinh học

Sáng chế bao hàm phân tử liên kết kháng nguyên có trình tự axit amin mà thay đổi từ trình tự axit amin của các phân tử ví dụ bộc lộ trong bản mô tả này nhưng giữ lại khả năng để liên kết CD3 và/hoặc STEAP2. Các phân tử biến thể này có thể có chứa một hoặc nhiều sự thêm, bớt, hoặc thế axit amin khi so sánh với trình

tự gốc, nhưng thể hiện hoạt tính sinh học về bản chất tương đương với hoạt tính sinh học của phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép được mô tả.

Sáng chế bao gồm phân tử liên kết kháng nguyên mà tương đương sinh học với phân tử liên kết kháng nguyên ví dụ bất kỳ nêu trong bản mô tả này. Hai protein liên kết kháng nguyên, hoặc kháng thể, được coi là tương đương sinh học nếu, ví dụ, chúng là các tương đương dược tính hoặc các thay thế dược tính mà tốc độ và mức độ hấp thụ không thể hiện sự khác biệt đáng kể khi được dùng ở cùng liều lượng mol trong điều kiện thí nghiệm tương tự, hoặc liều đơn hoặc đa liều. Một số protein liên kết kháng nguyên sẽ được coi là các tương đương hoặc thay thế dược tính nếu chúng tương đương về mức độ hấp thụ nhưng không tương đương về tốc độ hấp thụ và có thể được coi là tương đương sinh học vì sự khác biệt về tốc độ hấp thụ là chủ ý và được phản ánh trong sự gắn nhãn, không thiết yếu đối với việc đạt được nồng độ thuốc trong cơ thể hữu hiệu khi, ví dụ, sử dụng mãn tính, và được coi là không đáng kể về mặt dược tính đối với sản phẩm thuốc cụ thể được nghiên cứu.

Theo một phương án, hai protein liên kết kháng nguyên là tương đương sinh học nếu không có sự khác biệt có ý nghĩa về mặt lâm sàng ở độ an toàn, độ tinh sạch, và độ hiệu nghiệm của chúng.

Theo một phương án, hai protein liên kết kháng nguyên là tương đương sinh học nếu bệnh nhân có thể chuyển đổi một hoặc nhiều lần giữa sản phẩm tham chiếu và sản phẩm sinh học mà không làm tăng nguy cơ có tác dụng phụ, bao gồm sự thay đổi đáng kể về mặt lâm sàng trong tính gây miễn dịch, hoặc làm giảm hiệu quả, khi so sánh với trị liệu liên tục không có sự chuyển đổi này.

Theo một phương án, hai protein liên kết kháng nguyên là tương đương sinh học nếu chúng đều tác động theo cơ chế thông thường hoặc các cơ chế hoạt động đối với điều kiện hoặc các điều kiện sử dụng, đến mức độ mà các cơ chế này đã được biết đến.

Sự tương đương sinh học có thể được chứng minh bằng các phương pháp in vivo và in vitro. Các phép đo tương đương sinh học bao gồm, ví dụ, (a) thử nghiệm in vivo ở người hoặc động vật có vú khác, trong đó nồng độ kháng thể hoặc các chất chuyển hoá của nó được đo trong máu, huyết tương, huyết thanh, hoặc dịch sinh học khác theo hàm thời gian; (b) thử nghiệm in vitro tương quan với và là dự đoán hợp lý của dữ liệu sinh khả dụng in vivo ở người; (c) thử nghiệm in vivo trên người hoặc động vật có vú khác trong đó hiệu quả dược tính chính xác của kháng thể (hoặc đích của nó) được đo theo hàm thời gian; và (d) trong thử nghiệm lâm sàng được kiểm soát tốt mà thiết lập độ an toàn, hiệu quả, hoặc sinh khả dụng hoặc tương đương sinh học của protein liên kết kháng nguyên.

Biến thể tương đương sinh học của phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép ví dụ nêu trong bản mô tả này có thể được tạo cấu trúc bằng cách, ví dụ như, tạo ra các lần thế khác nhau của các gốc hoặc các trình tự hoặc làm khuyết các gốc hoặc các trình tự ở đầu tận cùng hoặc ở bên trong không cần cho hoạt tính sinh học. Ví dụ, các gốc xystein không cần thiết cho hoạt tính sinh học được loại bỏ hoặc thay thế bằng các axit amin khác để ngăn ngừa sự hình thành các cầu nối đisulfua nội phân tử không chính xác hoặc không cần thiết khi hồi tính. Trong trường hợp khác, protein liên kết kháng nguyên tương đương sinh học có thể bao gồm biến thể của phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép ví dụ nêu trong bản mô tả này có chứa sự thay đổi axit amin mà làm cải biến đặc điểm glycosyl hóa của phân tử, *ví dụ*, đột biến mà triệt tiêu hoặc loại bỏ sự glycozyl hoá.

Độ chọn lọc theo loài và khả năng phản ứng chéo giữa các loài

Theo các phương án nhất định của sáng chế, phân tử liên kết kháng nguyên được đề xuất mà liên kết với CD3 người nhưng không liên két với CD3 từ các loài khác. Cũng được đề xuất là phân tử liên kết kháng nguyên mà liên kết với STEAP2 người nhưng không liên kết với STEAP2 từ các loài khác. Sáng chế còn bao gồm phân tử liên kết kháng nguyên mà liên kết với CD3 người và với CD3 từ một hoặc

nhiều loài không phải người; và/hoặc phân tử liên kết kháng nguyên mà liên kết với STEAP2 người và với STEAP2 từ một hoặc nhiều loài không phải người.

Theo các phương án ví dụ nhất định của sáng chế, phân tử liên kết kháng nguyên được đề xuất mà liên kết với CD3 người và/hoặc STEAP2 người và có thể liên kết hoặc không liên kết, như trường hợp có thể, với một hoặc nhiều CD3 và/hoặc STEAP2 chuột, chuột cống, chuột lang, chuột đồng, chuột nhảy, lợn, mèo, chó, thỏ, dê, cừu, bò, ngựa, lạc đà, khỉ khỉ đầu chó, khỉ đuôi sóc, khỉ rhesus hoặc tinh tinh. Ví dụ như, trong phương án ví dụ cụ thể theo sáng chế phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép được đề xuất có chứa miền liên kết kháng nguyên thứ nhất mà liên kết CD3 người và CD3 khỉ khỉ đầu chó, và miền liên kết kháng nguyên thứ hai mà liên kết đặc hiệu STEAP2 người.

Thể liên hợp thuốc-kháng thể (ADC)

Sáng chế đề xuất thể liên hợp thuốc-kháng thể (ADC) có chứa kháng thể kháng- STEAP2 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng được liên hợp với gốc trị liệu chẳng hạn như tác nhân gây độc tế bào, thuốc hóa trị liệu, chất kìm hãm miễn dịch hoặc chất đồng vị phóng xạ. Trong các thuật ngữ chung, ADC có chứa: A – [L – P]$_y$, trong đó A là phân tử liên kết kháng nguyên, *ví dụ* kháng thể kháng-STEAP2, hoặc mảnh của chúng (*ví dụ*, mảnh có chứa ít nhất là HCDR3 được chọn từ trình tự axit amin HCDR3 bất kỳ trong số các trình tự axit amin HCDR3 được liệt kê trong Bảng 1), L là cầu nối, P là trọng tải hoặc gốc trị liệu (*ví dụ*, tác nhân gây độc tế bào), và y là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 30. Theo các phương án khác nhau, ADC có chứa kháng thể kháng-STEAP2 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng mà có chứa CDR của HCVR và LCVR có trình tự axit amin của các SEQ ID NO (ví dụ, các SEQ ID NO: 2 và 10) nêu trong Bảng 1, hoặc cặp HCVR/LCVR cụ thể (ví dụ, các SEQ ID NO: 2/10). Trong một số trường hợp, kháng thể kháng-STEAP2 hoặc mảnh có chứa CDR với trình tự axit amin của các SEQ ID NO (*ví dụ,* các SEQ ID NO: 4-6-8-12-14-16) nêu trong Bảng 1. Trong một số trường hợp,

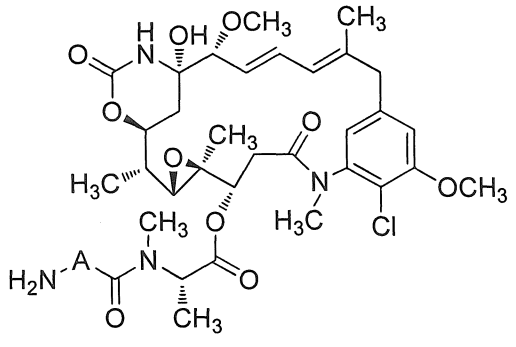
kháng thể kháng-STEAP2 hoặc mảnh có chứa HCVR và LCVR có trình tự axit amin của các SEQ ID NO (*ví dụ*, các SEQ ID NO: 2 và 10) nêu trong Bảng 1, hoặc cặp trình tự axit amin cụ thể (*ví dụ*, các SEQ ID NO:2/10).

Tác nhân gây độc tế bào bao gồm tác nhân bất kỳ mà có hại cho sự phát triển, khả năng sống hoặc sự nhân lên của tế bào. Phân tử liên kết kháng nguyên hoặc kháng thể theo sáng chế chuyển các tác nhân gây độc tế bào này, được đề cập đến trong bản mô tả này là "trọng tải", đến tế bào đích. Các ví dụ về tác nhân gây độc tế bào và tác nhân hóa trị liệu thích hợp để tạo thành ADC đã được biết trong lĩnh vực.

Các ví dụ về tác nhân gây độc tế bào và tác nhân hóa trị liệu thích hợp mà có thể được liên hợp với kháng thể kháng-STEAP2 theo khía cạnh này của sáng chế bao gồm, *ví dụ*, 1-(2cloetyl)-1,2-đimetansulfonyl hyđrazit, 1,8-đihyđroxy-bixyclo[7,3,1]triđeca-4,9-đien-2,6-điyn-13-on, 1-đehyđrotestosteron, 5-flouraxin, 6-mercaptopurin, 6-thioguanin, 9-amino camptothexin, actinomyxin D, amanitin, aminopterin, anguiđin, anthraxyclin, anthramyxin (AMC), auristatin (monometyl auristatin E hoặc monometyl auristatin F), bleomyxin, busulfan, axit butyric, calicheamixin, camptothexin, carminomyxin, carmustin, cemađotin, cisplatin, colchixin, combretastatin, xyclophosphamit, xytarabin, xytochalasin B, đactinomyxin, đaunorubixin, đecarbazin, điaxetoxypentylđoxorubixin, đibromomannitol, điihyđroxy anthraxin đion, đisorazol, đolastatin, đoxorubixin, đuocarmyxin, echinomyxin, eleutherobin, emetin, epothilon, esperamixin, estramustin, ethiđi bromua, etoposit, flouraxin, gelđanamyxin, gramixiđin D, glucocorticoit, irinotecan, leptomyxin, leurosin, liđocain, lomustin (CCNU), maytansinoit, mechlorethamin, melphalan, mercatopurin, methopterin, methotrexat, mithramyxin, mitomyxin, mitoxantron, N8-axetyl spermiđin, pođophyllotoxin, procain, propranolol, pteriđin, puromyxin, rhizoxin, streptozotoxin, tallysomyxin, taxol, tenoposit, tetracain thioepa chlorambuxin, tomaymyxin, topotecan, tubulysin, vinblastin, vincristin, vinđesin, vinorelbin, và dẫn xuất của chất bất kỳ trong số các

chất nêu trên.

Theo các phương án nhất định, tác nhân gây độc tế bào mà được liên hợp với kháng thể kháng- STEAP2 là auristatin chẳng hạn như monometyl auristatin E (MMAE) hoặc monometyl auristatin F (MMAF), tubulysin chẳng hạn như TUB-OH hoặc TUB-OMOM, dẫn xuất tomaymyxin, dẫn xuất đolastatin, hoặc maytansinoit chẳng hạn như DM1 hoặc DM4. Theo một số phương án, tác nhân gây độc tế bào là maytansinoit có cấu trúc có Công thức (I), bao gồm các đồng phân lập thể của hợp chất có Công thức (I):



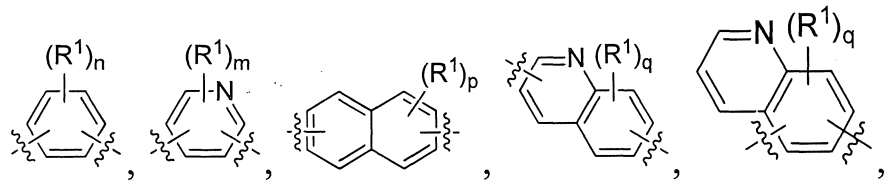
(Công thức I)

trong đó A là arylen hoặc heteroarylen.

Theo một số phương án, A là gốc hóa trị hai của benzen, của pyriđin, của naphtalen, hoặc của quinolon, mà được thế tùy ý.

Theo một số phương án, A là arylen.

Theo một số phương án, A là:



trong đó:

R^1, độc lập vào mỗi lần xuất hiện, là alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, alkaryl, aralkyl, halo, heteroaryl, heteroxycloalkyl, hyđroxyl, xyano, nitro, $-OR^A$, $-SO_2R^A$, $-C(=O)R^A$, hoặc aziđo,

trong đó R^A là alkyl hoặc heteroalkyl;

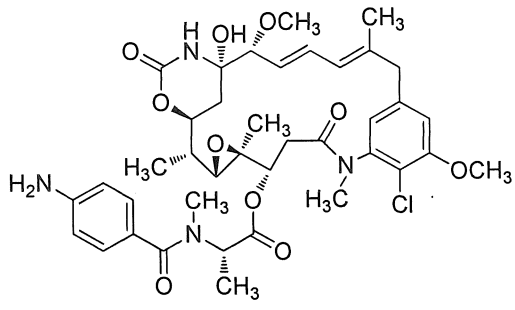
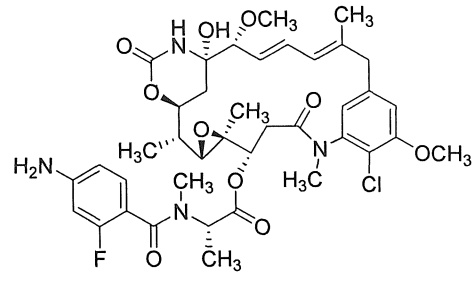
n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 4;

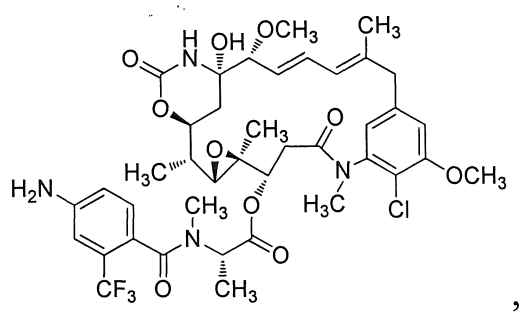
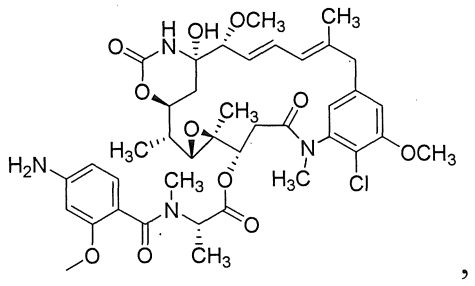
m là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 3;

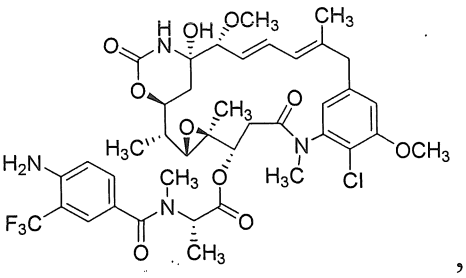
p là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 6; và

q là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5.

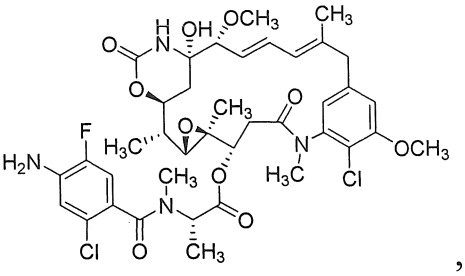
Theo một số phương án, hợp chất có Công thức I được chọn từ nhóm gồm có:


,

,

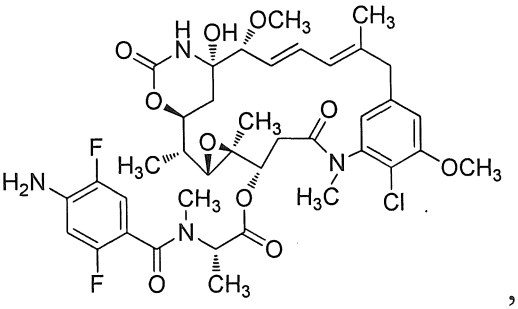

,

,



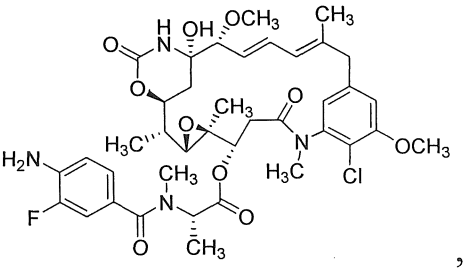
,



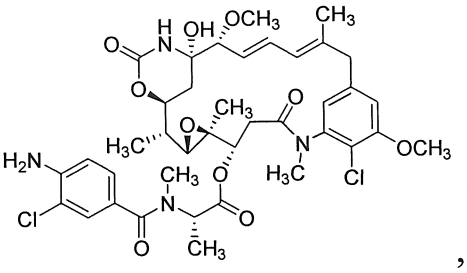
,



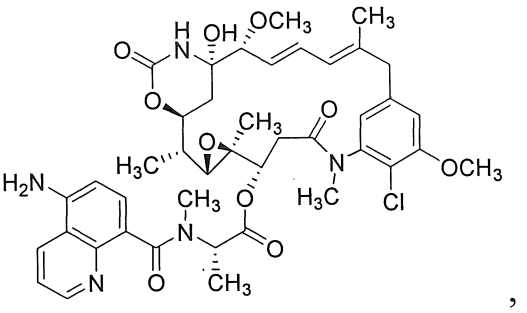
,



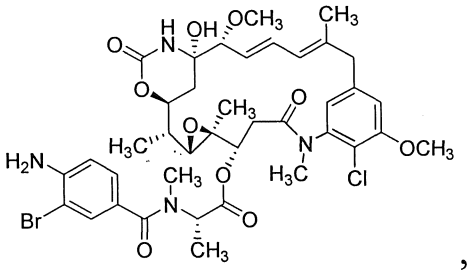
,



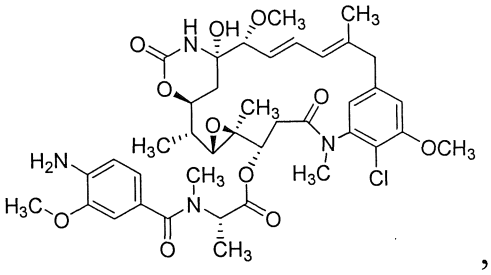
,



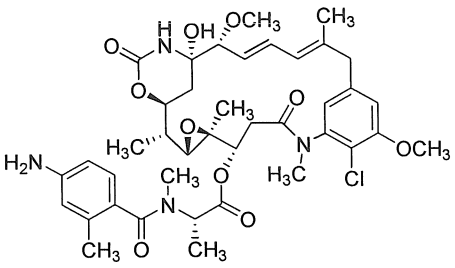
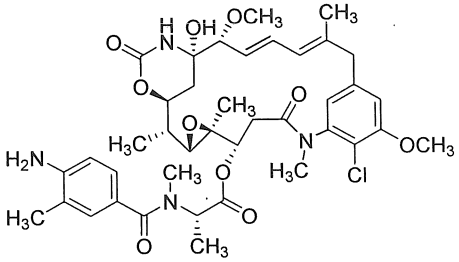
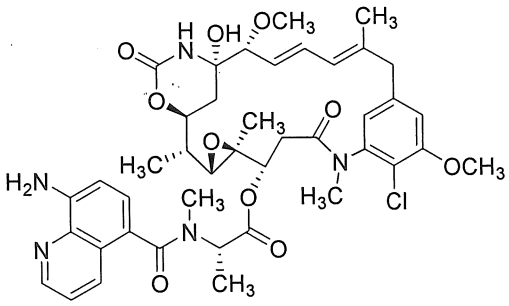
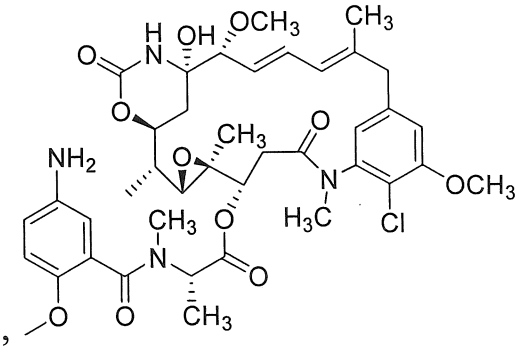
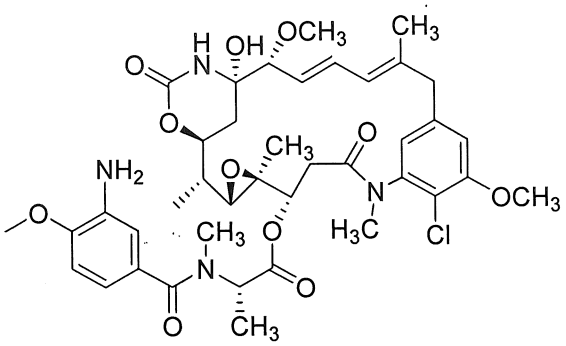
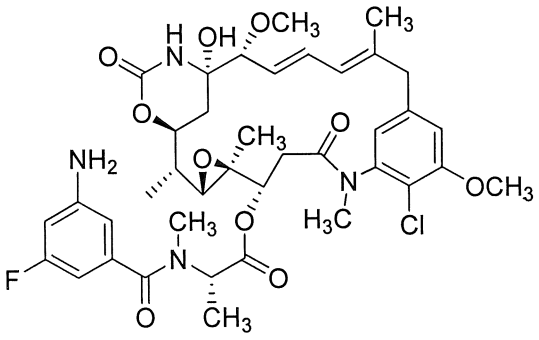
,

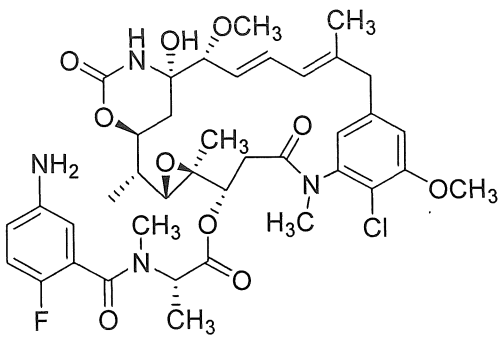
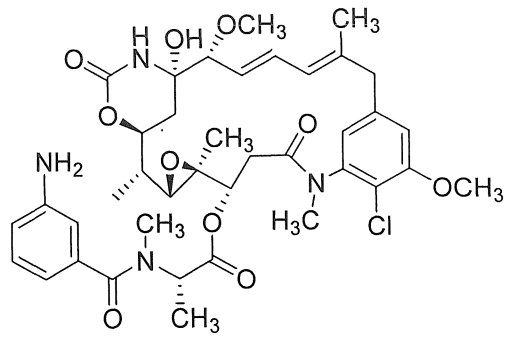
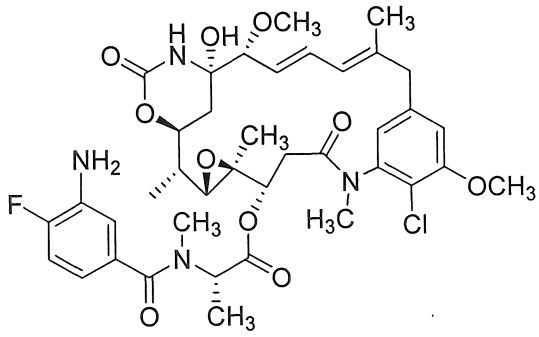
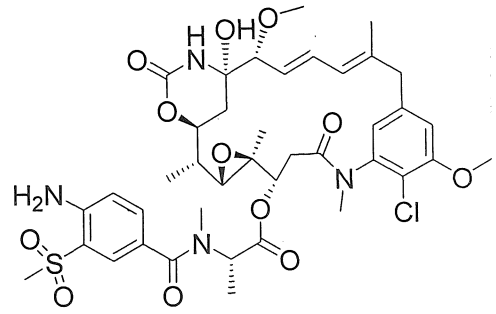
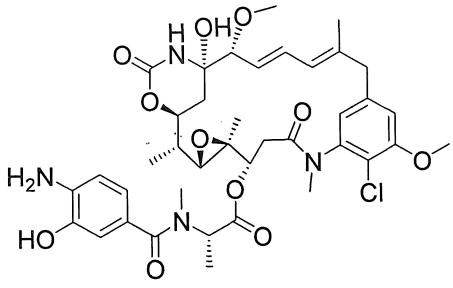
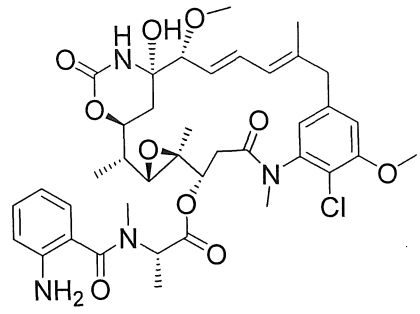
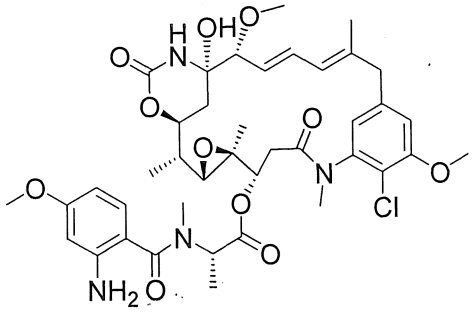
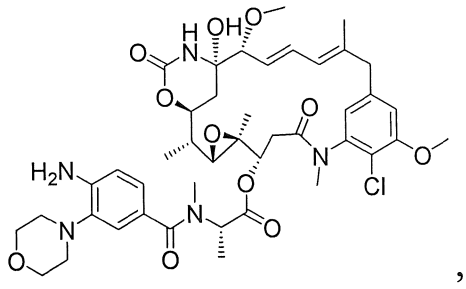


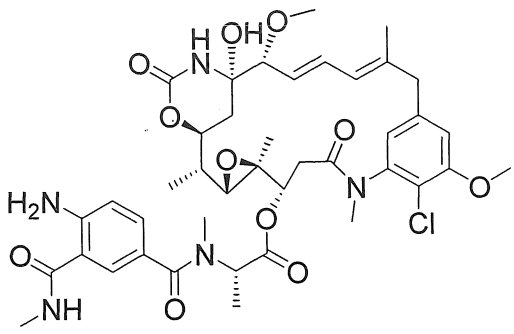
,



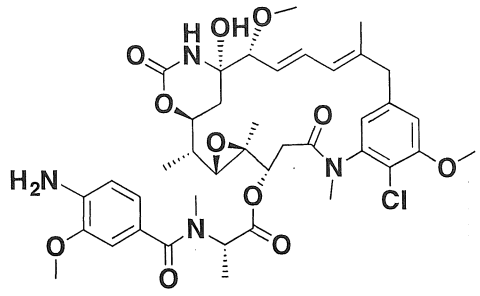
,


,

,

,

,

,

,

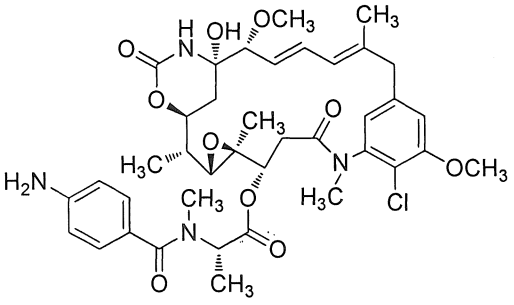

,

,

,

,

,

,

,

,



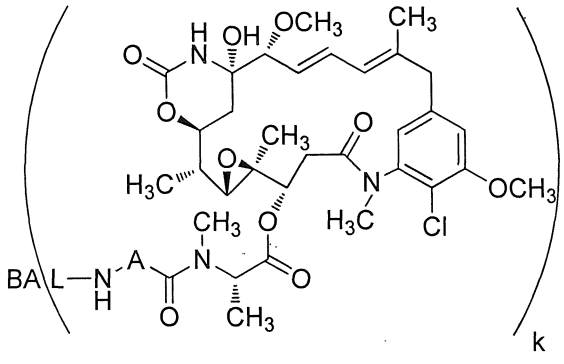
, và



Theo một phương án, hợp chất có Công thức (I) là:



Theo một số phương án, maytansinoit có Công thức (I) được liên hợp với kháng thể kháng-STEAP2 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng thông qua cầu nối, như được thể hiện trên Công thức (IA), dưới đây:



(Công thức IA)

trong đó:

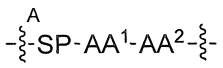
A là arylen hoặc heteroarylen, như được thảo luận ở trên đối với Công thức (I);

L là cầu nối;

BA là kháng thể kháng-STEAP2 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng; và

k là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 30.

Theo các phương án khác nhau, L là:



trong đó:

SP là vùng đệm;

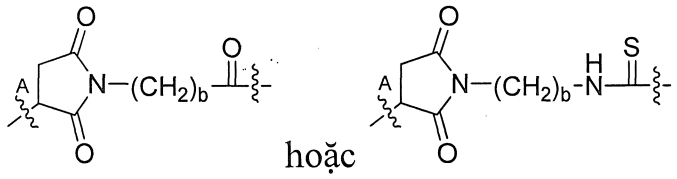
là một hoặc nhiều liên kết với kháng thể kháng-STEAP2 hoặc mảnh của chúng;

AA^1 là axit amin; và

AA^2 là axit amin.

Theo một số phương án, AA^1-AA^2 là: valin-xitrulin, xitrulin-valin, lysin-phenylalanin, phenylalanin-lysin, valin-asparagin, asparagin-valin, threonin-asparagin, asparagin-threonin, serin-asparagin, asparagin-serin, phenylalanin-asparagin, asparagin-phenylalanin, loxin-asparagin, asparagin-loxin, isoloxin-asparagin, asparagin-isoloxin, glyxin-asparagin, asparagin-glyxin, axit glutamic-asparagin, asparagin-axit glutamic, xitrulin-asparagin, asparagin-xitrulin, alanin-asparagin, hoặc asparagin-alanin.

Theo một số phương án, SP là:

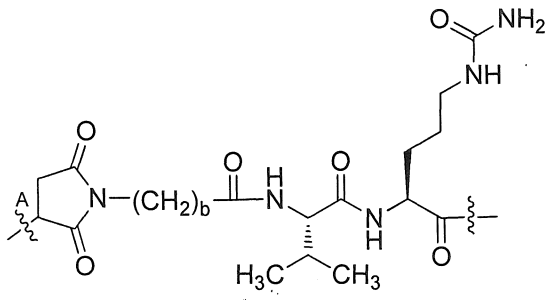


trong đó:

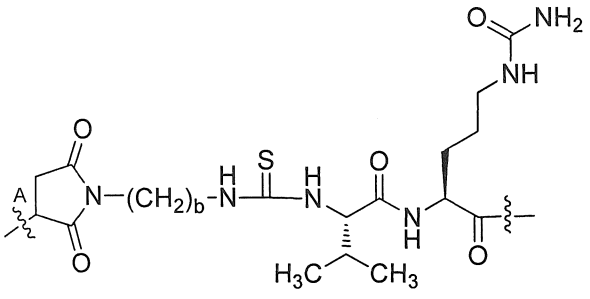
$-\overset{A}{\sim}-$ được liên kết với kháng thể kháng-STEAP2 hoặc mảnh của chúng; và

b là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến 8.

Theo các phương án khác, L là:



hoặc

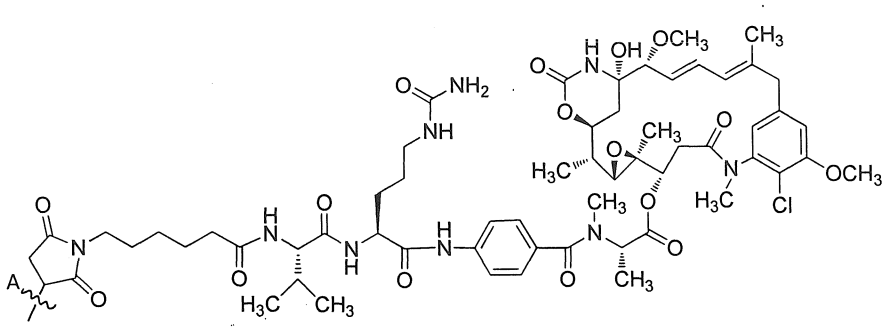


trong đó:

$-\overset{A}{\sim}-$ được liên kết với kháng thể kháng-STEAP2 hoặc mảnh của chúng; và

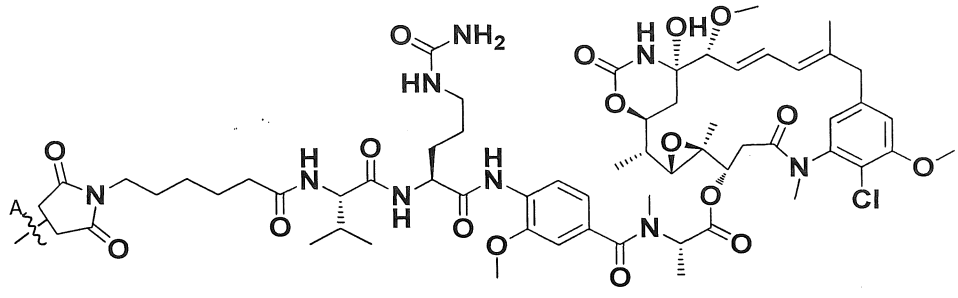
b là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến 8.

Theo một phương án, hợp chất có Công thức (IA), bao gồm cầu nối, mà được liên kết với kháng thể kháng-STEAP2 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng là:



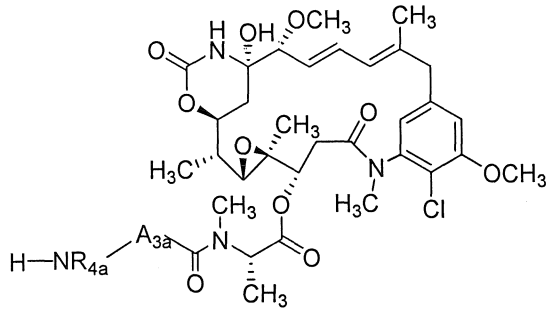
trong đó $-\overset{A}{\sim}-$ được liên kết với kháng thể kháng-STEAP2 hoặc mảnh của chúng. Trong một số trường hợp, gốc này được đề cập tới dưới dạng "Hợp chất 10."

Theo một phương án, hợp chất có Công thức (IA), bao gồm cầu nối, mà được liên kết với kháng thể kháng-STEAP2 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng là:



trong đó $-\overset{A}{\sim}-$ được liên kết với kháng thể kháng-STEAP2 hoặc mảnh của chúng. Trong một số trường hợp, gốc này được đề cập tới dưới dạng "Hợp chất 60."

Theo một số phương án, tác nhân gây độc tế bào là maytansinoit có cấu trúc có Công thức (II), bao gồm các đồng phân lập thể của hợp chất có Công thức (II):



(Công thức II)

trong đó:

A_{3a} là axit amin, peptit có 2-20 axit amin, alkyl, alkynyl, alkenyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, $-CR_5R_6-$, -O-, -C(=O)-,

-O-C(=O)-, -C(=O)-O-, -O-C(=O)-O-, $-C(=O)-(CH_x)_{p1}-$,$-C(=O)-O-(CH_x)_{p1}-$,

$-(CH_x)_{p1}-C(=O)-$, $-(CH_x)_{p1}-C(=O)-O-$, $-(O-(CH_2)_{p2}-)_{p3}-$,$-((CH_2)_{p2}-O-)_{p3}-$, -C(=S)-,

-C(=S)-S-, -C(=S)-NH-, -S-C(=S)-, -S-C(=S)-S-, -S-, -SO-, $-SO_2-$, $-NR_4-$,$-N(R_4)-C(=O)-N(R_8)-$, $-N(R_4)-C(=O)O-$, $-N(R_4)-C(=O)-$, $-C(=O)-N(R_4)-$,

$-C(=O)-N(R_4)-C(=O)-$, hoặc $-O-C(=O)-NR_4-$, trong đó alkyl, alkynyl, alkenyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, và heteroxyclyl được thế tùy ý; và

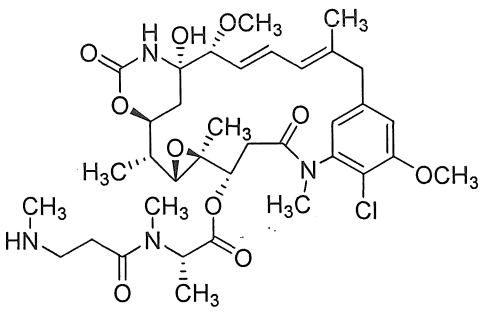
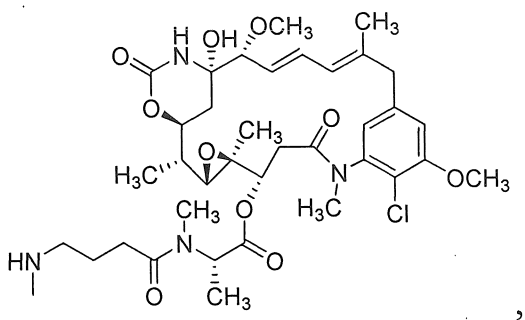
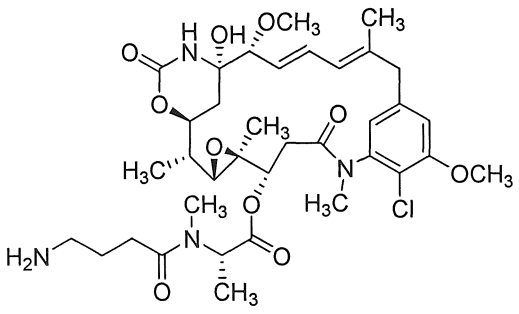
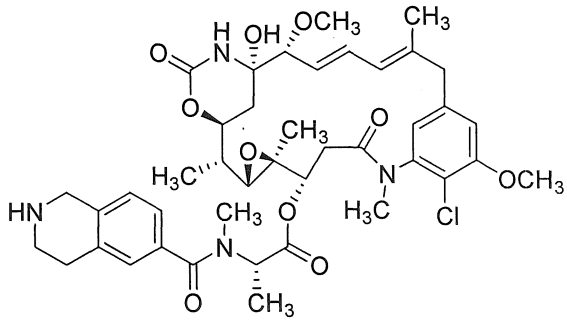
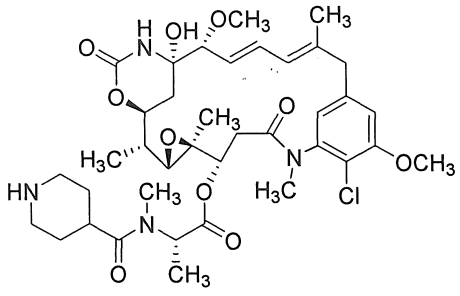
mỗi p1, p2 và p3 độc lập là 0, hoặc số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 100;

x bằng 0, 1 hoặc 2;

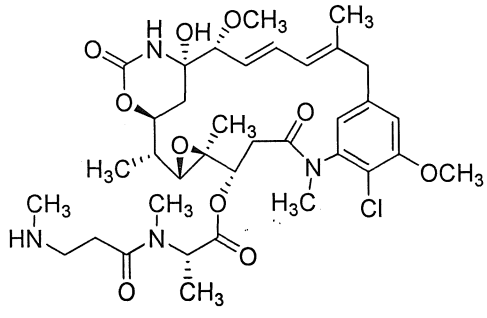
mỗi R_4, R_5, R_6 và R_8 độc lập là H, hoặc alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl được thế hoặc không được thế; và

R_{4a} là alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl được thế hoặc không được thế.

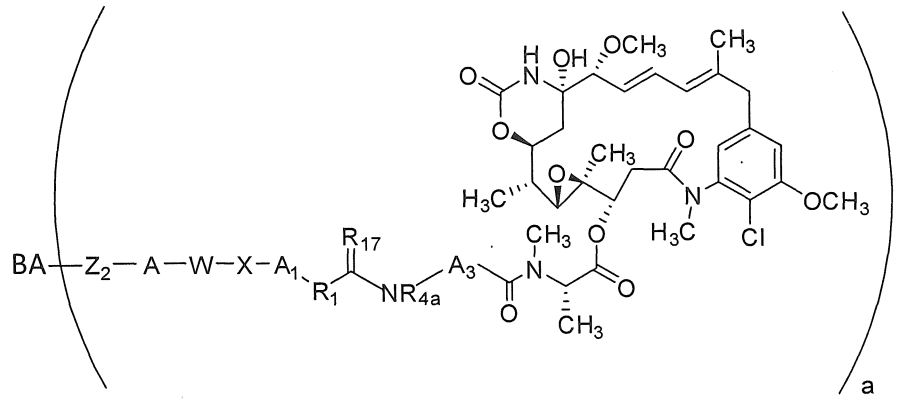
Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (II) được chọn từ nhóm gồm có:


,

,

,

, và

.

Theo một phương án, hợp chất có Công thức (II) là:


.

Theo một số phương án, maytansinoit có Công thức (II) được liên hợp với kháng thể kháng-STEAP2 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng thông qua cầu nối, như được thể hiện trên Công thức (IIA), dưới đây:



(Công thức IIA)

trong đó:

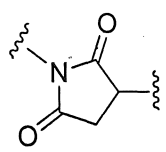
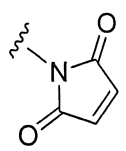
BA là kháng thể kháng-STEAP2 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng;

a là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 30;

Z_2 được thể hiện bằng công thức cấu trúc sau đây: $–Z_{2A}$-Z_{2B}-Z_{2C}-Z_{2D}, trong đó mỗi Z_{2A}, Z_{2B}, Z_{2C} và Z_{2D} độc lập là không có mặt, axit amin, peptit có 2-20 axit amin, alkyl, alkynyl, alkenyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, -CR_5R_6-, -O-, -C(=O)-, -O-C(=O)-, -C(=O)-O-,-O-C(=O)-O-,

-C(=O)-$(CH_x)_{p1}$, -C(=O)-O-$(CH_x)_{p1}$, -$(CH_x)_{p1}$-C(=O)-, -$(CH_x)_{p1}$-C(=O)-O-, -(O-$(CH_2)_{p2}$-)$_{p3}$-, -(($(CH_2)_{p2}$-O-)$_{p3}$-, -C(=S)-, -C(=S)-S-, -C(=S)-NH-, -S-C(=S)-, -S-C(=S)-S-, -S-, -SO-,

-SO_2-, -NR_4-, -N(R_4)-C(=O)-N(R_8)-, -N(R_4)-C(=O)O-, -N(R_4)-C(=O)-, -C(=O)-N(R_4)-, -C(=O)-N(R_4)-C(=O)-, -O-C(=O)-N(R_4), -O-C(=S)-N(R_4)-, -C(=S)-N(R_4)-, -N=C=S,

-N=C=O,  hoặc  ;

A là axit amin tự nhiên hoặc không tự nhiên, hoặc peptit có chứa 2-20 axit amin;

W là -O-, -S-, $-CR_5R_6-$, hoặc $-NR_4-$;

X là aryl, heteroaryl, xycloalkyl, hoặc heteroxyclyl, trong đó aryl, heteroaryl, xycloalkyl, và heteroxyclyl được thế tùy ý;

trong đó mỗi A_1, A_3, và R_1 độc lập là axit amin, peptit có 2-20 axit amin, alkyl, alkynyl, alkenyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, $-CR_5R_6-$, -O-, -C(=O)-, -O-C(=O)-, -C(=O)-O-, -O-C(=O)-O-, $-C(=O)-(CH_x)_{p1}-$, $-C(=O)-O-(CH_x)_{p1}-$, $-(CH_x)_{p1}-C(=O)-$, $-(CH_x)_{p1}-C(=O)-O-$,

$-(O-(CH_2)_{p2}-)_{p3}-$, $-((CH_2)_{p2}-O-)_{p3}-$, -C(=S)-, -C(=S)-S-, -S-C(=S)-, -C(=S)-NH-,

-S-C(=S)-S-, -S-, -SO-, $-SO_2-$, $-NR_4-$, $-N(R_4)-C(=O)-N(R_8)-$, $-N(R_4)-C(=O)O-$,

$-N(R_4)-C(=O)-$, $-C(=O)-N(R_4)-$, $-C(=O)-N(R_4)-C(=O)-$, hoặc $-O-C(=O)-NR_4-$, trong đó alkyl, alkynyl, alkenyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, và heteroxyclyl được thế tùy ý;

R_{17} được chọn từ nhóm gồm có O, S, NR_{18}, và CR_5R_6 ;

R_{18} được chọn từ nhóm gồm có H, alkyl, alkynyl, alkenyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, và axyl, trong đó alkyl, alkynyl, alkenyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, và axyl được thế tùy ý;

R_4, R_5, R_6 và R_8 mỗi độc lập là H, hoặc alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl được thế hoặc không được thế;

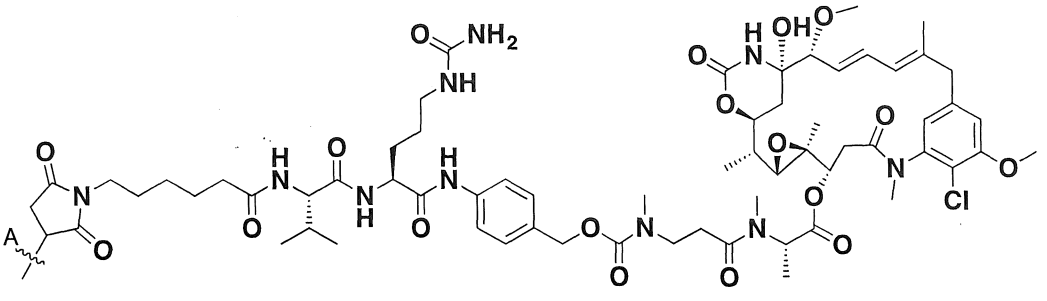
R_{4a} là alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl được thế hoặc không được thế;

mỗi p1, p2 và p3 độc lập là 0, hoặc số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 100; và

x bằng 0, 1 hoặc 2.

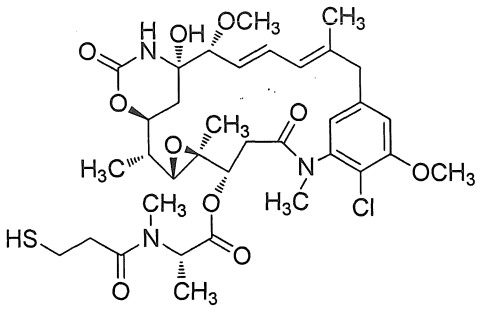
Theo một số phương án có Công thức (IIA), A là peptit được chọn từ nhóm gồm có valin-xitrulin, xitrulin-valin, lysin-phenylalanin, phenylalanin-lysin, valin-asparagin, asparagin-valin, threonin-asparagin, asparagin -threonin, serin-asparagin, asparagin-serin, phenylalanin-asparagin, asparagin-phenylalanin, loxin-asparagin, asparagin-loxin, isoloxin-asparagin, asparagin-isoloxin, glyxin-asparagin, asparagin-glyxin, axit glutamic- asparagin, asparagin-axit glutamic, xitrulin-asparagin, asparagin-xitrulin, alanin-asparagin, và asparagin-alanin.

Theo một phương án, hợp chất có Công thức (IIA) mà được liên kết với kháng thể kháng-STEAP2 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng là:



trong đó $-\overset{A}{\sim}-$ được liên kết với kháng thể kháng-STEAP2 hoặc mảnh của chúng. Trong một số trường hợp, gốc này được đề cập tới dưới dạng "Hợp chất 7".

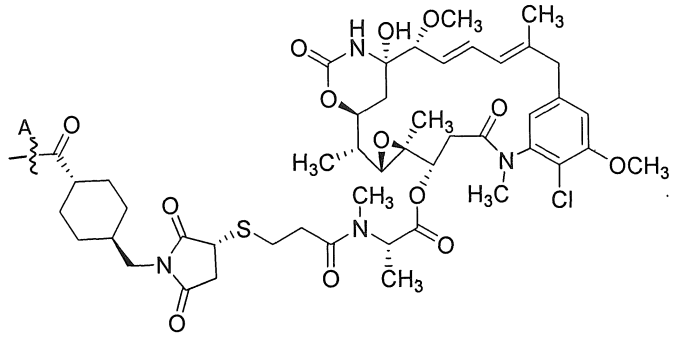
Theo một số phương án, tác nhân gây độc tế bào mà được liên hợp với kháng thể kháng-STEAP2 hoặc mảnh của chúng là tinh khiết, hoặc về cơ bản tinh khiết, chất đồng phân không đối quang của DM1:



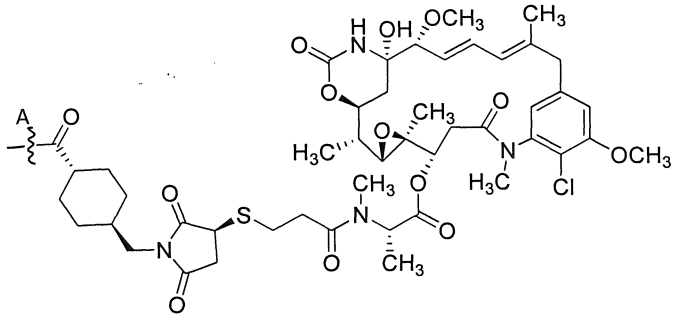
(DM1)

và y là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 0.

Theo phương án khác, ADC có chứa cấu trúc "A – [L – P]$_y$" trong đó A là kháng thể kháng-STEAP2 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng, và [L – P] là:



, hoặc



, hoặc

hỗn hợp của chúng, và

trong đó y là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 30, và

$-\overset{A}{\sim}-$ được liên kết với kháng thể kháng-STEAP2 hoặc mảnh của chúng.

Các dẫn xuất maytansinoit khác được thảo luận trong WO 2014/145090, WO2016/160615, và WO 2015/031396, mỗi tài liệu này được kết hợp ở đây để tham chiếu đến toàn bộ nội dung của nó.

Theo một số phương án, tác nhân gây độc tế bào mà được liên hợp với kháng thể kháng- STEAP2 hoặc mảnh của chúng là MMAE hoặc MMAF.

Các tác nhân gây độc tế bào khác đã biết trong lĩnh vực được dự tính nằm trong phạm vi của sáng chế, bao gồm, *ví dụ*, độc tố protein chẳng hạn như ricin, độc tố *C. difficile*, ngoại độc tố pseudomonas, độc tố diphtheria, độc tố botulinum, bryodin, saporin, độc tố pokeweed (*tức là*, phytolaccatoxin và phytolaccigenin), và các tác nhân gây độc khác chẳng hạn như các tác nhân gây độc nêu trong Sapra *et al.*, *Pharmacol. & Therapeutics*, 2013, 138:452-469.

Tác nhân gây độc tế bào ("trọng tải") có thể được ràng buộc vào phân tử liên kết kháng nguyên kháng-STEAP2 hoặc kháng thể theo sáng chế thông qua cầu nối hóa học mà liên kết cộng hóa trị hợp chất trọng tải với phân tử protein (*tức là* kháng thể). Các phương án ví dụ của cầu nối cụ thể được thảo luận ở trên. Thông thường hơn, và như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "cầu nối" dùng để chỉ nhóm hoặc gốc hóa trị hai bất kỳ mà kết nối, nối, hoặc liên kết tác nhân liên kết (*ví dụ*, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng) với trọng tải hợp chất nêu trong bản mô tả này. Thông thường, cầu nối tác nhân liên kết thích hợp đối với thể liên hợp kháng thể được mô tả trong bản mô tả này là các cầu nối mà đủ ổn định để khai thác thời gian bán thải trong hệ tuần hoàn của kháng thể và, cùng lúc đó, có khả năng giải phóng trọng tải của nó sau sự nội bộ hóa qua trung gian kháng nguyên của thể liên hợp. Cầu nối có thể phân cắt được hoặc không phân cắt được. Cầu nối phân cắt được là cầu nối mà được phân cắt bằng sự chuyển hóa nội bào sau khi nội tại hóa, *ví dụ*, phân cắt thông qua sự thủy phân, sự khử, hoặc phản ứng enzym. Cầu nối không phân cắt được là cầu nối mà giải phóng trọng tải được gắn thông qua sự phân hủy lysosom của kháng thể sau khi nội tại hóa. Cầu nối thích hợp bao gồm, nhưng

không giới hạn ở, cầu nối không bền trong axit, cầu nối dễ bị thủy phân, cầu nối phân cắt được bằng enzym, cầu nối dễ bị khử, cầu nối tự diệt, và cầu nối không phân cắt được. Cầu nối thích hợp còn bao gồm, nhưng không giới hạn ở, cần nối mà là hoặc có chứa peptit, glucuronit, sucxinimit–thioete, đơn vị polyetylen glycol (PEG), hyđrazon, đơn vị mal–caproyl, đơn vị đipeptit, đơn vị valin–xitrulin, và đơn vị para–aminobenzyl (PAB). Trong một số trường hợp, cầu nối có khả năng liên kết với kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên thông qua gốc lysin hoặc gốc xystein (*ví dụ*, thông qua sự phân cắt của nhóm đisulfua của kháng thể hoặc mảnh, hoặc thông qua gốc xystein được thiết kế vào kháng thể hoặc mảnh này). Trong một số trường hợp, cầu nối có khả năng liên kết với kháng thể hoặc mảnh thông qua gốc glutamin, bao gồm cầu nối được tạo ra thông qua sự liên hợp qua trung gian transglutaminaza.

Cầu nối ví dụ mà có thể được sử dụng trong ngữ cảnh của sáng chế bao gồm cầu nối mà có chứa hoặc gồm có *ví dụ*, MC (6-maleimiđocaproyl), MCC (maleimiđometyl xyclohexan-1-carboxylat), MP (maleimiđopropanoyl), val-cit (valin-xitrulin), val-ala (valin-alanin), ala-phe (alanin-phenylalanin), phe-lys (phenylalanin-lysin), vị trí đipeptit trong cầu nối phân cắt được bằng proteaza, PAB (p-aminobenzyloxycarbonyl), SPP (N-Sucxinimiđyl 4-(2-pyriđylthio) pentanoat), SMCC (N-Sucxinimiđyl 4-(N-maleimiđometyl)xyclohexan-1 carboxylat), SIAB (N-Sucxinimiđyl (4-iođo-axetyl)aminobenzoat), và biến thể và dạng kết hợp của chúng. Các ví dụ khác về cầu nối mà có thể được sử dụng trong ngữ cảnh của sáng chế được bộc lộ trong, *ví dụ*, Bằng sáng chế Mỹ Số 7,754,681 và trong Ducry, Bioconjugate Chem., 2010, 21:5-13, và các tài liệu tham khảo được viện dẫn trong đó, nội dung của chúng được kết hợp trong bản mô tả này để tham khảo đến toàn bộ nội dung của chúng. Trong một số trường hợp, cầu nối là hoặc chứa vùng đệm tự diệt, chẳng hạn như vùng đệm được thảo luận trong Jin, *et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2012, 20:3465-3469, và Wu, *et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry,* 2016, 24:2697-2706.

Trọng tải có thể được liên kết với kháng thể kháng-STEAP2 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên thông qua sự gắn ở axit amin cụ thể ở trong kháng thể hoặc phân tử liên kết kháng nguyên. Sự gắn axit amin ví dụ mà có thể được sử dụng trong ngữ cảnh của khía cạnh này của sáng chế bao gồm, *ví dụ*, lysin (xem, ví dụ, Bằng sáng chế Mỹ Số 5,208,020; US 2010/0129314; Hollander et al., Bioconjugate Chem., 2008, 19:358-361; WO 2005/089808; Bằng sáng chế Mỹ Số 5,714,586; US 2013/0101546; và US 2012/0585592), xystein (xem, ví dụ, US 2007/0258987; WO 2013/055993; WO 2013/055990; WO 2013/053873; WO 2013/053872; WO 2011/130598; US 2013/0101546; và Bằng sáng chế Mỹ Số 7,750,116), selenoxystein (xem, ví dụ, WO 2008/122039; và Hofer et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 2008, 105:12451-12456), formyl glyxin (xem, ví dụ, Carrico et al., Nat. Biol., 2007, 3:321-322; Agarwal et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 2013, 110:46-51, và Rabuka et al., Nat. Protocols, 2012, 10:1052-1067), axit amin không tự nhiên (xem, ví dụ, WO 2013/068874, và WO 2012/166559), và axit amin có tính axit (xem, ví dụ, WO 2012/05982). Cầu nối cũng có thể được liên hợp với protein liên kết kháng nguyên thông qua sự gắn vào carbohyđrat (xem, ví dụ, US 2008/0305497, và Ryan et al., Food & Agriculture Immunol., 2001, 13:127-130) và cầu nối đisulfua (xem, ví dụ, WO 2013/085925, WO 2010/010324, WO 2011/018611, và Shaunak et al., Nat. Biol., 2006, 2:312-313).

Tỉ lệ thuốc-với-kháng thể (DAR) là số lượng trung bình của thuốc được liên hợp với kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên, mà có tác dụng quan trọng lên hiệu quả, độ hiệu nghiệm và dược động học của ADC. Theo các phương án khác nhau, DAR là từ 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 phân tử thuốc trong mỗi kháng thể. Theo một số phương án, DAR nằm trong khoảng từ 1 đến 4. Theo các phương án nhất định, DAR nằm trong khoảng từ 2 đến 4. Trong một số trường hợp, DAR nằm trong khoảng từ 2 đến 3. Trong các trường hợp nhất định, DAR nằm trong khoảng từ 3 đến 4. Theo một số phương án, DAR nằm trong khoảng từ 1 đến 10, từ 1 đến 20

hoặc từ 1 đến 30 (*tức là*, từ 1 đến 30 phân tử thuốc trong mỗi kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng).

Chế phẩm điều trị và cách dùng

Sáng chế đề xuất dược phẩm có chứa phân tử liên kết kháng nguyên theo sáng chế. Dược phẩm theo sáng chế được tạo chế phẩm với chất mang, tá dược, và các chất khác thích hợp mà mang lại sự truyền, sự phân phối, sự dung chịu được cải thiện, và dạng tương tự. Vô số chế phẩm thích hợp có thể được tìm thấy trong tài liệu được biết rõ đối với tất cả các nhà hóa dược: Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA. Các chế phẩm này bao gồm, ví dụ, bột khô, bột nhão, thuốc mỡ, thạch, sáp, dầu, lipit, lipit (cation hoặc anion) chứa nang (như là LIPOFECTIN™, Life Technologies, Carlsbad, CA), thể liên hợp ADN, bột nhão hấp thụ khan, nhũ tương dầu trong nước và nước trong dầu, carbowax nhũ tương (các polyetylen glycol có khối lượng phân tử khác nhau), gel bán rắn, và các hỗn hợp bán rắn chứa carbowax. Cũng xem Powell et al. "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA (1998) J Pharm Sci Technol 52:238-311.

Liều lượng của phân tử liên kết kháng nguyên được dùng cho bệnh nhân có thể thay đổi tùy thuộc vào tuổi và kích thước của bệnh nhân, bệnh đích, tình trạng bệnh, đường dùng, và dạng tương tự. Liều lượng được ưu tiên thường được tính theo khối lượng cơ thể hoặc diện tích bề mặt cơ thể. Khi phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép theo sáng chế được dùng cho mục đích trị liệu ở bệnh nhân trưởng thành, có thể có lợi khi dùng trong tĩnh mạch phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép theo sáng chế thường ở liều lượng đơn lẻ nằm trong khoảng từ khoảng 0,01 đến khoảng 20 mg/kg khối lượng cơ thể, tốt hơn là từ khoảng 0,02 đến khoảng 7, từ khoảng 0,03 đến khoảng 5, hoặc từ khoảng 0,05 đến khoảng 3 mg/kg khối lượng cơ thể. Tùy thuộc vào độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh, tần suất và thời gian điều trị có thể được điều chỉnh. Liều lượng hữu hiệu và phác đồ sử dụng phân tử liên kết

kháng nguyên đặc hiệu kép có thể được xác định theo kinh nghiệm; ví dụ, tiến trình ở bệnh nhân có thể được theo dõi bằng cách đánh giá định kỳ, và liều lượng được điều chỉnh theo đó. Hơn nữa, có thể lập thang tỉ lệ giữa các loài khác nhau của liều lượng bằng cách sử dụng phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực (*ví dụ*, Mordenti *et al.*, 1991, *Pharmaceut. Res. 8*:1351).

Các hệ phân phối khác nhau đã biết và có thể được sử dụng để cung cấp dược phẩm theo sáng chế, *ví dụ*, sự đóng gói trong liposom, vi hạt, vi nang, tế bào tái tổ hợp có khả năng biểu hiện virut đột biến, nhập bào qua trung gian thụ thể (xem, ví dụ, Wu et al., 1987, J. Biol. 262:4429-4432). Phương pháp đưa vào bao bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các đường trong da, trong cơ, trong màng bụng, trong tĩnh mạch, dưới da, trong mũi, qua màng cứng và qua đường miệng. Chế phẩm có thể được dùng bằng con đường thuận tiện bất kỳ, ví dụ bằng cách truyền hoặc tiêm bolus, bằng sự hấp thụ thông qua lớp biểu mô hoặc niêm mạc da (ví dụ, niêm mạc miệng, niêm mạc trực tràng và ruột, v.v.) và có thể được dùng cùng với các tác nhân hoạt tính sinh học khác. Việc sử dụng có thể là toàn thân hoặc khu trú.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được phân phối dưới da hoặc trong tĩnh mạch với kim và xy lanh tiêu chuẩn. Ngoài ra, đối với việc phân phối qua da, dụng cụ phân phối dạng bút có sẵn các ứng dụng trong phân phối dược phẩm theo sáng chế. Dụng cụ phân phối dạng bút này có thể được tái sử dụng hoặc dùng một lần. Dụng cụ phân phối dạng bút có thể tái sử dụng nhìn chung sử dụng ống chứa có thể thay thế mà chứa dược phẩm. Khi tất cả các dược phẩm trong ống chứa được cung cấp và ống chứa rỗng, ống chứa rỗng này có thể sẵn sàng được loại bỏ và được thay thế bằng ống chứa mới chứa dược phẩm. Sau đó dụng cụ phân phối dạng bút có thể được tái sử dụng. Trong dụng cụ phân phối dạng bút dùng một lần, không có ống chứa thay thế. Thay vào đó, dụng cụ phân phối dạng bút dùng một lần đã nạp sẵn dược phẩm được giữ trong vật chứa bên trong dụng cụ. Khi vật chứa này không chứa dược phẩm, toàn bộ dụng cụ được bỏ đi.

Nhiều dụng cụ phân phối tiêm tự động và bút tái sử dụng có các ứng dụng trong phân phối dưới da dược phẩm theo sáng chế. Ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở AUTOPEN™ (Owen Mumford, Inc., Woodstock, Anh), bút DISETRONIC™ (Disetronic Medical Systems, Bergdorf, Thụy Sĩ), bút HUMALOG MIX 75/25™, bút HUMALOG™, bút HUMALIN 70/30™ (Eli Lilly and Co., Indianapolis, Ấn Độ), NOVOPEN™ I, II và III (Novo Nordisk, Copenhagen, Đan Mạch), NOVOPEN JUNIOR™ (Novo Nordisk, Copenhagen, Đan Mạch), bút BD™ (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ), OPTIPEN™, OPTIPEN PRO™, OPTIPEN STARLET™, và OPTICLIK™ (sanofi-aventis, Frankfurt, Đức), chỉ kể tên một số. Ví dụ về các dụng cụ phân phối bút dùng một lần có các ứng dụng trong phân phối dưới da dược phẩm theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở bút SOLOSTAR™ (sanofi-aventis), FLEXPEN™ (Novo Nordisk), và KWIKPEN™ (Eli Lilly), dụng cụ tiêm tự động SURECLICK™ Autoinjector (Amgen, Thousand Oaks, CA), PENLET™ (Haselmeier, Stuttgart, Đức), EPIPEN (Dey, L.P.), và HUMIRA™ Pen (Abbott Labs, Abbott Park IL), chỉ kể tên một số.

Trong các tình huống cụ thể, dược phẩm có thể được phân phối trong hệ giải phóng có kiểm soát. Theo một phương án, có thể bơm (xem Langer, ở trên; Sefton, 1987, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201). Theo phương án khác, có thể sử dụng nguyên liệu polyme; xem, Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), 1974, CRC Pres., Boca Raton, Florida. Theo phương án khác nữa, hệ thống giải phóng có kiểm soát có thể được đặt ở gần đích của dược phẩm, do đó chỉ đòi hỏi một phần của liều lượng toàn thân (xem, *ví dụ*, Goodson, 1984, in Medical Applications of Controlled Release, supra, vol. 2, pp. 115-138). Hệ thống giải phóng có kiểm soát khác được thảo luận tổng quan bởi Langer, 1990, Science 249:1527-1533.

Các chế phẩm để tiêm có thể bao gồm các dạng liều lượng để tiêm trong tĩnh mạch, dưới da, trong da và trong cơ, truyền nhỏ giọt, v.v.. Các chế phẩm để tiêm này

có thể được điều chế bằng phương pháp đã được biết công khai. Ví dụ, các chế phẩm để tiêm có thể được điều chế, *ví dụ*, bằng cách hòa tan, tạo huyền phù hoặc tạo nhũ tương kháng thể hoặc muối của nó như được mô tả ở trên trong muôi trường nước hoặc môi trường dầu vô trùng thường được sử dụng để tiêm. Để làm môi trường nước để tiêm, có, ví dụ, nước muối sinh lý, dung dịch đẳng trương chứa glucoza và các tác nhân phụ trợ khác, v.v., mà có thể được sử dụng kết hợp với tác nhân hòa tan thích hợp như rượu (ví dụ, etanol), rượu đa chức (ví dụ, propylen glycol, polyetylen glycol), chất hoạt động bề mặt không ion [ví dụ, polysorbat 80, HCO-50 (polyoxyetylen (50 mol) sản phẩm cộng của dầu thầu dầu được hyđro hóa)], v.v.. Để làm môi trường dầu, được sử dụng là, ví dụ, sdầu vừng, dầu đậu nành, v.v., mà có thể được sử dụng kết hợp với tác nhân hòa tan như là benzyl benzoat, rượu benzyl, v.v.. Do đó dung dịch tiêm đã được điều chế tốt hơn là được nạp vào ampun thích hợp.

Có lợi là, dược phẩm để sử dụng đường uống hoặc tiêm được mô tả ở trên được điều chế ở các dạng liều dùng trong liều đơn vị thích hợp để phù hợp với liều của các thành phần hoạt tính. Các dạng liều dùng trong liều đơn vị này bao gồm, ví dụ, viên nén, viên tròn, viên nang, dịch tiêm (ampun), thuốc đạn, v.v.. Lượng của kháng thể nêu trên được chứa thường nằm trong khoảng từ khoảng 5 đến khoảng 500 mg của mỗi dạng liều dùng trong liều đơn vị; đặc biệt là ở dạng tiêm, tốt hơn là kháng thể nêu trên được chứa với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 5 đến khoảng 100 mg và trong khoảng từ khoảng 10 đến khoảng 250 mg đối với các dạng liều dùng khác.

Sử dụng phân tử liên kết kháng nguyên để trị liệu

Sáng chế bao gồm phương pháp có chứa việc dùng cho đối tượng cần chúng dược phẩm trị liệu có chứa kháng thể kháng-STEAP2 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng, hoặc phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép mà liên kết đặc hiệu CD3 và STEAP2. Dược phẩm trị liệu có thể có chứa kháng thể hoặc phân tử

liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép bất kỳ như được bộc lộ trong bản mô tả này và chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng. Như dùng trong bản mô tả này, cách diễn đạt "đối tượng cần chúng" có nghĩa là người hoặc động vật không phải người mà thể hiện một hoặc nhiều triệu chứng hoặc dấu hiệu của bệnh ung thư (*ví dụ*, đối tượng biểu hiện khối u hoặc mắc bệnh ung thư bất kỳ được đề cập dưới đây), hoặc người mà theo cách khác hưởng lợi từ sự ức chế hoặc sự giảm đi của hoạt tính STEAP2 hoặc sự triệt tiêu của tế bào STEAP2+ (*ví dụ*, tế bào ung thư tuyến tiền liệt).

Kháng thể và phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép theo sáng chế (và dược phẩm trị liệu có chứa chúng) hữu dụng, *không kể những cái khác*, để điều trị bệnh hoặc rối loạn bất kỳ trong đó sự kích thích, sự hoạt hóa và/hoặc việc nhắm đích của đáp ứng miễn dịch sẽ có lợi. Cụ thể là, kháng thể kháng-STEAP2 hoặc phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép kháng-CD3/kháng-STEAP2 theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị, ngăn ngừa và/hoặc cải thiện bệnh hoặc rối loạn bất kỳ kết hợp với hoặc qua trung gian sự biểu hiện hoặc hoạt tính STEAP2 hoặc sự tăng sinh của tế bào STEAP2+. Cơ chế tác động mà nhờ đó đạt được phương pháp trị liệu theo sáng chế bao gồm việc giết chết tế bào biểu hiện STEAP2 trong sự có mặt của tế bào tác động, ví dụ như, bằng CDC, sự chết tế bào theo chương trình, ADCC, sự thực bào, hoặc bằng dạng kết hợp của hai hoặc nhiều cơ chế này. Tế bào biểu hiện STEAP2 mà có thể bị ức chế hoặc bị giết chết bằng cách sử dụng phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép theo sáng chế bao gồm, ví dụ như, tế bào khối u tuyến tiền liệt.

Phân tử liên kết kháng nguyên theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị, *ví dụ*, khối u nguyên phát và/hoặc di căn nảy sinh ở tuyến tiền liệt, bàng quang, cổ tử cung, phổi, kết tràng, thận, vú, tuyến tụy, dạ dày, tử cung, và/hoặc buồng trứng. Theo các phương án nhất định, phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép theo sáng chế được sử dụng để điều trị một hoặc nhiều bệnh ung thư sau đây: ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư cổ, bệnh ung thư phổi, bệnh

ung thư kết tràng, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư tuyến tụy, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư tử cung, và bệnh ung thư buồng trứng. Theo các phương án nhất định theo sáng chế, kháng thể kháng-STEAP2 hoặc kháng thể đặc hiệu kép kháng-STEAP2/kháng-CD3 hữu dụng để điều trị bệnh nhân mắc ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn. Theo các phương án liên quan khác của sáng chế, phương pháp được đề xuất có chứa việc dùng kháng thể kháng-STEAP2 hoặc phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép kháng-CD3/kháng-STEAP2 như được bộc lộ trong bản mô tả này cho bệnh nhân bị mắc ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn. Phương pháp phân tích/chẩn đoán đã biết trong lĩnh vực, chẳng hạn như quét khối u, v.v., có thể được sử dụng để xác định chắc chắn liệu bệnh nhân có ẩn chứa khối u kháng cắt tinh hoàn.

Sáng chế còn bao gồm phương pháp để điều trị bệnh ung thư còn sót lại ở đối tượng. Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "bệnh ung thư còn sót lại" có nghĩa là sự tồn tại hoặc sự dai dẳng của một hoặc nhiều tế bào ung thư ở đối tượng sau khi điều trị bằng liệu pháp kháng-ung thư.

Theo các khía cạnh nhất định, sáng chế đề xuất phương pháp để điều trị bệnh hoặc rối loạn kết hợp với sự biểu hiện STEAP2 (*ví dụ*, ung thư tuyến tiền liệt) có chứa việc dùng một hoặc nhiều của phân tử liên kết kháng nguyên kháng-STEAP2 hoặc đặc hiệu kép được mô tả ở chỗ khác trong bản mô tả này cho đối tượng sau khi đối tượng đã được xác định là có ung thư tuyến tiền liệt (*ví dụ*, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn). Ví dụ như, sáng chế bao gồm phương pháp để điều trị ung thư tuyến tiền liệt có chứa việc dùng kháng thể kháng-STEAP2 hoặc phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép kháng-CD3/kháng-STEAP2 cho bệnh nhân 1 ngày, 2 ngày, 3 ngày, 4 ngày, 5 ngày, 6 ngày, 1 tuần, 2 tuần, 3 tuần hoặc 4 tuần, 2 tháng, 4 tháng, 6 tháng, 8 tháng, 1 năm, hoặc lâu hơn sau khi đối tượng tiếp nhận liệu pháp hormon *(ví dụ*, liệu pháp kháng-anđrogen).

Liệu pháp kết hợp và chế phẩm

Sáng chế đề xuất phương pháp mà có chứa việc dùng dược phẩm có chứa kháng thể và phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép ví dụ bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này ở dạng kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân trị liệu khác. Tác nhân trị liệu khác ví dụ mà có thể được kết hợp với hoặc được dùng ở dạng kết hợp với phân tử liên kết kháng nguyên theo sáng chế bao gồm, *ví dụ*, chất đối kháng EGFR (*ví dụ*, kháng thể kháng-EGFR [*ví dụ*, cetuximab hoặc panitumumab] hoặc chất ức chế phân tử nhỏ của EGFR [*ví dụ*, gefitinib hoặc erlotinib]), chất đối kháng của thành viên họ EGFR khác chẳng hạn như Her2/ErbB2, ErbB3 hoặc ErbB4 (*ví dụ*, kháng thể kháng-ErbB2, kháng-ErbB3 hoặc kháng-ErbB4 hoặc chất ức chế phân tử nhỏ của hoạt tính ErbB2, ErbB3 hoặc ErbB4), chất đối kháng của EGFRvIII (*ví dụ*, kháng thể mà liên kết đặc hiệu EGFRvIII), chất đối kháng cMET (*ví dụ*, kháng thể kháng-cMET), chất đối kháng IGF1R (*ví dụ*, kháng thể kháng-IGF1R), chất ức chế B-raf (*ví dụ*, vemurafenib, sorafenib, GDC-0879, PLX-4720), chất ức chế PDGFR-α (*ví dụ*, kháng thể kháng-PDGFR-α), chất ức chế PDGFR-β (*ví dụ*, kháng thể kháng-PDGFR-β), chất đối kháng VEGF (*ví dụ*, VEGF-Trap, *xem*, *ví dụ*, US 7,087,411 (cũng được đề cập đến trong bản mô tả này là "protein dung hợp ức chế VEGF"), kháng thể kháng-VEGF (*ví dụ*, bevacizumab), chất ức chế kinaza phân tử nhỏ của thụ thể VEGF (*ví dụ*, sunitinib, sorafenib hoặc pazopanib)), chất đối kháng DLL4 (*ví dụ*, kháng thể kháng-DLL4 bộc lộ trong US 2009/0142354 chẳng hạn như REGN421), chất đối kháng Ang2 (*ví dụ*, kháng thể kháng-Ang2 bộc lộ trong US 2011/0027286 chẳng hạn như H1H685P), chất đối kháng FOLH1 (PSMA), chất đối kháng PRLR (*ví dụ*, kháng thể kháng-PRLR), chất đối kháng STEAP1 hoặc STEAP2 (*ví dụ*, kháng thể kháng-STEAP1 hoặc kháng thể kháng-STEAP2), chất đối kháng TMPRSS2 (*ví dụ*, kháng thể kháng-TMPRSS2), chất đối kháng MSLN (*ví dụ*, kháng thể kháng-MSLN), chất đối kháng CA9 (*ví dụ*, kháng thể kháng-CA9), chất đối kháng uroplakin (*ví dụ*, kháng thể kháng-uroplakin), v.v.. Các tác nhân khác mà có thể được dùng theo cách có lợi ở dạng kết hợp với phân tử liên kết kháng

nguyên theo sáng chế bao gồm chất ức chế xytokin, bao gồm chất ức chế xytokin phân tử nhỏ và kháng thể mà liên kết với xytokin chẳng hạn như IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9, IL-11, IL-12, IL-13, IL-17, IL-18, hoặc với thụ thể tương ứng của chúng. Dược phẩm theo sáng chế (*ví dụ*, dược phẩm có chứa phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép kháng-CD3/kháng-STEAP2 như được bộc lộ trong bản mô tả này) cũng có thể được dùng dưới dạng một phần của chế độ trị liệu có chứa một hoặc nhiều dạng kết hợp trị liệu được chọn từ "ICE": ifosfamit (*ví dụ*, Ifex®), carboplatin (*ví dụ*, Paraplatin®), etoposit (*ví dụ*, Etopophos®, Toposar®, VePesid®, VP-16); "DHAP": đexamethason (*ví dụ*, Decadron®), xytarabin (*ví dụ*, Cytosar-U®, xytosin arabinosit, ara-C), cisplatin (*ví dụ*, Platinol®-AQ); và "ESHAP": etoposit (*ví dụ*, Etopophos®, Toposar®, VePesid®, VP-16), metylpređnisolon (*ví dụ*, Medrol®), xytarabin liều cao, cisplatin (*ví dụ*, Platinol®-AQ).

Sáng chế còn bao gồm dạng kết hợp trị liệu có chứa phân tử liên kết kháng nguyên bất kỳ được đề cập trong bản mô tả này và chất ức chế của một hoặc nhiều trong số VEGF, Ang2, DLL4, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, EGFRvIII, cMet, IGF1R, B-raf, PDGFR-α, PDGFR-β, FOLH1 (PSMA), PRLR, STEAP1, STEAP2, TMPRSS2, MSLN, CA9, uroplakin, hoặc xytokin nêu trên bất kỳ, trong đó chất ức chế là aptamer, phân tử đối nghĩa, ribozym, siARN, peptibody, nanobody hoặc mảnh kháng thể (*ví dụ*, mảnh Fab; mảnh $F(ab')_2$; mảnh Fd; mảnh Fv; scFv; mảnh dAb; hoặc phân tử được thiết kế khác, chẳng hạn như diabody, triabody, tetrabody, minibody và đơn vị nhận biết tối thiểu). Phân tử liên kết kháng nguyên theo sáng chế cũng có thể được dùng và/hoặc được đồng tạo chế phẩm ở dạng kết hợp với chất kháng virut, chất kháng sinh, chất giảm đau, corticosteroit và/hoặc NSAID. Phân tử liên kết kháng nguyên theo sáng chế cũng có thể được dùng dưới dạng một phần của chế độ điều trị mà cũng bao gồm xạ trị và/hoặc hóa trị thông thường.

(Các) thành phần có hoạt tính trị liệu khác có thể được dùng ngay trước, đồng thời với, hoặc ngay sau khi dùng phân tử liên kết kháng nguyên theo sáng chế; (nhằm đạt được mục đích của sáng chế, phác đồ sử dụng này được cân nhắc việc sử dụng phân tử liên kết kháng nguyên "ở dạng kết hợp với" thành phần có hoạt tính trị liệu khác).

Sáng chế bao gồm dược phẩm trong đó phân tử kháng GITR theo sáng chế được tạo đồng chế phẩm với một hoặc nhiều thành phần hoạt tính điều trị bổ sung như được mô tả ở nơi khác trong bản mô tả này.

Phác đồ sử dụng

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, đa liều lượng của phân tử liên kết kháng nguyên (*ví dụ*, kháng thể phân tử liên kết kháng nguyên kháng-STEAP2 hoặc đặc hiệu kép mà liên kết đặc hiệu STEAP2 và CD3) có thể được dùng cho đối tượng trong khoảng thời gian xác định. Các phương pháp theo khía cạnh này của sáng chế có chứa việc dùng tuần tự cho đối tượng đa liều lượng của phân tử liên kết kháng nguyên theo sáng chế. Như được sử dụng ở đây, "việc cung cấp tuần tự" có nghĩa là mỗi liều phân tử liên kết kháng nguyên được cung cấp đến đối tượng ở các thời điểm khác nhau, *ví dụ*, vào các ngày khác nhau được tách biệt bởi khoảng thời gian định trước (*ví dụ*, giờ, ngày, tuần hoặc tháng). Sáng chế bao gồm các phương pháp mà gồm việc cung cấp tuần tự đến bệnh nhân liều đơn ban đầu của phân tử liên kết kháng nguyên, sau đó là một hoặc nhiều liều thứ cấp của phân tử liên kết kháng nguyên, và một cách tùy ý tiếp sau là một hoặc nhiều liều hạng ba của phân tử liên kết kháng nguyên.

Thuật ngữ "liều ban đầu", "các liều thứ cấp", và "các liều hạng ba", dùng để chỉ thứ tự thời gian của sự cung cấp của phân tử liên kết kháng nguyên theo sáng chế. Do đó, "liều ban đầu" là liều mà được cung cấp ở thời điểm bắt đầu của phác đồ điều trị (cũng được đề cập đến là "liều cơ sở"); "các liều thứ cấp" là các liều mà được cung cấp sau liều ban đầu; và "các liều hạng ba" là các liều được cung cấp sau

liều thứ cấp. Các liều ban đầu, thứ cấp, hạng ba đều có thể chứa cùng lượng phân tử liên kết kháng nguyên, nhưng nhìn chung có thể khác nhau về mặt tần suất cung cấp. Tuy nhiên, theo các phương án nhất định, lượng phân tử liên kết kháng nguyên được chứa trong các liều ban đầu, thứ cấp và/hoặc hạng ba khác nhau (*ví dụ*, được điều chỉnh lên hoặc xuống thích hợp) trong suốt giai đoạn điều trị. Theo các phương án nhất định, hai hoặc hơn hai (*ví dụ*, 2, 3, 4, hoặc 5) liều được cung cấp ở thời điểm bắt đầu phác đồ điều trị là các "liều mang tải" tiếp theo sau bởi các liều kế tiếp mà được cung cấp ở cơ sở tần suất thấp (*ví dụ*, "các liều duy trì").

Theo các phương án ví dụ cụ thể của sáng chế, mỗi liều thứ cấp và hạng ba được cung cấp từ 1 đến 26 (*ví dụ*, 1, 1½, 2, 2½, 3, 3½, 4, 4½, 5, 5½, 6, 6½, 7, 7½, 8, 8½, 9, 9½, 10, 10½, 11, 11½, 12, 12½, 13, 13½, 14, 14½, 15, 15½, 16, 16½, 17, 17½, 18, 18½, 19, 19½, 20, 20½, 21, 21½, 22, 22½, 23, 23½, 24, 24½, 25, 25½, 26, 26½, hoặc lâu hơn) tuần sau liều ngay trước đó. Cụm từ "liều ngay trước đó", được sử dụng ở đây, có nghĩa là, trong thứ tự cung cấp đa liều, các liều phân tử liên kết kháng nguyên được cung cấp đến bệnh nhân trước khi cung cấp liều ngay kế tiếp trong thứ tự này mà không có liều xen giữa.

Các phương pháp theo khía cạnh này của sáng chế có thể bao gồm bước cung cấp đến đối tượng số lượng bất kỳ của các liều thứ cấp và hạng ba của phân tử liên kết kháng nguyên (*ví dụ*, kháng thể phân tử liên kết kháng nguyên kháng-STEAP2 hoặc đặc hiệu kép mà liên kết đặc hiệu STEAP2 và CD3). Ví dụ, theo các phương án nhất định, chỉ liều thứ cấp đơn được cung cấp đến bệnh nhân. Theo các phương án khác, hai hoặc hơn hai (*ví dụ*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, hoặc nhiều hơn) liều thứ cấp được cung cấp đến bệnh nhân. Tương tự như vậy, theo các phương án nhất định, chỉ liều hạng ba đơn lẻ được cung cấp đến bệnh nhân. Theo các phương án khác, hai hoặc hơn hai (*ví dụ*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, hoặc nhiều hơn) liều hạng ba được cung cấp đến bệnh nhân.

Theo phương án bao gồm đa liều thứ cấp, mỗi liều thứ cấp có thể được sử dụng ở cùng tần suất như các liều thứ cấp khác. Ví dụ, mỗi liều thứ cấp có thể được sử dụng cho bệnh nhân từ 1 đến 2 tuần sau liều ngay trước đó. Tương tự, theo phương án bao gồm đa liều hạng ba, mỗi liều hạng ba có thể được sử dụng ở cùng tần suất như các liều hạng ba khác. Ví dụ, mỗi liều hạng ba có thể được sử dụng cho bệnh nhân từ 2 đến 4 tuần sau liều ngay trước đó. Theo cách khác, tần suất mà tại đó các liều thứ cấp và/hoặc hạng ba được cung cấp đến đối tượng có thể thay đổi qua thời gian của phác đồ điều trị. Tần suất cung cấp có thể cũng được điều chỉnh trong giai đoạn điều trị bởi bác sĩ, tùy thuộc vào nhu cầu của cá nhân bệnh nhân sau xét nghiệm lâm sàng.

Sử dụng kháng thể để chẩn đoán

Kháng thể kháng-STEAP2 theo sáng chế cũng có thể được sử dụng để phát hiện và/hoặc đo tế bào biểu hiện STEAP2, hoặc STEAP2 trong mẫu, *ví dụ*, nhằm mục đích chẩn đoán. Ví dụ, kháng thể kháng-STEAP2, hoặc mảnh của chúng, có thể được sử dụng để chẩn đoán tình trạng bệnh hoặc bệnh đặc trưng bởi sự biểu hiện khác thường (*ví dụ*, sự biểu hiện quá mức, sự biểu hiện dưới mức, không có sự biểu hiện, v.v.) của STEAP2. Các thử nghiệm chẩn đoán ví dụ đối với STEAP2 có thể gồm có, *ví dụ*, cho mẫu, thu được từ bệnh nhân, tiếp xúc với kháng thể kháng-STEAP2 theo sáng chế, trong đó kháng thể kháng-STEAP2 được gắn nhãn bằng nhãn có thể phát hiện được hoặc phân tử báo cáo. Ngoài ra, kháng thể không được gắn nhãn kháng STEAP2 có thể được sử dụng trong các ứng dụng chẩn đoán kết hợp với kháng thể thứ cấp mà tự nó được gắn nhãn có thể phát hiện được. Nhãn hoặc phân tử báo cáo có thể phát hiện được có thể là đồng phân phóng xạ, như ^{3}H, ^{14}C, ^{32}P, ^{35}S, hoặc ^{125}I; gốc huỳnh quang hoặc phát quang hóa học như là floresxein isothioxyanat, hoặc rhođamin; hoặc enzym như là phosphataza kiềm, beta-galactosiđaza, peroxiđaza cây cải ngựa, hoặc luxiferaza. Việc sử dụng để chẩn đoán ví dụ khác của kháng thể kháng-STEAP2 theo sáng chế bao gồm kháng thể được

gắn nhãn ^{89}Zr, chẳng hạn như được gắn nhãn ^{89}Zr-đesferrioxamin, nhằm mục đích xác định không xâm lấn và theo dõi tế bào khối u ở đối tượng (*ví dụ* chụp ảnh xạ hình cắt lớp positron (PET)). (xem, *ví dụ,* Tavare, R. et al. 2016 Jan 1;76(1):73-82; và Azad, BB. et al. Oncotarget. 2016 Mar 15;7(11):12344-58.) Các phân tích ví dụ cụ thể có thể được sử dụng để phát hiện hoặc đo STEAP2 trong mẫu bao gồm thử nghiệm hấp thụ miễn dịch liên kết enzym (ELISA), thử nghiệm miễn dịch phóng xạ (radioimmunoassay - RIA), và phân loại tế bào được kích hoạt huỳnh quang (fluorescence-activated cell sorting - FACS).

Các mẫu có thể được sử dụng trong các thử nghiệm chẩn đoán STEAP2 theo sáng chế bao gồm mẫu dịch hoặc mô bất kỳ được thu từ bệnh nhân, chứa các lượng có thể phát hiện được của protein STEAP2, hoặc mảnh của chúng, trong điều kiện bình thường và bệnh lý. Nhìn chung, hàm lượng của STEAP2 trong mẫu cụ thể thu được từ bệnh nhân khỏe mạnh (*ví dụ,* bệnh nhân không bị bệnh hoặc tình trạng bệnh liên quan đến hàm lượng hoặc hoạt tính STEAP2 bất thường) sẽ được xác định để thiết lập ban đầu đường cơ sở hoặc tiêu chuẩn, hàm lượng của STEAP2. Hàm lượng đường cơ sở này của STEAP2 có thể sẽ được so sánh với các hàm lượng của STEAP2 được đo trong các mẫu thu từ các cá thể bị nghi ngờ mắc bệnh hoặc tình trạng bệnh liên quan đến STEAP2 (*ví dụ*, khối u chứa tế bào biểu hiện STEAP2).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây được đưa ra trước sao cho cung cấp cho người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực với phần bộc lộ và mô tả đầy đủ về việc làm thế nào để tạo ra và sử dụng phương pháp và dược phẩm theo sáng chế, và không được dự định để làm giới hạn phạm vi của cái mà các tác giả sáng chế coi là sáng chế của họ. Người ta đã nỗ lực để đảm bảo độ chính xác đối với các con số được sử dụng (ví dụ, lượng, nhiệt độ, v.v.) nhưng một số sai số và độ lệch thí nghiệm cần được tính đến. Trừ khi có chỉ dẫn khác, phần là phần theo khối lượng, khối lượng phân tử là khối lượng

phân tử trung bình, nhiệt độ là độ Centigrade, và áp suất là ở hoặc ở gần áp suất khí quyển.

Ví dụ 1: Tạo ra kháng thể kháng-STEAP2

Kháng thể kháng-STEAP2 thu được bằng cách gây miễn dịch chuột được cải biến di truyền với kháng nguyên STEAP2 người hoặc bằng cách gây miễn dịch chuột được thiết kế có chứa ADN mã hóa cho các vùng biến đổi chuỗi nhẹ kappa và chuỗi nặng globulin miễn dịch ở người với kháng nguyên STEAP2 người.

Chuột đã cải biến di truyền được gây miễn dịch bằng kháng nguyên hSTEAP2 (SEQ ID:1899). Sau khi gây miễn dịch, thu hoạch tế bào lách từ mỗi chuột và (1) dung hợp với tế bào u tủy chuột để bảo toàn khả năng sống của chúng và tạo thành tế bào lai và sàng lọc về độ đặc hiệu STEAP2, hoặc (2) phân loại tế bào B (như được mô tả trong US 2007/0280945A1) bằng cách sử dụng mảnh STEAP2 người làm chất phản ứng phân loại mà liên kết và nhận dạng kháng thể phản ứng (tế bào B dương tính kháng nguyên).

Kháng thể khảm đối với STEAP2 ban đầu được phân lập có vùng biến đổi người và vùng không đổi chuột. Kháng thể được xác định đặc điểm và được chọn lọc đối với các đặc điểm mong muốn, bao gồm ái lực, độ chọn lọc, v.v.. Nếu cần, vùng không đổi chuột được thay thế bằng vùng không đổi người mong muốn, ví dụ như vùng không đổi IgG1 hoặc IgG4 kiểu dại hoặc được cải biến, để tạo ra kháng thể kháng-STEAP2 ở người đầy đủ. Mặc dù vùng không đổi được lựa chọn có thể thay đổi theo việc sử dụng cụ thể, các đặc tính đặc hiệu đích và liên kết kháng nguyên ái lực cao được giữ lại trong vùng biến đổi. Các ký hiệu tên kháng thể chẳng hạn như H1H11243N và H1M7804N chỉ kháng thể người đầy đủ "H1H" hoặc kháng thể vùng biến đổi người/vùng không đổi chuột khảm "H1M". Kháng thể được nhận dạng bằng phương pháp thể lai được chỉ ra bằng số ID kháng thể kết thúc bằng "N" hoặc "N2"; kháng thể được nhận dạng bằng phương pháp phân loại tế bào B được chỉ ra bằng số ID kháng thể kết thúc bằng "P" hoặc "P2".

Các tính chất sinh học nhất định của kháng thể kháng-STEAP2 ví dụ được tạo ra theo các phương pháp của Ví dụ này được mô tả chi tiết trong các Ví dụ được nêu dưới đây.

Các trình tự axit amin và axit nucleic của vùng biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của kháng thể kháng-STEAP2

Bảng 1 đưa ra các định danh trình tự axit amin của các vùng biến đổi và CDR chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của kháng thể kháng-STEAP2 được chọn lọc theo sáng chế. Các định danh trình tự axit nucleic tương ứng được nêu trong Bảng 2.

Bảng 1: Các định danh trình tự axit amin

	SEQ ID NO:							
Ký hiệu kháng thể	HCVR	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCVR	LCDR1	LCDR2	LCDR3
H1H11243N	2	4	6	8	10	12	14	16
H1H11878P	18	20	22	24	26	28	30	32
H1H11880P	34	36	38	40	42	44	46	48
H1H11888P2	50	52	54	56	58	60	62	64
H1H11892P2	66	68	70	72	58	60	62	64
H1H11893P2	74	76	78	80	58	60	62	64
H1H11894P2	82	84	86	88	58	60	62	64
H1H11895P2	90	92	94	96	58	60	62	64
H1H11896P2	98	100	102	104	58	60	62	64
H1H11897P2	106	108	110	112	114	116	118	120
H1H7968P	122	124	126	128	130	132	134	136
H1H7969P	138	140	142	144	146	148	150	152
H1H7970P	154	156	158	160	162	164	166	168
H1H7971P	170	172	174	176	178	180	182	184
H1H7972P	186	188	190	192	194	196	198	200
H1M7804N	202	204	206	208	210	212	214	216
H1M7814N	218	220	222	224	226	228	230	232
H1M7832N	234	236	238	240	242	244	246	248

H2M11162N	250	252	254	256	258	260	262	264
H2M11163N	266	268	270	272	274	276	278	280
H2M11164N	282	284	286	288	290	292	294	296
H2M7806N	298	300	302	304	306	308	310	312
H2M7807N	314	316	318	320	322	324	326	328
H2M7809N	330	332	334	336	338	340	342	344
H2M7810N	346	348	350	352	354	356	358	360
H2M7811N	362	364	366	368	370	372	374	376
H2M7812N	378	380	382	384	386	388	390	392

Bảng 2: Các định danh trình tự axit nucleic

	SEQ ID NO:							
Ký hiệu kháng thể	HCVR	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCVR	LCDR1	LCDR2	LCDR3
H1H11243N	1	3	5	7	9	11	13	15
H1H11878P	17	19	21	23	25	27	29	31
H1H11880P	33	35	37	39	41	43	45	47
H1H11888P2	49	51	53	55	57	59	61	63
H1H11892P2	65	67	69	71	57	59	61	63
H1H11893P2	73	75	77	79	57	59	61	63
H1H11894P2	81	83	85	87	57	59	61	63
H1H11895P2	89	91	93	95	57	59	61	63
H1H11896P2	97	99	101	103	57	59	61	63
H1H11897P2	105	107	109	111	113	115	117	119
H1H7968P	121	123	125	127	129	131	133	135
H1H7969P	137	139	141	143	145	147	149	151
H1H7970P	153	155	157	159	161	163	165	167
H1H7971P	169	171	173	175	177	179	181	183
H1H7972P	185	187	189	191	193	195	197	199
H1M7804N	201	203	205	207	209	211	213	215
H1M7814N	217	219	221	223	225	227	229	231
H1M7832N	233	235	237	239	241	243	245	247
H2M11162N	249	251	253	255	257	259	261	263
H2M11163N	265	267	269	271	273	275	277	279
H2M11164N	281	283	285	287	289	291	293	295

H2M7806N	297	299	301	303	305	307	309	311
H2M7807N	313	315	317	319	321	323	325	327
H2M7809N	329	331	333	335	337	339	341	343
H2M7810N	345	347	349	351	353	355	357	359
H2M7811N	361	363	365	367	369	371	373	375

Ví dụ 2: Kháng thể kháng-STEAP2 người liên kết chọn lọc với dòng tế bào biểu hiện STEAP2 thông qua FACS

Khả năng của kháng thể kháng-STEAP2 để liên kết chọn lọc với dòng tế bào biểu hiện nội sinh kháng nguyên biểu mô sáu vùng xuyên màng người của tuyến tiền liệt 2 (STEAP2) được xác định thông qua phân tích FACS.

Một cách vắn tắt, $1x10^5$tế bào được ủ với 10 µg/ml kháng thể kháng STEAP2, hoặc đối chứng phân lớp kháng thể trong thời gian 30 phút trên nước đá trong chất đệm pha loãng kháng thể. Sau một lần rửa bằng chất đệm pha loãng kháng thể, tế bào được ủ với 10 µg/ml kháng thể thứ cấp Fc kháng-người hoặc kháng chuột được liên hợp PE trong thời gian 30 phút trên nước đá. Sau một lần rửa nữa, mẫu được ủ với Cytofix (formaldehyt 1%) trong thời gian 20 phút. Sau một lần rửa cuối cùng, mẫu được lọc thông qua khối lọc 96 giếng Pall, chạy trên máy đếm tế bào Hypercyt® và phân tích trong ForeCyt™ (IntelliCyt, Albuquerque, NM). Cường độ huỳnh quang trung bình (MFI) được biểu diễn dưới dạng số lần thay đổi trên mức không được nhuộm màu (nền). Số lần trung bình trên nền ở các nồng độ kháng thể nằm trong khoảng 100 - 300 nM được xác định. Để xác định EC50 liên kết tế bào, nồng độ mAb nằm trong khoảng từ 300 nM đến 5pM và giá trị EC50 được xác định từ phương trình logistic bốn tham số trên đường cong đáp ứng 12 điểm (GraphPad Prism).

Bảng 3A và Bảng 3B: Tính chất liên kết FACS của kháng thể kháng-STEAP2 với các dòng tế bào biểu hiện STEAP2 và âm tính STEAP2.

Bảng 3A: Tính chất liên kết của kháng thể kháng-STEAP2 Fc người được chọn lọc

		Biểu hiện STEAP2		*Âm tính STEAP2*		
Dòng tế bào	HEK293	C4-2		FADU	SKBR3	Raji
Kháng thể	F.A.B *trung bình*	F.A.B *trung bình*	EC_{50} trung bình (nM)	F.A.B *trung bình*	F.A.B *trung bình*	F.A.B *trung bình*
H1H7809N	31	89	>50	21	37	3
H1H7810N	3	26	Không phát hiện	3	3	2
H1H7811N	5	65	>50	3	5	4
H1H7814N	2	96	4	2	2	2
H1H7972P	4	119	9	2	3	59
H1H11162N	10	104	1	3	3	2
H1H11163N	6	90	3	2	3	2
H1H11164N	10	117	2	3	2	2
H1H11243N	3	41	Không phát hiện	2	3	2
H1H11878P	5	27	>50	Không phát hiện	Không phát hiện	Không phát hiện
H1H11880P	7	6	5	Không phát hiện	Không phát hiện	Không phát hiện
H1H11888P2	9	6	3	Không phát hiện	Không phát hiện	Không phát hiện
H1H11892P2	3	4	Không phát hiện	Không phát hiện	Không phát hiện	Không phát hiện
H1H11893P2	3	9	21	Không phát hiện	Không phát hiện	Không phát hiện
H1H11894P2	4	7	Không phát hiện	Không phát hiện	Không phát hiện	Không phát hiện
H1H11895P2	4	6	16	Không phát hiện	Không phát hiện	Không phát hiện
H1H11896P2	7	6	21	Không phát hiện	Không phát hiện	Không phát hiện
H1H11897P2	16	29	>50	Không	Không	Không

				phát hiện	phát hiện	phát hiện
Đối chứng phân lớp hIgG1 –I	1	2	Không phát hiện	1	2	4
Đối chứng phân lớp hIgG1 –II	1,7 ± 0,5	2	Không phát hiện	3	2	Không phát hiện
PE kháng-người	1,1 ± 0,1	1	Không phát hiện	1	2	1
Không bắt màu	1 ± 0	1	Không phát hiện	1	1	Không phát hiện

F.A.B.: Số lần trên nền; ND: Không phát hiện

Bảng 3B: Tính chất liên kết của kháng thể được tạo ra bởi thể lai kháng-STEAP2

		Biểu hiện STEAP2		*Âm tính STEAP2*		
Dòng tế bào	HEK293	C4-2		FADU	SKBR3	Raji
Kháng thể	F.A.B *trung bình*	F.A.B *trung bình*	EC_{50} trung bình (nM)	F.A.B *trung bình*	F.A.B *trung bình*	F.A.B *trung bình*
H1M11243N	Không phát hiện	116	23	Không phát hiện	Không phát hiện	Không phát hiện
H1M11249N	Không phát hiện	11	Không phát hiện	Không phát hiện	Không phát hiện	Không phát hiện
H2M11160N	Không phát hiện	8	Không phát hiện	Không phát hiện	Không phát hiện	Không phát hiện
H2M11162N	Không phát hiện	365	4,9	Không phát hiện	Không phát hiện	Không phát hiện
H2M11163N	Không phát hiện	256	13	Không phát hiện	Không phát hiện	Không phát hiện
H2M11164N	Không phát hiện	360	3,7	Không phát hiện	Không phát hiện	Không phát hiện

H2M11166N	Không phát hiện	12	Không phát hiện	Không phát hiện	Không phát hiện	Không phát hiện
H2M11168N	Không phát hiện	9	Không phát hiện	Không phát hiện	Không phát hiện	Không phát hiện
H2M11245N	Không phát hiện	18	Không phát hiện	Không phát hiện	Không phát hiện	Không phát hiện
H2M11246N	Không phát hiện	11	Không phát hiện	Không phát hiện	Không phát hiện	Không phát hiện
H2M11247N	Không phát hiện	482	18	Không phát hiện	Không phát hiện	Không phát hiện
H2M11248N	Không phát hiện	50	>50	Không phát hiện	Không phát hiện	Không phát hiện
H3M11161N	Không phát hiện	5	Không phát hiện	Không phát hiện	Không phát hiện	Không phát hiện
H3M11165N	Không phát hiện	13	Không phát hiện	Không phát hiện	Không phát hiện	Không phát hiện
H3M11167N	Không phát hiện	14	Không phát hiện	Không phát hiện	Không phát hiện	Không phát hiện
H3M11244N	Không phát hiện	2	Không phát hiện	Không phát hiện	Không phát hiện	Không phát hiện
Đối chứng phân lớp mIgG1	Không phát hiện	2	Không phát hiện	Không phát hiện	Không phát hiện	Không phát hiện
Đối chứng phân lớp mIgG2	Không phát hiện	3	Không phát hiện	Không phát hiện	Không phát hiện	Không phát hiện
Đối chứng phân lớp mIgG3	Không phát hiện	4	Không phát hiện	Không phát hiện	Không phát hiện	Không phát hiện
PE kháng-người	1,1 ± 0,1	1	Không phát hiện	1	2	1

Không bắt màu	1 ± 0	1	Không phát hiện	1	1	Không phát hiện

F.A.B.: Số lần trên nền; ND: Không phát hiện

Như kết quả trong Bảng 3A và Bảng 3B đã chứng minh, một vài kháng thể kháng-STEAP2 liên kết đặc hiệu với dòng tế bào ung thư tuyến tiền liệt biểu hiện STEAP2 cao C4-2 ở mức lớn hơn 50 lần trên nền, với EC50 nM thấp, thông qua FACS. Một số kháng thể kháng-STEAP2 cũng liên kết yếu với tế bào HEK293. Sự liên kết không đáng kể được quan sát thấy đối với hầu hết kháng thể kháng-STEAP2 trên tế bào FADU, SK-BR-3, và Raji âm tính STEAP2. Ví dụ này chứng minh khả năng của một vài kháng thể kháng-STEAP2 theo sáng chế để liên kết đặc hiệu và chọn lọc với dòng tế bào biểu hiện STEAP2 cao.

Ví dụ 3: Kháng thể kháng-STEAP2 người thể hiện sự nội tại hóa hiệu quả và độ đặc hiệu đối với STEAP2 người

Khả năng của kháng thể kháng-STEAP2 theo sáng chế để liên kết chọn lọc với dòng tế bào biểu hiện STEAP2 đã được mô tả (xem Ví dụ 2 – liên kết FACS). Tiếp theo, tính chất nội tại hóa của kháng thể kháng-STEAP2 theo sáng chế cũng được đánh giá.

Một cách vắn tắt, 20.000 tế bào C4-2 được cấy trong đĩa 96 giếng phủ PDL. Ngày tiếp theo, tế bào được ủ với kháng thể kháng-STEAP2 người (10 µg/ml) trong thời gian 30 phút trên nước đá sau đó là hai lần rửa bằng PBS. Sau đó tế bào được ủ với kháng thể thứ cấp Fab kháng-hFc đã liên hợp alexa488 trong thời gian 30 phút trên nước đá, sau đó là hai lần rửa bằng PBS nữa. Kháng thể được để cho nội tại hóa trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 37°C trong chất đệm nội tại hóa (PBS + FBS 2%) hoặc được duy trì ở nhiệt độ 4°C. Tế bào được cố định trong formaldehyt 4%, nhân được nhuộm màu bằng DRAQ5 (Cell signaling), và hình ảnh thu được trên ImageXpress micro XL (Molecular Devices).

Đánh giá trực quan định tính của tổng cường độ liên kết và cường độ của kháng thể mà đã nội tại hóa vào túi được thực hiện và tính điểm theo tiêu chuẩn sau đây: - (không nội tại hóa hoặc liên kết), + (nội tại hóa hoặc liên kết yếu), ++ (nội tại hóa hoặc liên kết trung bình) và +++ (nội tại hóa hoặc liên kết mạnh).

Như kết quả trong Bảng 4 chứng minh, một vài kháng thể thể hiện khả năng nội tại hóa mạnh trên dòng tế bào C4-2. Nhìn chung, nội tại hóa mạnh tương quan với mức cao nhất của tổng cường độ liên kết.

Sau đó kháng thể STEAP2 được chọn lọc được thử nghiệm về sự liên kết với các thành viên họ STEAP người (h) khác (STEAP1, STEAP3, và STEAP4). Để đánh giá kháng thể kháng STEAP2 độ đặc hiệu, cấu trúc plasmit biểu hiện hSTEAP1, hSTEAP2, hSTEAP3 hoặc hSTEAP4 dung hợp với Protein Huỳnh Quang Xanh (GFP) được đưa tạm thời vào tế bào HEK293 thông qua phương pháp dựa trên lipofectamine 2000. Sau 48 giờ, tế bào đã được chuyển nhiễm tạm thời được nhuộm màu bằng kháng thể kháng STEAP2 và được chụp ảnh như được mô tả ở trên cho thử nghiệm nội tại hóa. Các giếng với tế bào dương tính GFP mà liên kết kháng thể kháng STEAP2 được tính điểm là dương (+) và các giếng mà không liên kết kháng thể kháng STEAP2 được tính điểm là âm (-). Tất cả các kháng thể được thử nghiệm liên kết tế bào dương tính hSTEAP2-GFP nhưng không liên kết STEAP1-GFP, STEAP3-GFP, hoặc tế bào dương tính STEAP4-GFP, xác nhận tính đặc hiệu của liên kết với STEAP2 người. Kết quả được tóm tắt trong Bảng 5.

Tóm lại, một vài kháng thể kháng-STEAP2 theo sáng chế đã chứng minh khả năng nội tại hóa hiệu quả và là chất liên kết đặc hiệu với STEAP2 người.

Bảng 4. Đánh giá định tính của sự nội tại hóa và tính chất liên kết tổng thể của kháng thể kháng-STEAP2 trên dòng tế bào C4-2 biểu hiện STEAP2 cao

	Sự nội tại hóa (37°C, 1giờ)	Liên kết tổng thể (4°C)
Kháng thể	Điểm định tính	Điểm định tính
H1H7814N	+	+

H1H11162N	+++	+++
H1H11163N	++	++
H1H11164N	+++	+++
H1H11878P	+	+
H1H11880P	+	+
H1H11888P2	+	+
H1H11892P2	+/-	+/-
H1H11893P2	+/-	+/-
H1H11894P2	+/-	+
H1H11895P2	+	+
H1H11896P2	+	+
H1H11897P2	-	-
H1H7972P	+	+
H1M11243N	+	+
H2M11162N	+++	+++
H2M11163N	++	++
H2M11164N	+++	+++
H2M11247N	+++	+++
Đối chứng phân lớp hIgG1 (Ab đối với kháng nguyên không liên quan)	-	-

Bảng 5. Độ đặc hiệu của kháng thể kháng-STEAP2: Đánh giá sự liên kết với hSTEAP1, hSTEAP2, hSTEAP3 hoặc hSTEAP4 dung hợp với GFP

	Tế bào HEK293 chuyển nhiễm bằng plasmit dung hợp STEAP/GFP			
Kháng thể	hSTEAP1	hSTEAP2	hSTEAP3	hSTEAP4
H2M7807	-	+	-	-
H2M7810	-	+	-	-
H2M7811	-	+	-	-
H1M7814	-	+	-	-
H1H7972	-	+	-	-

Ví dụ 4: Tạo ra kháng thể đặc hiệu kép mà liên kết STEAP2 và CD3

Sáng chế đề xuất phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép mà liên kết CD3 và STEAP2; phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép này còn được đề cập đến trong bản mô tả này dưới dạng "phân tử đặc hiệu kép kháng-STEAP2/kháng-CD3

hoặc kháng-STEAP2xCD3". Phần kháng-STEAP2 của phân tử đặc hiệu kép kháng-STEAP2/kháng-CD3 hữu dụng để nhắm đích tế bào khối u mà biểu hiện kháng nguyên biểu mô sáu vùng xuyên màng của tuyến tiền liệt 2 (STEAP2) (STEAP2), và phần kháng-CD3 của phân tử đặc hiệu kép hữu dụng để hoạt hóa tế bào T. Việc liên kết đồng thời của STEAP2 trên tế bào khối u và CD3 trên tế bào T làm thuận lợi cho việc giết chết có định hướng (dung giải tế bào) của tế bào khối u được nhắm đích bằng tế bào T đã được hoạt hóa.

Kháng thể đặc hiệu kép có chứa miền liên kết đặc hiệu kháng-STEAP2 và miền liên kết đặc hiệu kháng-CD3 được tạo cấu trúc tái tổ hợp bằng phương pháp tách dòng phân tử tiêu chuẩn và được biểu hiện ở tế bào CHO, trong đó mỗi miền liên kết kháng nguyên kháng-STEAP2 và miền liên kết kháng nguyên kháng-CD3 có chứa các HCVR riêng biệt, khác nhau bắt cặp với LCVR chung. Trong kháng thể đặc hiệu kép được lấy ví dụ, phân tử được tạo cấu trúc bằng cách sử dụng chuỗi nặng từ kháng thể kháng-CD3, chuỗi nặng từ kháng thể kháng-STEAP2 và chuỗi nhẹ chung từ kháng thể kháng-STEAP2, và được biểu hiện ở tế bào CHO. Trong một số trường hợp, kháng thể đặc hiệu kép có thể được tạo cấu trúc bằng cách sử dụng chuỗi nặng từ kháng thể kháng-CD3, chuỗi nặng từ kháng thể kháng-STEAP2 và chuỗi nhẹ từ kháng thể kháng-CD3 hoặc chuỗi nhẹ kháng thể đã biết là pha tạp hoặc bắt cặp hiệu quả với nhiều loại nhánh chuỗi nặng, chẳng hạn như Vκ1-39JK5 hoặc Vκ3-20JK1.

Kháng thể đặc hiệu kép được mô tả trong các ví dụ sau đây gồm có nhánh liên kết kháng-CD3 có ái lực liên kết thay đổi đối với protein hCD3ε/δ dạng heterođime hòa tan ở người (như được mô tả trong Ví dụ 12 trong bản mô tả này); và STEAP2 người (xem các Ví dụ 1-2 ở trên). Kháng thể đặc hiệu kép được lấy ví dụ được sản xuất có miền Fc IgG4 được cải biến (khảm) như nêu trong Công bố đơn sáng chế Mỹ số US20140243504A1, công bố ngày 28 tháng 8 năm 2014.

Tóm tắt về các phần cấu thành của các miền liên kết kháng nguyên của các kháng thể đặc hiệu kép kháng-STEAP2xCD3 khác nhau được tạo cấu trúc được nêu trong Bảng 6.

Bảng 6: Tạo cấu trúc kháng thể đặc hiệu kép STEAP2xCD3

Định danh kháng thể đặc hiệu kép	Kháng-STEAP2 Miền liên kết kháng nguyên *Vùng biến đổi chuỗi nặng*	Kháng-CD3 Miền liên kết kháng nguyên *Vùng biến đổi chuỗi nặng*	Vùng biến đổi chuỗi nhẹ chung
BSSTEAP2/CD3-001	H2M11162N (SEQ ID NO:250)	CD3-VH-G (SEQ ID NO: 1730)	H2M11162N (SEQ ID NO:258)
BSSTEAP2/CD3-002		CD3-VH-G5 (SEQ ID NO: 1762)	
BSSTEAP2/CD3-003		CD3-VH-G20 (SEQ ID NO:1866)	
BSSTEAP2/CD3-004	H1H7814N (SEQ ID NO:218)	H1H7251P (SEQ ID NO:1570)	H1H7814N (SEQ ID NO:226)
BSSTEAP2/CD3-005	H1H11162 (SEQ ID NO:250)	H1H7208P (SEQ ID NO:1490)	H1H11162 (SEQ ID NO:258)
BSSTEAP2/CD3-006		CD3-VH-P (SEQ ID NO:1882)	
BSSTEAP2/CD3-007		H1H7195P (SEQ ID NO:1450)	
BSSTEAP2/CD3-008	H1H11163 (SEQ ID NO:266)	H1H7208P (SEQ ID NO:1490)	H1H11163 (SEQ ID NO:274)
BSSTEAP2/CD3-009	H1H11164 (SEQ ID NO:282)	H1H7208P (SEQ ID NO:1490)	H1H11164 (SEQ ID NO:290)
BSSTEAP2/CD3-010	H1H7809N (SEQ ID NO:330)	H1H7198P (SEQ ID NO:1466)	H1H7809N (SEQ ID NO:339)
BSSTEAP2/CD3-011		H1H7203P (SEQ ID NO:1474)	

Các chuỗi nhẹ được liệt kê trong Bảng 6 là chung cho cả nhánh nhắm đích CD3 và STEAP2 của kháng thể đặc hiệu kép. Bảng 1 và Bảng 2 nêu các định danh trình tự axit amin và axit nucleic, lần lượt, đối với các vùng biến đổi chuỗi nặng khác nhau, và CDR tương ứng của chúng, của các nhánh kháng-STEAP2 (*tức là* HCVR và LCVR có nguồn gốc từ H2M11162N) để tạo cấu trúc kháng thể đặc hiệu kép của Ví dụ này. Bảng 15 và Bảng 16 lần lượt nêu các định danh trình tự axit amin và axit nucleic, đối với các vùng biến đổi chuỗi nặng khác nhau, và CDR tương ứng của chúng, của các nhánh kháng-CD3 của kháng thể đặc hiệu kép của Ví dụ này.

Ví dụ 5: Kháng thể đặc hiệu kép kháng-STEAP2/kháng-CD3 thể hiện hiệu quả kháng-khối u hiệu nghiệm in vivo

Để xác định hiệu quả của kháng thể đặc hiệu kép kháng-STEAP2/kháng-CD3 ví dụ *in vivo*, các nghiên cứu được thực hiện ở chuột suy giảm miễn dịch mang mảnh ghép khác loài ung thư tuyến tiền liệt.

Hiệu quả của kháng thể đặc hiệu kép kháng-STEAP2/kháng-CD3 ở mô hình mảnh ghép khác loài khối u ở người

Để đánh giá hiệu quả in vivo của kháng-STEAP2/kháng-CD3 đặc hiệu kép ở các nghiên cứu mảnh ghép khác loài khối u ở người, chuột NOD *scid* gamma (NSG) (Jackson Laboratories, Bar Harbor, Maine) được cấy cùng với tế bào đơn nhân máu ngoại vi người (PBMC; ReachBio LLC., Seattle, WA) cùng với tế bào C4-2 ung thư tuyến tiền liệt người (MD Anderson Cancer Center, Houston TX) mà biểu hiện nội sinh STEAP2.

Một cách vắn tắt, $5{,}0x10^6$ tế bào C4-2 được đồng cấy dưới da (s.c.) với $1{,}25x10^6$ PBMC người trong hỗn hợp 50:50 của chất nền matrigel (BD Biosciences, San Jose, CA) vào sườn phải của chuột NSG đực. Chuột được điều trị trong màng bụng (i.p.) vào ngày cấy (mô hình điều trị tức thời) bằng kháng-STEAP2/kháng-

CD3 đặc hiệu kép BSSTEAP2/CD3-001, BSSTEAP2/CD3-002 hoặc BSSTEAP2/CD3-003, hoặc đối chứng phân lớp, ở liều lượng bằng 0,1 hoặc 0,01 mg/kg (N=5 con chuột/nhóm).

Kích thước khối u được đo 2x/tuần bằng cách sử dụng thước kẹp và thể tích khối u được tính dưới dạng Thể tích = (chiều dài x chiều rộng^2) /2. Dữ liệu được thể hiện dưới dạng kích thước khối u (mm^3) ở thời điểm kết thúc nghiên cứu, 46d sau khi cấy khối u (Bảng 7).

Bảng 7: Hiệu quả của kháng thể đặc hiệu kép kháng-STEAP2/kháng-CD3 trong mô hình mảnh ghép khác loài suy giảm miễn dịch: Dùng liều lượng tức thời

Mô hình khối u / chủng chuột	Định danh kháng thể đặc hiệu kép	Liều lượng (mg/kg)	N	Kích thước khối u (mm^3) 46 d sau khi cấy khối u (± SD trung bình)
C4-2 / *NSG*	BSSTEAP2/CD3-001	0,1	5	18,0 ± 14,0
		0,01	5	23,0 ± 220
	BSSTEAP2/CD3-002	0,1	5	15,0 ± 12,0
		0,01	5	17,0 ± 8,0
	BSSTEAP2/CD3-003	0,1	5	19,0 ± 12,0
		0,01	5	25,0 ± 21,0
	Đặc hiệu kép đối chứng	0,1	5	1020,0 ± 922,0

Như kết quả trong Bảng 7 cho thấy, BSSTEAP2/CD3-001, BSSTEAP2/CD3-002 và BSSTEAP2/CD3-003 kìm hãm đáng kể sự phát triển khối u so với đối chứng phân lớp khi kích thước khối u được đo ở thời điểm kết thúc nghiên cứu. Quan trọng là, kháng thể đặc hiệu kép kháng-STEAP2/kháng-CD3 có hiệu quả trong việc ức chế sự phát triển khối u C4-2 ngay cả ở liều lượng thấp nhất bằng 0,1 mg/kg.

Ví dụ 6: Điều chế và xác định đặc điểm thể liên hợp

Tất cả các kháng thể đơn dòng được biểu hiện ở tế bào CHO và được tinh chế bằng Protein A. Đối chứng phân lớp cũng được điều chế theo cách tương tự. Đối chứng phân lớp kháng thể không liên kết có nguồn gốc từ kháng nguyên miễn dịch không liên quan đến ung thư.

Kháng thể (10 mg/ml) trong 50 mM HEPES, 150 mM NaCl, độ pH 7,5, được xử lý bằng 1 mM đithiothreitol ở nhiệt độ 37 °C trong thời gian 30 phút. Sau khi lọc gel (G-25, độ pH 4,5 natri axetat), dẫn xuất trọng tải cầu nối maleimiđo Hợp chất 7 (1,2 đương lượng/nhóm SH) trong DMSO (10 mg/ml) được bổ sung vào kháng thể đã được khử và hỗn hợp được điều chỉnh về độ pH 7,0 bằng 1 M HEPES (độ pH 7,4). Hợp chất 7, và phương pháp tạo ra hợp chất này, được mô tả trong Công bố PCT số WO2014/145090, công bố ngày 18 tháng 9 năm 2014, mà được kết hợp toàn bộ trong bản mô tả này để tham khảo. Sau 1 giờ phản ứng được dập tắt bằng N-etyl maleimit dư. Thể tiếp hợp được tinh chế bằng sắc ký loại trừ kích thước và lọc tiệt trùng. Nồng độ protein và trọng tải cầu nối được xác định bằng phân tích phổ UV. HPLC loại trừ kích thước cho thấy rằng tất cả các thể tiếp hợp được sử dụng là >95% dạng monome, và RP-HPLC cho thấy rằng có <0,5% trọng tải cầu nối không được tiếp hợp. Hiệu suất được báo cáo trong Bảng 8 dựa trên việc xác định độ chuẩn protein. Tất cả các kháng thể đã được tiếp hợp đuộc phân tích bằng UV đối với giá trị tải trọng tải cầu nối theo Hamblett et al, Cancer Res 2004 10 7063. Kết quả được tóm tắt trong Bảng 8.

Thể tiếp hợp có chứa Hợp chất 60 có thể được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự. Hợp chất 60, và phương pháp tạo ra hợp chất này, được mô tả trong Công bố PCT số WO2016/160615 (Ví dụ 20), công bố ngày 6 tháng 10 năm 2016, mà được kết hợp toàn bộ trong bản mô tả này để tham khảo. Hợp chất **60** là *Maytansin-N-metyl-L-alanin-(3-methoxy-4-amino)benzamiđo-Cit-Val-Cap-Mal.*

Bảng 8: Tóm tắt các tham số trọng tải (thuốc gây độc hóa học) và thể liên hợp thuốc kháng thể

Hợp chất	ε252 nm (cm^{-1} M^{-1})	ε280 nm (cm^{-1} M^{-1})
7 *[Maytansin-3-N-metyl-L-(S)-alanin-propanamiđyl-3-N-metyl-N-[4-(amino-xitrulin-valin-hexanamit-6-maleimiđy/)benzyl]carbamat]*	50600	8100
Kháng thể	ε252 nm (cm^{-1} M^{-1})	ε280 nm (cm^{-1} M^{-1})
H1H7814N	110440	212400
Đối chứng isotyp	75113	218360
Thể liên hợp kháng thể	Trọng tải:kháng thể (UV)	Hiệu suất %
H1H7814N-7	2,7	48
Đối chứng phân lớp-7	3,0	48

Ví dụ 7: Thể liên hợp thuốc kháng thể kháng-STEAP2 (ADC) là chất ức chế hiệu nghiệm của sự phát triển khối u trong mô hình mảnh ghép khác loài ung thư tuyến tiền liệt dương tính STEAP2 in vivo

A. Để xác định hiệu quả in vivo của kháng thể kháng-STEAP2 được liên hợp với Hợp chất 7, các nghiên cứu được thực hiện ở chuột suy giảm miễn dịch mang mảnh ghép khác loài ung thư tuyến tiền liệt dương tính STEAP2.

Đối với các nghiên cứu này, con chuột SCID đực (Taconic, Hudson NY) được cấy bằng tế bào C4-2 biểu hiện nội sinh STEAP2. Ngay khi khối u đạt đến thể tích trung bình bằng 200-250 mm^3 (~Ngày 13-17), các con chuột được phân ngẫu nhiên vào nhóm điều trị, và được dùng liều lượng với kháng thể liên hợp kháng-STEAP2, kháng thể liên hợp không liên kết hoặc tá dược lỏng. Trong các nghiên cứu in vivo này, kháng thể được dùng liều lượng một lần và sau đó khối u được theo dõi đến khi đạt được kích thước khối u trung bình bằng xấp xỉ 1500-2000 mm^3 trong

đoàn hệ được dùng liều lượng với một mình tá dược lỏng (~40 – 50 ngày). Nhóm điều trị cho thấy hiệu quả được duy trì trong khoảng thời gian lâu hơn (80 – 110 ngày).

Trong nghiên cứu ban đầu, kháng thể kháng-STEAP2 ví dụ được liên hợp với Hợp chất 7 được đánh giá về hiệu quả trong việc làm giảm thể tích khối u C4-2. Các con chuột tiếp nhận liều lượng đơn lẻ của các ADC kháng-STEAP2 và đối chứng ở 10, 20 hoặc 40 mg/kg vào ngày 13 sau khi cấy. 1, H1H7841N-7 (DAR 2,92) ức chế hữu hiệu sự phát triển khối u ở tất cả các liều lượng được thử nghiệm. Ở liều lượng cao nhất (40 mg/kg), H1H784N-7 làm giảm hiệu quả kích thước khối u, mặc dù kháng thể đối chứng không liên kết (40 mg/kg) cũng thể hiện tác dụng lên thể tích khối u. Trong tất cả các liều lượng được nghiên cứu, H1H784N-7 làm giảm kích thước khối u hiệu nghiệm hơn so với kháng thể liên hợp đối chứng.

Trong nghiên cứu thứ hai, ADC kháng-STEAP2 được dùng ở 5 và 20 mg/kg và kháng thể đối chứng ở 20 mg/kg vào ngày 14 sau khi cấy. Như tóm tắt trên Fig.2, H1H7841N-7 (DAR 2,92) ức chế hữu hiệu sự phát triển khối u ở liều lượng 20 mg/kg như trong thí nghiệm trước, nhưng thể hiện hiệu quả giảm ở liều lượng 5 mg/kg. Kháng thể đối chứng ở liều lượng 20 mg/kg thể hiện không có sự khác biệt với đối chứng tá dược lỏng.

Trong nghiên cứu khác, H1H7841N-7 (DAR 2,7) và kháng thể đối chứng được dùng liều lượng ở µg/kg đương lượng thuốc dựa trên tỉ lệ thuốc:kháng thể ("DAR") ADC. Liều lượng là 150 µg/kg được dùng vào ngày 17 sau khi cấy (Fig.3). H1H7841N-7 ức chế hữu hiệu sự phát triển khối u ở liều lượng 150 µg/kg cho thấy sự thoái triển khối u lên đến 42 ngày sau khi cấy và 25 ngày sau khi tiêm. Vào thời điểm này, sự phát triển khối u bắt đầu hồi phục lại. Sự phát triển khối u với kháng thể đối chứng ở liều lượng này không khác biệt với đối chứng tá dược lỏng.

Trong các nghiên cứu tương tự, con chuột SCID đực (Taconic, Hudson NY) được cấy bằng tế bào C4-2 biểu hiện nội sinh STEAP2. Kháng thể kháng-STEAP2

(H1H7814N) ví dụ được liên hợp với Hợp chất 60 được đánh giá về hiệu quả trong sự thoái triển khối u C4-2. Các con chuột tiếp nhận liều lượng đơn lẻ của ADC kháng-STEAP2, ADC đối chứng phân lớp (liên kết với kháng nguyên không liên quan), hoặc tá dược lỏng (PBS) ở 2,5 mg/kg vào ngày 29 sau khi cấy. Thể tích khối u và khối lượng cơ thể được ghi nhận vào ngày 0 (ngày tiêm), và vào ngày 4, 6, 8, 12, 14, và ngày 20 sau khi tiêm. Như tóm tắt trên Fig.4, H1H7814N-60 (DAR 3,6) ức chế hữu hiệu sự phát triển khối u ở liều lượng được thử nghiệm, cho thấy sự thoái triển khối u lên đến 20 ngày sau khi tiêm (49 ngày sau khi cấy). Tỷ lệ phần trăm thay đổi ở khối lượng cơ thể đối với ADC thử nghiệm không lớn hơn -2,01% đến ngày 14 (sau khi tiêm H1H7814N-60) so với chuột được điều trị bằng Ab-ADC đối chứng mà tỷ lệ phần trăm thay đổi khối lượng cơ thể đối với nó được quan sát thấy là từ -4,02% đến -11,55% đến ngày 14.

Ví dụ 8: Tạo ra kháng thể kháng-CD3

Kháng thể kháng-CD3 thu được bằng cách gây miễn dịch chuột được thiết kế có chứa ADN mã hóa cho các vùng biến đổi chuỗi nhẹ kappa và chuỗi nặng globulin miễn dịch ở người với tế bào biểu hiện CD3 hoặc với ADN mã hóa cho CD3. Sự đáp ứng miễn dịch kháng thể được giám sát bằng thử nghiệm miễn dịch đặc hiệu CD3. Khi đạt được đáp ứng miễn dịch mong muốn, các tế bào lá lách được thu và được dung hợp với các tế bào u tủy chuột để bảo tồn khả năng sống của chúng và tạo thành các dòng tế bào lai. Các dòng tế bào lai này được sàng lọc và được chọn lọc để xác định các dòng tế bào sản xuất kháng thể đặc hiệu CD3. Bằng cách sử dụng kỹ thuật này thu được một vài kháng thể khảm kháng-CD3 (*tức là*, kháng thể sở hữu các miền biến đổi của người và các miền không đổi của chuột). Ngoài ra, một vài kháng thể kháng-CD3 ở người đầy đủ được phân lập trực tiếp từ tế bào B dương tính kháng nguyên không dung hợp với tế bào u tủy, như được mô tả trong US 2007/0280945A1.

Các tính chất sinh học nhất định của kháng thể kháng-CD3 ví dụ được tạo ra theo các phương pháp của Ví dụ này được mô tả chi tiết trong các Ví dụ trong bản mô tả này.

Ví dụ 9: Các trình tự axit amin và axit nucleic của vùng biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ

Bảng 9 đưa ra các định danh trình tự axit amin của các vùng biến đổi và CDR chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của kháng thể kháng-CD3 được chọn lọc theo sáng chế. Các định danh trình tự axit nucleic tương ứng được nêu trong Bảng 10. Phương pháp tạo ra kháng thể kháng-CD3 bộc lộ trong bản mô tả này cũng có thể được tìm thấy trong công bố Mỹ 2014/0088295 công bố ngày 27 tháng 3 năm 2014.

Bảng 9: Các định danh trình tự axit amin

	SEQ ID NO:							
Ký hiệu kháng thể	HCVR	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCVR	LCDR11	LCDR2	LCDR3
H1H2712N	*402*	*404*	*406*	*408*	*410*	*412*	*414*	*416*
H1M2692N	*418*	*420*	*422*	*424*	*426*	*428*	*430*	*432*
H1M3542N	*434*	*436*	*438*	*440*	*442*	*444*	*446*	*448*
H1M3544N	*450*	*452*	*454*	*456*	*458*	*460*	*462*	*464*
H1M3549N	*466*	*468*	*470*	*472*	*474*	*476*	*478*	*480*
H1M3613N	*482*	*484*	*486*	*488*	*490*	*492*	*494*	*496*
H2M2689N	*498*	*500*	*502*	*504*	*506*	*508*	*510*	*512*
H2M2690N	*514*	*516*	*518*	*520*	*522*	*524*	*526*	*528*
H2M2691N	*530*	*532*	*534*	*536*	*538*	*540*	*542*	*544*
H2M2704N	*546*	*548*	*550*	*552*	*554*	*556*	*558*	*560*
H2M2705N	*562*	*564*	*566*	*568*	*570*	*572*	*574*	*576*
H2M2706N	*578*	*580*	*582*	*584*	*586*	*588*	*590*	*592*
H2M2707N	*594*	*596*	*598*	*600*	*602*	*604*	*606*	*608*
H2M2708N	*610*	*612*	*614*	*616*	*618*	*620*	*622*	*624*
H2M2709N	*626*	*628*	*630*	*632*	*634*	*636*	*638*	*640*
H2M2710N	*642*	*644*	*646*	*648*	*650*	*652*	*654*	*656*
H2M2711N	*658*	*660*	*662*	*664*	*666*	*668*	*670*	*672*
H2M2774N	*674*	*676*	*678*	*680*	*682*	*684*	*686*	*688*
H2M2775N	*690*	*692*	*694*	*696*	*698*	*700*	*702*	*704*
H2M2776N	*706*	*708*	*710*	*712*	*714*	*716*	*718*	*720*
H2M2777N	*722*	*724*	*726*	*728*	*730*	*732*	*734*	*736*
H2M2778N	*738*	*740*	*742*	*744*	*746*	*748*	*750*	*752*

H2M2779N	754	756	758	760	762	764	766	768
H2M2789N	770	772	774	776	778	780	782	784
H2M2862N	786	788	790	792	794	796	798	800
H2M2885N	802	804	806	808	810	812	814	816
H2M2886N	818	820	822	824	826	828	830	832
H2M3540N	834	836	838	840	842	844	846	848
H2M3541N	850	852	854	856	858	860	862	864
H2M3543N	866	868	870	872	874	876	878	880
H2M3547N	882	884	886	888	890	892	894	896
H2M3548N	898	900	902	904	906	908	910	912
H2M3563N	914	916	918	920	922	924	926	928
H1H5751P	930	932	934	936	938	940	942	944
H1H5752P	946	948	950	952	954	956	958	960
H1H5753B	962	964	966	968	970	972	974	976
H1H5754B	978	980	982	984	986	988	990	992
H1H5755B	994	996	998	1000	1002	1004	1006	1008
H1H5756B	1010	1012	1014	1016	1018	1020	1022	1024
H1H5757B	1026	1028	1030	1032	1034	1036	1038	1040
H1H5758B	1042	1044	1046	1048	1050	1052	1054	1056
H1H5761P	1058	1060	1062	1064	1066	1068	1070	1072
H1H5763P	1074	1076	1078	1080	1082	1084	1086	1088
H1H5764P	1090	1092	1094	1096	1098	1100	1102	1104
H1H5769P	1106	1108	1110	1112	1114	1116	1118	1120
H1H5771P	1122	1124	1126	1128	1130	1132	1134	1136
H1H5772P	1138	1140	1142	1144	1146	1148	1150	1152
H1H5777P	1154	1156	1158	1160	1162	1164	1166	1168
H1H5778P	1170	1172	1174	1176	1178	1180	1182	1184
H1H5780P	1186	1188	1190	1192	1194	1196	1198	1200
H1H5781P	1202	1204	1206	1208	1210	1212	1214	1216
H1H5782P	1218	1220	1222	1224	1226	1228	1230	1232
H1H5785B	1234	1236	1238	1240	1242	1244	1246	1248
H1H5786B	1250	1252	1254	1256	1258	1260	1262	1264
H1H5788P	1266	1268	1270	1272	1274	1276	1278	1280
H1H5790B	1282	1284	1286	1288	1290	1292	1294	1296
H1H5791B	1298	1300	1302	1304	1306	1308	1310	1312
H1H5792B	1314	1316	1318	1320	1322	1324	1326	1328
H1H5793B	1330	1332	1334	1336	1338	1340	1342	1344
H1H5795B	1346	1348	1350	1352	1354	1356	1358	1360
H1H5796B	1362	1364	1366	1368	1370	1372	1374	1376
H1H5797B	1378	1380	1382	1384	1386	1388	1390	1392
H1H5798B	1394	1396	1398	1400	1402	1404	1406	1408
H1H5799P	1410	1412	1414	1416	1418	1420	1422	1424
H1H5801B	1426	1428	1430	1432	1434	1436	1438	1440
H1H7194B	1442	1444	1446	1448	1634	1636	1638	1640

H1H7195B	*1450*	*1452*	*1454*	*1456*	*1634*	*1636*	*1638*	*1640*
H1H7196B	*1458*	*1460*	*1462*	*1464*	*1634*	*1636*	*1638*	*1640*
H1H7198B	*1466*	*1468*	*1470*	*1472*	*1634*	*1636*	*1638*	*1640*
H1H7203B	*1474*	*1476*	*1478*	*1480*	*1634*	*1636*	*1638*	*1640*
H1H7204B	*1482*	*1484*	*1486*	*1488*	*1634*	*1636*	*1638*	*1640*
H1H7208B	*1490*	*1492*	*1494*	*1496*	*1634*	*1636*	*1638*	*1640*
H1H7211B	*1498*	*1500*	*1502*	*1504*	*1634*	*1636*	*1638*	*1640*
H1H7221B	*1506*	*1508*	*1510*	*1512*	*1634*	*1636*	*1638*	*1640*
H1H7223B	*1514*	*1516*	*1518*	*1520*	*1634*	*1636*	*1638*	*1640*
H1H7226B	*1522*	*1524*	*1526*	*1528*	*1634*	*1636*	*1638*	*1640*
H1H7232B	*1530*	*1532*	*1534*	*1536*	*1634*	*1636*	*1638*	*1640*
H1H7233B	*1538*	*1540*	*1542*	*1544*	*1634*	*1636*	*1638*	*1640*
H1H7241B	*1546*	*1548*	*1550*	*1552*	*1634*	*1636*	*1638*	*1640*
H1H7242B	*1554*	*1556*	*1558*	*1560*	*1634*	*1636*	*1638*	*1640*
H1H7250B	*1562*	*1564*	*1566*	*1568*	*1634*	*1636*	*1638*	*1640*
H1H7251B	*1570*	*1572*	*1574*	*1576*	*1634*	*1636*	*1638*	*1640*
H1H7254B	*1578*	*1580*	*1582*	*1584*	*1634*	*1636*	*1638*	*1640*
H1H7258B	*1586*	*1588*	*1590*	*1592*	*1634*	*1636*	*1638*	*1640*
H1H7269B	*1594*	*1596*	*1598*	*1600*	*1634*	*1636*	*1638*	*1640*
H1H7279B	*1602*	*1604*	*1606*	*1608*	*1634*	*1636*	*1638*	*1640*
H1xH7221G	*1610*	*1612*	*1614*	*1616*	*1634*	*1636*	*1638*	*1640*
H1xH7221G3	*1618*	*1620*	*1622*	*1624*	*1634*	*1636*	*1638*	*1640*
H1xH7221G5	*1626*	*1628*	*1630*	*1632*	*1634*	*1636*	*1638*	*1640*

Bảng 10: Các định danh trình tự axit nucleic

	SEQ ID NO:							
Ký hiệu kháng thể	HCVR	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCVR	LCDR1	LCDR2	LCDR3
H1H2712N	*401*	*403*	*405*	*407*	*409*	*411*	*413*	*415*
H1M2692N	*417*	*419*	*421*	*423*	*425*	*427*	*429*	*431*
H1M3542N	*433*	*435*	*437*	*439*	*441*	*443*	*445*	*447*
H1M3544N	*449*	*451*	*453*	*455*	*457*	*459*	*461*	*463*
H1M3549N	*465*	*467*	*469*	*471*	*473*	*475*	*477*	*479*
H1M3613N	*481*	*483*	*485*	*487*	*489*	*491*	*493*	*495*
H2M2689N	*497*	*499*	*501*	*503*	*505*	*507*	*509*	*511*
H2M2690N	*513*	*515*	*517*	*519*	*521*	*523*	*525*	*527*
H2M2691N	*529*	*531*	*533*	*535*	*537*	*539*	*541*	*543*
H2M2704N	*545*	*547*	*549*	*551*	*553*	*555*	*557*	*559*
H2M2705N	*561*	*563*	*565*	*567*	*569*	*571*	*573*	*575*
H2M2706N	*577*	*579*	*581*	*583*	*585*	*587*	*589*	*591*
H2M2707N	*593*	*595*	*597*	*599*	*601*	*603*	*605*	*607*
H2M2708N	*609*	*611*	*613*	*615*	*617*	*619*	*621*	*623*
H2M2709N	*625*	*627*	*629*	*631*	*633*	*635*	*637*	*639*
H2M2710N	*641*	*643*	*645*	*647*	*649*	*651*	*653*	*655*
H2M2711N	*657*	*659*	*661*	*663*	*665*	*667*	*669*	*671*
H2M2774N	*673*	*675*	*677*	*679*	*681*	*683*	*685*	*687*

H2M2775N	*689*	*691*	*693*	*695*	*697*	*699*	*701*	*703*
H2M2776N	*705*	*707*	*709*	*711*	*713*	*715*	*717*	*719*
H2M2777N	*721*	*723*	*725*	*727*	*729*	*731*	*733*	*735*
H2M2778N	*737*	*739*	*741*	*743*	*745*	*747*	*749*	*751*
H2M2779N	*753*	*755*	*757*	*759*	*761*	*763*	*765*	*767*
H2M2789N	*769*	*771*	*773*	*775*	*777*	*779*	*781*	*783*
H2M2862N	*785*	*787*	*789*	*791*	*793*	*795*	*797*	*799*
H2M2885N	*801*	*803*	*805*	*807*	*809*	*811*	*813*	*815*
H2M2886N	*817*	*819*	*821*	*823*	*825*	*827*	*829*	*831*
H2M3540N	*833*	*835*	*837*	*839*	*841*	*843*	*845*	*847*
H2M3541N	*849*	*851*	*853*	*855*	*857*	*859*	*861*	*863*
H2M3543N	*865*	*867*	*869*	*871*	*873*	*875*	*877*	*879*
H2M3547N	*881*	*883*	*885*	*887*	*889*	*891*	*893*	*895*
H2M3548N	*897*	*899*	*901*	*903*	*905*	*907*	*909*	*911*
H2M3563N	*913*	*915*	*917*	*919*	*921*	*923*	*925*	*927*
H1H5751P	*929*	*931*	*933*	*935*	*937*	*939*	*941*	*943*
H1H5752P	*945*	*947*	*949*	*951*	*953*	*955*	*957*	*959*
H1H5753B	*961*	*963*	*965*	*967*	*969*	*971*	*973*	*975*
H1H5754B	*977*	*979*	*981*	*983*	*985*	*987*	*989*	*991*
H1H5755B	*993*	*995*	*997*	*999*	*1001*	*1003*	*1005*	*1007*
H1H5756B	*1009*	*1011*	*1013*	*1015*	*1017*	*1019*	*1021*	*1023*
H1H5757B	*1025*	*1027*	*1029*	*1031*	*1033*	*1035*	*1037*	*1039*
H1H5758B	*1041*	*1043*	*1045*	*1047*	*1049*	*1051*	*1053*	*1055*
H1H5761P	*1057*	*1059*	*1061*	*1063*	*1065*	*1067*	*1069*	*1071*
H1H5763P	*1073*	*1075*	*1077*	*1079*	*1081*	*1083*	*1085*	*1087*
H1H5764P	*1089*	*1091*	*1093*	*1095*	*1097*	*1099*	*1101*	*1103*
H1H5769P	*1105*	*1107*	*1109*	*1111*	*1113*	*1115*	*1117*	*1119*
H1H5771P	*1121*	*1123*	*1125*	*1127*	*1129*	*1131*	*1133*	*1135*
H1H5772P	*1137*	*1139*	*1141*	*1143*	*1145*	*1147*	*1149*	*1151*
H1H5777P	*1153*	*1155*	*1157*	*1159*	*1161*	*1163*	*1165*	*1167*
H1H5778P	*1169*	*1171*	*1173*	*1175*	*1177*	*1179*	*1181*	*1183*
H1H5780P	*1185*	*1187*	*1189*	*1191*	*1193*	*1195*	*1197*	*1199*
H1H5781P	*1201*	*1203*	*1205*	*1207*	*1209*	*1211*	*1213*	*1215*
H1H5782P	*1217*	*1219*	*1221*	*1223*	*1225*	*1227*	*1229*	*1231*
H1H5785B	*1233*	*1235*	*1237*	*1239*	*1241*	*1243*	*1245*	*1247*
H1H5786B	*1249*	*1251*	*1253*	*1255*	*1257*	*1259*	*1261*	*1263*
H1H5788P	*1265*	*1267*	*1269*	*1271*	*1273*	*1275*	*1277*	*1279*
H1H5790B	*1281*	*1283*	*1285*	*1287*	*1289*	*1291*	*1293*	*1295*
H1H5791B	*1297*	*1299*	*1301*	*1303*	*1305*	*1307*	*1309*	*1311*
H1H5792B	*1313*	*1315*	*1317*	*1319*	*1321*	*1323*	*1325*	*1327*
H1H5793B	*1329*	*1331*	*1333*	*1335*	*1337*	*1339*	*1341*	*1343*
H1H5795B	*1345*	*1347*	*1349*	*1351*	*1353*	*1355*	*1357*	*1359*
H1H5796B	*1361*	*1363*	*1365*	*1367*	*1369*	*1371*	*1373*	*1375*
H1H5797B	*1377*	*1379*	*1381*	*1383*	*1385*	*1387*	*1389*	*1391*
H1H5798B	*1393*	*1395*	*1397*	*1399*	*1401*	*1403*	*1405*	*1407*
H1H5799P	*1409*	*1411*	*1413*	*1415*	*1417*	*1419*	*1421*	*1423*
H1H5801B	*1425*	*1427*	*1429*	*1431*	*1433*	*1435*	*1437*	*1439*

H1H7194B	*1441*	*1443*	*1445*	*1447*	*1633*	*1635*	*1637*	*1639*
H1H7195B	*1449*	*1451*	*1453*	*1455*	*1633*	*1635*	*1637*	*1639*
H1H7196B	*1457*	*1459*	*1461*	*1463*	*1633*	*1635*	*1637*	*1639*
H1H7198B	*1465*	*1467*	*1469*	*1471*	*1633*	*1635*	*1637*	*1639*
H1H7203B	*1473*	*1475*	*1477*	*1479*	*1633*	*1635*	*1637*	*1639*
H1H7204B	*1481*	*1483*	*1485*	*1487*	*1633*	*1635*	*1637*	*1639*
H1H7208B	*1489*	*1491*	*1493*	*1495*	*1633*	*1635*	*1637*	*1639*
H1H7211B	*1497*	*1499*	*1501*	*1503*	*1633*	*1635*	*1637*	*1639*
H1H7221B	*1505*	*1507*	*1509*	*1511*	*1633*	*1635*	*1637*	*1639*
H1H7223B	*1513*	*1515*	*1517*	*1519*	*1633*	*1635*	*1637*	*1639*
H1H7226B	*1521*	*1523*	*1525*	*1527*	*1633*	*1635*	*1637*	*1639*
H1H7232B	*1529*	*1531*	*1533*	*1535*	*1633*	*1635*	*1637*	*1639*
H1H7233B	*1537*	*1539*	*1541*	*1543*	*1633*	*1635*	*1637*	*1639*
H1H7241B	*1545*	*1547*	*1549*	*1551*	*1633*	*1635*	*1637*	*1639*
H1H7242B	*1553*	*1555*	*1557*	*1559*	*1633*	*1635*	*1637*	*1639*
H1H7250B	*1561*	*1563*	*1565*	*1567*	*1633*	*1635*	*1637*	*1639*
H1H7251B	*1569*	*1571*	*1573*	*1575*	*1633*	*1635*	*1637*	*1639*
H1H7254B	*1577*	*1579*	*1581*	*1583*	*1633*	*1635*	*1637*	*1639*
H1H7258B	*1585*	*1587*	*1589*	*1591*	*1633*	*1635*	*1637*	*1639*
H1H7269B	*1593*	*1595*	*1597*	*1599*	*1633*	*1635*	*1637*	*1639*
H1H7279B	*1601*	*1603*	*1605*	*1607*	*1633*	*1635*	*1637*	*1639*
H1xH7221G	*1609*	*1611*	*1613*	*1615*	*1633*	*1635*	*1637*	*1639*
H1xH7221G3	*1617*	*1619*	*1621*	*1623*	*1633*	*1635*	*1637*	*1639*
H1xH7221G5	*1625*	*1627*	*1629*	*1631*	*1633*	*1635*	*1637*	*1639*

Kháng thể thường được đề cập đến trong bản mô tả này theo danh pháp sau đây: Tiền tố Fc (*ví dụ* "H1H", "H1M", "H2M", v.v.), sau đó là định danh bằng số (*ví dụ* "2712", "2692", v.v., như được thể hiện trên Bảng 1), sau đó là hậu tố "P", "N", hoặc "B". Do đó, theo danh pháp này, kháng thể có thể được đề cập đến trong bản mô tả này dưới dạng, *ví dụ*, "H1H2712N", "H1M2692N", "H2M2689N", v.v.. Các tiền tố H1H, H1M và H2M trên ký hiệu kháng thể dùng trong bản mô tả này chỉ phân lớp vùng Fc cụ thể của kháng thể. Ví dụ, kháng thể "H1H" có Fc của IgG1 người, kháng thể "H1H" có Fc của IgG1 chuột, và kháng thể "H2M" có Fc của IgG2 chuột, (tất cả các vùng biến đổi hoàn toàn là của người như chỉ ra bởi 'H' thứ nhất trong ký hiệu kháng thể). Như hiểu rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, kháng thể có isotyp Fc cụ thể có thể được chuyển đổi thành kháng thể với isotyp Fc khác (*ví dụ*, kháng thể với Fc IgG1 chuột có thể được chuyển đổi thành kháng thể với IgG4 người, v.v.), nhưng trong mọi trường hợp, các miền biến

đổi (bao gồm các CDR) – mà được chỉ ra bằng các số định danh được thể hiện trong Bảng 1 – sẽ vẫn giữ nguyên, và các tính chất liên kết được mong đợi giống hệt nhau hoặc về cơ bản tương tự nhau bất kể bản chất của miền Fc.

Bảng 11 và Bảng 12 nêu các định danh trình tự axit amin đối với các vùng biến đổi chuỗi nặng (Bảng 13) và các vùng biến đổi chuỗi nhẹ (Bảng 14), và CDR tương ứng của chúng, của HCVR và LCVR kháng-CD3 khác hữu dụng trong kháng thể đặc hiệu kép kháng-STEAP2 x kháng-CD3 theo sáng chế.

Bảng 11 (Trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi nặng)

	SEQ ID NO			
Định danh chuỗi nặng	HCVR	HCDR1	HCDR2	HCDR3
CD3-VH-AA	*1642*	*1644*	*1646*	*1648*
CD3-VH-B	*1658*	*1660*	*1662*	*1664*
CD3-VH-C	*1674*	*1676*	*1678*	*1680*
CD3-VH-D	*1690*	*1692*	*1694*	*1696*
CD3-VH-E	*1706*	*1708*	*1710*	*1712*
CD3-VH-F#	*1721*	*1722*	*1723*	*1724*

Bảng 12 (Trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi nhẹ)

	SEQ ID NO			
Định danh chuỗi nhẹ	LCVR	LCDR1	LCDR2	LCDR3
CD3-VL-AA	*1650*	*1652*	*1654*	*1656*
CD3-VL-B	*1666*	*1668*	*1670*	*1672*
CD3-VL-C	*1682*	*1684*	*1686*	*1688*
CD3-VL-D	*1698*	*1700*	*1702*	*1704*
CD3-VL-E	*1714*	*1716*	*1718*	*1720*
CD3-VL-F#	*1725*	*1726*	*1727*	*1728*

Các vùng biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của CD3-VH-F và CD3-VL-F có nguồn gốc từ kháng thể kháng-CD3 được ký hiệu là "L2K" như nêu trong WO2004/106380.

Ngoài ra, Bảng 13 và Bảng 14 nêu các định danh trình tự đối với các trình tự nucleotit mã hóa cho các vùng biến đổi chuỗi nặng (Bảng 13) và các vùng biến đổi

chuỗi nhẹ (Bảng 14), và CDR tương ứng của chúng, của HCVR và LCVR kháng-CD3 khác hữu dụng trong kháng thể đặc hiệu kép kháng-STEAP2 x kháng-CD3 theo sáng chế.

Bảng 13 (Các trình tự nucleotit mã hóa cho các trình tự vùng biến đổi chuỗi nặng)

	SEQ ID NO			
Định danh chuỗi nặng	HCVR	HCDR1	HCDR2	HCDR3
CD3-VH-AA	*1641*	*1643*	*1645*	*1647*
CD3-VH-B	*1657*	*1659*	*1661*	*1663*
CD3-VH-C	*1673*	*1675*	*1677*	*1679*
CD3-VH-D	*1689*	*1691*	*1693*	*1695*
CD3-VH-E	*1705*	*1707*	*1709*	*1711*

Bảng 14 (Các trình tự nucleotit mã hóa cho các trình tự vùng biến đổi chuỗi nhẹ)

	SEQ ID NO			
Định danh chuỗi nhẹ	LCVR	LCDR1	LCDR2	LCDR3
CD3-VL-AA	*1649*	*1651*	*1653*	*1655*
CD3-VL-B	*1665*	*1667*	*1669*	*1671*
CD3-VL-C	*1681*	*1683*	*1685*	*1687*
CD3-VL-D	*1697*	*1699*	*1701*	*1703*
CD3-VL-E	*1713*	*1715*	*1717*	*1719*

Các cấu trúc điều khiển dùng trong các ví dụ sau đây

Các cấu trúc đối chứng khác nhau (kháng thể kháng-CD3) được bao gồm trong các thí nghiệm sau đây để so sánh: "OKT-3", kháng thể đơn dòng chuột chống lại kháng nguyên bề mặt tế bào T người có sẵn từ Bảo Tàng Giống Chuẩn Hoa Kỳ (ATCC) với danh mục số CRL-8001; và "SP34", kháng thể đơn dòng chuột có sẵn trên thị trường thu được, ví dụ, từ Biolegend, San Diego, CA (Cat. 302914) hoặc BD Pharmagen, Cat. 55052, có hoạt tính chống lại chuỗi epsilon của phức hợp T3 trên tế bào lympho T người.

Ví dụ 10: Tạo ra kháng thể kháng-CD3 khác

Các quy trình sau đây nhằm mục đích xác định kháng thể mà nhận dạng đặc hiệu CD3 (đồng thụ thể tế bào T) dưới dạng kháng nguyên.

Tập hợp của kháng thể kháng-CD3 có nguồn gốc từ chuột được cải biến di truyền. Một cách vắn tắt, chuột được gây miễn dịch bằng kháng nguyên CD3 và tạo ra B tế bào mà có chứa tập hợp đa dạng của sự tái sắp xếp VH người để biểu hiện danh mục đa dạng của kháng thể đặc hiệu kháng nguyên ái lực cao. Kháng thể được mô tả trong Bảng 15-18 có cùng trình tự chuỗi nhẹ của VK1-39JK5 (LCVR nêu trong SEQ ID NO: 1890).

Kháng thể được tạo ra được thử nghiệm về ái lực đối với kháng nguyên CD3 người và khỉ khỉ đầu chó trong thử nghiệm liên kết *in vitro*, và *ví dụ* một kháng thể CD3: được ký hiệu là CD3-VH-P (HCVR nêu trong SEQ ID NO: 1882) được xác định, trong mootjsoos ít những cái khác, mà được phát hiện để liên kết với cả CD3 người và khỉ khỉ đầu chó có ái lực EC_{50} nằm trong khoảng từ 1 đến 40 nM, lần lượt như xác định trong chuẩn độ FACS của tế bào Jurkat và tế bào T khỉ đầu chó. Xem, *ví dụ* các thí nghiệm liên kết FACS phác họa trong Ví dụ 12 và trong PCT/US2016/044732 nộp ngày 29 tháng 7 năm 2016.

Các gốc axit amin dòng mầm của CD3-VH-P sau đó được xác định và kháng thể được ký hiệu là "CD3-VH-G" được thiết kế để chỉ chứa khung dòng mầm. Dẫn xuất kháng thể khác được thiết kế bằng kỹ thuật tách dòng phân tử đã được biết rõ để thay thế các gốc axit amin theo phương thức từng bước dựa trên sự khác biệt giữa trình tự dòng mầm và trình tự CD3-VH-P. Mỗi dẫn xuất kháng thể được cấp số ký hiệu "CD3-VH-G". Xem Bảng 15.

Mặc dù CD3-VH-G và một số kháng thể được thiết kế khác giữ lại ái lực liên kết của chúng như đã thấy trong thử nghiệm FACS, một vài định dạng kháng thể kháng-CD3 trong đặc hiệu kép liên kết với CD3 người hoặc khỉ khỉ đầu chó *in vitro* với ái lực liên kết có thể đo được từ yếu đến không có, như lớn hơn so với 100 nM EC50. Ái lực liên kết, động học liên kết, và các tính chất sinh học khác để làm sáng

tỏ biên dạng độ độc và dược động học (pK) tiếp đó được nghiên cứu thêm dưới dạng kháng thể đặc hiệu kép có chứa kháng thể kháng-CD3 ví dụ, và được tạo ra theo các phương pháp của Ví dụ này.

Ví dụ 11: Các vùng biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ (các trình tự axit amin và axit nucleic của CDR)

Bảng 15 đưa ra các định danh trình tự axit amin của các vùng biến đổi và CDR chuỗi nặng của kháng thể kháng-CD3 được chọn lọc theo sáng chế. Các định danh trình tự axit nucleic tương ứng được nêu trong Bảng 16.

Các trình tự axit amin và axit nucleic được xác định đối với mỗi trình tự chuỗi nặng kháng thể. Mỗi chuỗi nặng kháng thể có nguồn gốc từ trình tự dòng mầm (SEQ ID NO: 1910) được gán số ký hiệu "G" cho danh pháp nhất quán. Bảng 15 đưa ra các định danh trình tự axit amin của các vùng biến đổi chuỗi nặng và CDR của kháng thể kháng-CD3 được thiết kế theo sáng chế. Các định danh trình tự axit nucleic tương ứng được nêu trong Bảng 16. Các định danh trình tự axit amin và axit nucleic của vùng biến đổi chuỗi nhẹ và CDR cũng lần lượt được xác định dưới đây trong Bảng 17 và Bảng 18.

Bảng 15: Định danh trình tự axit amin chuỗi nặng

Kháng thể Ký hiệu CD3-VH	SEQ ID NO:			
	HCVR	CDR1	CDR2	CDR3
CD3-VH-G	*1730*	*1732*	*1734*	*1736*
CD3-VH-G2	*1738*	*1740*	*1742*	*1744*
CD3-VH-G3	*1746*	*1748*	*1750*	*1752*
CD3-VH-G4	*1754*	*1756*	*1758*	*1760*
CD3-VH-G5	*1762*	*1764*	*1766*	*1768*
CD3-VH-G8	*1770*	*1772*	*1774*	*1776*
CD3-VH-G9	*1778*	*1780*	*1782*	*1784*
CD3-VH-G10	*1786*	*1788*	*1790*	*1792*
CD3-VH-G11	*1794*	*1796*	*1798*	*1800*

CD3-VH-G12	*1802*	*1804*	*1806*	*1808*
CD3-VH-G13	*1810*	*1812*	*1814*	*1816*
CD3-VH-G14	*1818*	*1820*	*1822*	*1824*
CD3-VH-G15	*1826*	*1828*	*1830*	*1832*
CD3-VH-G16	*1834*	*1836*	*1838*	*1840*
CD3-VH-G17	*1842*	*1844*	*1846*	*1848*
CD3-VH-G18	*1850*	*1852*	*1854*	*1856*
CD3-VH-G19	*1858*	*1860*	*1862*	*1864*
CD3-VH-G20	*1866*	*1868*	*1870*	*1872*
CD3-VH-G21	*1874*	*1876*	*1878*	*1880*
CD3-VH-P	*1882*	*1884*	*1886*	*1888*

Bảng 16: Các định danh trình tự axit nucleic chuỗi nặng

Kháng thể Ký hiệu CD3-VH	SEQ ID NO:			
	HCVR	CDR1	CDR2	CDR3
CD3-VH-G	*1729*	*1731*	*1733*	*1735*
CD3-VH-G2	*1737*	*1739*	*1741*	*1743*
CD3-VH-G3	*1745*	*1747*	*1749*	*1751*
CD3-VH-G4	*1753*	*1755*	*1757*	*1759*
CD3-VH-G5	*1761*	*1763*	*1765*	*1767*
CD3-VH-G8	*1769*	*1771*	*1773*	*1775*
CD3-VH-G9	*1777*	*1779*	*1781*	*1783*
CD3-VH-G10	*1785*	*1787*	*1789*	*1791*
CD3-VH-G11	*1793*	*1795*	*1797*	*1799*
CD3-VH-G12	*1801*	*1803*	*1805*	*1807*
CD3-VH-G13	*1809*	*1811*	*1813*	*1815*
CD3-VH-G14	*1817*	*1819*	*1821*	*1823*
CD3-VH-G15	*1825*	*1827*	*1829*	*1831*
CD3-VH-G16	*1833*	*1835*	*1837*	*1839*
CD3-VH-G17	*1841*	*1843*	*1845*	*1847*
CD3-VH-G18	*1849*	*1851*	*1853*	*1855*
CD3-VH-G19	*1857*	*1859*	*1861*	*1863*
CD3-VH-G20	*1865*	*1867*	*1869*	*1871*
CD3-VH-G21	*1873*	*1875*	*1877*	*1879*
CD3-VH-P	*1881*	*1883*	*1885*	*1887*

Bảng 17: Định danh trình tự axit amin chuỗi nhẹ

Kháng thể Ký hiệu	SEQ ID NO:			
	LCVR	CDR1	CDR2	CDR3
VK1-39JK5	1890	1892	1894	1896

Bảng 18: Các định danh trình tự axit nucleic chuỗi nhẹ

Kháng thể Ký hiệu	SEQ ID NO:			
	LCVR	CDR1	CDR2	CDR3
VK1-39JK5	1889	1891	1893	1895

Đối chứng 1 kháng thể được ký hiệu là "CD3-L2K" được tạo cấu trúc dựa trên kháng thể kháng-CD3 đã biết (*tức là*, kháng thể kháng-CD3 "L2K" như nêu trong WO2004/106380).

Kháng thể đối chứng phân lớp, được đề cập đến trong các Ví dụ trong bản mô tả này, là kháng thể khớp (IgG4 được cải biến) phân lớp mà tương tác với kháng nguyên không liên quan, tức là kháng nguyên FelD1.

Ví dụ 12: Các nghiên cứu in vitro và in vivo trên kháng thể đơn dòng kháng-CD3 người

Các nghiên cứu in vivo và in vitro trên kháng thể đơn dòng kháng-CD3 người được thực hiện như được mô tả trong công bố Mỹ 2014/0088295 công bố ngày 27 tháng 3 năm 2014, và PCT/US2016/044732 nộp ngày 29 tháng 7 năm 2016, mà được kết hợp ở đây để tham khảo.

Một số kháng thể đơn dòng kháng-CD3 người theo sáng chế liên kết protein CD3 dạng heterođime hòa tan, ở định dạng bắt giữ kháng thể hoặc bắt giữ kháng nguyên, với ái lực cao. Protein CD3 dạng heterođime hòa tan (hCD3-epsilon/hCD3-delta; các SEQ ID NO:1900/1901) được điều chế với đuôi Fc người (hFcΔAdp/hFc; các SEQ ID NO:1931/1932) hoặc đuôi Fc chuột (mFcΔAdp/mFc; các SEQ ID

NO:1933/1934). Protein CD3 dạng heterođime được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trong Davis *et al.* (US2010/0331527).

Một số kháng thể đơn dòng kháng-CD3 người theo sáng chế liên kết tế bào T người và gây ra sự tăng sinh tế bào T. Một số kháng thể đơn dòng kháng-CD3 người theo sáng chế liên kết tế bào T khỉ CD2+CD4+ và gây ra sự tăng sinh của chúng. Một số kháng thể đơn dòng kháng-CD3 người hỗ trợ sự giết chết qua trung gian tế bào T được tái định hướng thông qua sự tương tác Fc/FcR trong thử nghiệm giết chết U937 dựa trên calcein. Sự giết chết quan sát được, được tin là phụ thuộc vào sự ăn khớp Fc của kháng thể với thụ thể Fc trên tế bào U937 dẫn đến sự tụ tập của CD3 trên tế bào T liền kề, được dập tắt bằng cách bổ sung IgG người không đặc hiệu (dữ liệu không được thể hiện).

Ví dụ 13: Các nghiên cứu in vitro trên kháng thể đặc hiệu kép STEAP2xCD3 người

Chuẩn độ liên kết FACS trên tế bào Jurkat, tế bào PC3_STEAP2/1 và tế bào T ở khỉ đầu chó: Phân tích đếm tế bào theo dòng được sử dụng để xác định liên kết của kháng thể đặc hiệu kép STEAP2xCD3 với tế bào Jurkat, khảm PC3_STEAP2/1 và T ở khỉ đầu chó, sau đó là phát hiện bằng kháng thể IgG kháng-người được gắn nhãn phycoerythrin (PE). Một cách vắn tắt, 2x 10^5 tế bào/giếng được ủ trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ 4°C với dịch pha loãng theo dãy của kháng thể đặc hiệu kép STEAP2xCD3 hoặc kháng thể đối chứng (kháng thể IgG1 người mà liên kết kháng nguyên mèo không có khả năng phản ứng chéo với STEAP2 hoặc CD3 người hoặc khỉ khỉ đầu chó) nằm trong khoảng từ 66,6nM đến 0,001nM. Sau khi ủ, tế bào được rửa hai lần bằng PBS lạnh chứa FBS đã lọc 1% và kháng thể thứ cấp kháng-người được liên hợp PE được bổ sung vào tế bào và ủ trong 30 phút nữa. Các giếng không chứa kháng thể hoặc chỉ chứa kháng thể thứ cấp được sử dụng làm đối chứng. Sau khi ủ, tế bào được rửa, được tái tạo huyền phù trong 200 µl PBS lạnh chứa FBS đã lọc 1% và được phân tích bằng đếm tế bào theo dòng trên BD FACS Canto II.

Bảng 19: Liên kết FACS của kháng thể đặc hiệu kép STEAP2xCD3 được chọn lọc với tế bào Jurkat, PC3_STEAP2/1 và T khỉ đầu chó

Ký hiệu kháng thể đặc hiệu kép	FACS Jurkat EC50 [M]	FACS PC3_STEAP2/1 EC50 [M]	Tế bào T ở khỉ đầu chó EC50 [M]
BSSTEAP2/CD3-0010	1,36E-08	Không liên kết	Rất yếu
BSSTEAP2/CD3-004	6,88E-10	7,91E-08	1,99E-09
BSSTEAP2/CD3-0011	8,63E-09	Không liên kết	Không liên kết
BSSTEAP2/CD3-005	1,41E-08	3,18E-08	Không liên kết
BSSTEAP2/CD3-001	7,19E-09	3,44E-09	7,27E-09
BSSTEAP2/CD3-006	3,98E-09	1,22E-08	7,99E-09
BSSTEAP2/CD3-007	6,15E-10	5,37E-09	1,73E-08
BSSTEAP2/CD3-008	1,52E-09	6,88E-08	1,66E-08
BSSTEAP2/CD3-009	4,14E-09	4,21E-08	Không liên kết

Tế bào Jurkat có nguồn gốc từ dòng tế bào nguyên bào lympho tế bào T mà biểu hiện CD3 người. Tất cả các kháng thể đặc hiệu kép được thử nghiệm (Bảng 19 và Fig.5) liên kết với tế bào Jurkat với EC50 nằm trong khoảng từ 1,41E-08 M đến 6,15E-10 M. Tế bào PC3, dòng tế bào ung thư tuyến tiền liệt người, được thiết kế để biểu hiện cấu trúc khảm STEAP2/1. Một vài kháng thể đặc hiệu kép liên kết với tế bào PC3_STEAP2/1, với EC50 nằm trong khoảng từ 7,91E-08 M đến 3,44E-09 M (Bảng 19 và Fig.6).

Liên kết của kháng thể đặc hiệu kép STEAP2xCD3 với bề mặt của tế bào T khỉ đầu chó được tinh chế cũng được thử nghiệm. Một vài kháng thể đặc hiệu kép liên kết EC50 nằm trong khoảng từ 1,73E-08 M đến 7,27E-09 M. Kháng thể đối chứng không liên kết với một trong hai dòng tế bào. Xem Bảng 19 và Fig.7 và Fig.8.

Thử nghiệm tăng sinh tế bào T: PBMC ở người đã rã đông hoặc ở khỉ mới phân lập (50.000 tế bào/giếng) được ủ với dịch pha loãng theo dãy 3 lần (người, khoảng nồng độ: từ 5E-10M đến 2,82E-15M; khỉ đầu chó, khoảng nồng độ: từ 1E-09M đến 4,57E-13M) của STEAP2xCD3 đặc hiệu kép hoặc đối chứng phân lớp trong môi trường hoàn chỉnh (RPMI có bổ sung 10% FBS, 100 U/ml penixilin, 100 µg/ml streptomyxin, 292 µg/ml L-glutamin) và nồng độ cố định (người: 200 ng/ml,

cyno: 500 ng/ml) của kháng thể kháng-CD28 có trên thị trường (Biolegend, Catalog#302914) trong đĩa 96 giếng đáy phẳng màu trắng trong thời gian 72 giờ ở nhiệt độ 37°C. PBMC khỉ đã phân lập từ hai thể cho (ký hiệu là mk8781M hoặc mk9381M). Sau khi ủ, CellTiter Glo® (Promega, Cat#7573) được bổ sung và độ phát huỳnh quang, là chỉ báo về khả năng sống tế bào, được đo bằng cách sử dụng máy đọc đĩa đa nhãn VICTOR X5. Độ chuẩn tế bào được tính bằng cách chia độ phát huỳnh quang của tế bào được kích thích cho độ phát huỳnh quang đường cơ sở của tế bào không được kích thích.

Tất cả các kháng thể đặc hiệu kép αSTEAP2xαCD3 gây ra sự tăng sinh PBMC người trong sự có mặt của kháng thể kháng-CD28 đồng kích thích (xem Bảng 20 và Fig.9). PBMC được ủ với dịch pha loãng theo dãy của kháng thể đặc hiệu kép hoặc kháng thể đối chứng và nồng độ cố định của kháng-CD28 trong thời gian 72 giờ, và khả năng sống tế bào được đo trong thử nghiệm phát huỳnh quang để phát hiện tế bào sống. Sự tăng sinh được xác định bằng cách so sánh độ phát huỳnh quang của tế bào được kích thích bằng kháng thể đặc hiệu kép với tế bào không có kháng thể. Giá trị EC50 (được xác định là nồng độ của kháng thể cần để tạo ra sự tăng sinh nửa tối đa) nằm trong khoảng từ 3,68E-13M đến 1,60E-10M. Ngược lại, kháng thể đối chứng không thể hiện hoạt tính trong cùng điều kiện.

Bảng 20: Sự tăng sinh hoạt hóa tế bào T gây ra bởi kháng thể đặc hiệu kép STEAP2xCD3 được chọn lọc

Ký hiệu kháng thể đặc hiệu kép	Sự tăng sinh hPBMC [M]	Sự tăng sinh PBMC cyno [M] (thể cho)
BSSTEAP2/CD3-0010	6,55E-12	7,034E-13 (mk8781M)
BSSTEAP2/ CD3-004	7,10E-13	[++] (mk8781M) [-] (mk9381M)
BSSTEAP2/ CD3-011	8,62E-12	3,597E-12 (mk8781M)
BSSTEAP2/ CD3-005	2,76E-12	[-] (mk9381M) (mk8781M)
BSSTEAP2/ CD3-001	1,60E-10	4,592E-12 (mk9381M) [+] (mk8781M)
BSSTEAP2/ CD3-006	8,14E-13	1,532E-11 (mk9381M)

		[+] (mk8781M)
BSSTEAP2/ CD3-007	8,26E-11	[+/-] (mk9381M) [+] (mk8781M)
BSSTEAP2/ CD3-008	7,76E-12	[+/-] (mk9381M) [+] (mk8781M)
BSSTEAP2/ CD3-009	3,68E-13	[-] (mk9381M) (mk8781M)

Kháng thể đặc hiệu kép BSSTEAP2/ CD3-0010 và BSSTEAP2/ CD3-011 cũng gây ra sự tăng sinh PBMC khỉ đầu chó (với thể cho mk8781M) lần lượt thể hiện EC_{50} của 7E-13 và 3,6E-12. Hoạt tính BSSTEAP2/ CD3-004 phụ thuộc thể cho. Hai kháng thể đặc hiệu kép khác, BSSTEAP2/ CD3-001 và BSSTEAP2/ CD3-006, gây ra sự tăng sinh PBMC khỉ đầu chó mạnh ở tất cả các thể cho được thử nghiệm. Giá trị EC50 sử dụng thể cho mk9381M lần lượt là 4,6E-12M và 1,53E-11M (xem Bảng 20 và Fig.10).

Hoạt tính BSSTEAP2/ CD3-007 và BSSTEAP2/ CD3-008 phụ thuộc thể cho. Ngược lại, BSSTEAP2/ CD3-005, BSSTEAP2/ CD3-009 và đối chứng phân lớp không thể hiện hoạt tính.

Thử nghiệm gây độc tế bào nhắm đích tế bào C4-2 trong sự có mặt của kháng thể đặc hiệu kép kháng-STEAP2xCD3 và tế bào T người: Để theo dõi việc giết chết đặc hiệu của tế bào đích mang STEAP2 bằng cách đếm tế bào theo dòng, tế bào C4-2 được gắn nhãn bằng 1μM của thuốc nhuộm theo vết huỳnh quang Violet Cell Tracker (bộ kit Life Technologies, #C34557). Sau khi gắn nhãn, tế bào được láng ra đĩa qua đêm ở nhiệt độ 37°C. Một cách riêng rẽ, PBMC người được láng ra đĩa trong môi trường RPMI bổ sung ở $1x10^6$ tế bào/ml và ủ qua đêm ở nhiệt độ 37°C để làm giàu tế bào lympho bằng cách làm nghèo đại thực bào dính, tế bào phân nhánh, và một số tế bào đơn nhân. Ngày tiếp theo, tế bào đích được ủ đồng thời với PBMC nguyên bản đã làm nghèo tế bào dính (tỉ lệ tế bào Tác động/Đích 4:1) và dịch pha loãng theo dãy của kháng thể đặc hiệu kép STEAP2xCD3 hoặc kháng thể đối chứng IgG1 (không liên kết với STEAP2) (khoảng nồng độ: từ 66,7nM đến 0,25pM) trong thời gian 48 giờ ở nhiệt độ 37°C. Tế bào được lấy ra khỏi đĩa nuôi cấy tế bào bằng

cách sử dụng chất đệm phân ly tế bào không chứa enzym, và được phân tích bằng FACS. Để phân tích FACS, tế bào được nhuộm màu bằng chất theo dõi tế bào đỏ xa sống/chết (Invitrogen). 5 x 10^5 hạt đếm được bổ sung vào mỗi giếng ngay trước khi phân tích FACS. 1 x 10^5 hạt được thu gom cho mỗi mẫu. Để đánh giá độ đặc hiệu của việc giết, tế bào được qua cửa trên quần thể được gắn nhãn Violet sống. Tỷ lệ phần trăm của quần thể sống được ghi nhận và được sử dụng để tính độ sống sót được chuẩn hóa.

Sự hoạt hóa tế bào T được đánh giá bằng cách ủ tế bào với kháng thể được liên hợp trực tiếp với CD2 và CD69, và bằng cách báo cáo tỷ lệ phần trăm của tế bào T (CD69+) được hoạt hóa trong tổng số tế bào T (CD2+). Một vài kháng thể đặc hiệu kép kháng_STEAP2xCD3 được thử nghiệm về khả năng của chúng để cảm ứng tế bào T nguyên bản để giết chết tế bào đích biểu hiện STEAP2 người (xem Bảng 21 và Fig.11). Tất cả các kháng thể được thử nghiệm hoạt hóa và định hướng tế bào T người để làm nghèo tế bào C4-2 (dòng phụ ung thư tuyến tiền liệt ở người có nguồn gốc từ tế bào LnCap). Sự giết chết tế bào đích chỉ được quan sát thấy trong sự có mặt của kháng thể đặc hiệu kép, với tế bào C4-2 được làm nghèo theo phương thức phụ thuộc liều lượng với EC50 pM. Ngoài ra, sự dung giải tế bào đích quan sát được được kết hợp với sự điều hòa tăng của tế bào CD69 trên tế bào T CD2+, với EC50 ρM (xem Bảng 21 và Fig.12).

Bảng 21: Tính tác nhân gây độc tế bào và hoạt hóa tế bào T của kháng thể đặc hiệu kép STEAP2xCD3 được chọn lọc

Kháng thể đặc hiệu kép Ký hiệu	EC50 làm nghèo tế bào C4-2 [M]	EC50 hoạt hóa tế bào T [M]
BSSTEAP2/ CD3-004	3,11E-12	9,40E-13
BSSTEAP2/ CD3-005	7,29E-12	+++
BSSTEAP2/ CD3-001	4,68E-12	1,61E-12
BSSTEAP2/ CD3-006	3,93E-12	+++
BSSTEAP2/ CD3-007	8,11E-12	+++
BSSTEAP2/ CD3-008	4,11E-12	+++
BSSTEAP2/ CD3-009	2,73E-12	+++

Sáng chế không bị giới hạn phạm vi bởi các phương án cụ thể được mô tả trong bản mô tả này. Thật vậy, các cải biến khác nhau của sáng chế ngoài ra các cải biến đã được mô tả trong bản mô tả này sẽ trở nên rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực từ phần mô tả trên đây. Các cải biến này được dự định nằm trong phạm vi của các yêu cầu bảo hộ được đưa ra.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Thể liên hợp thuốc kháng thể (ADC) có chứa kháng thể kháng-STEAP2 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng và tác nhân gây độc tế bào, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên và tác nhân gây độc tế bào được gắn cộng hóa trị thông qua cầu nối, và trong đó kháng thể kháng STEAP2 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên có chứa: (a) các vùng xác định tính bổ sung (CDR) của vùng biến đổi chuỗi nặng (HCVR) bao gồm trình tự axit amin được lựa chọn trong nhóm gồm có: SEQ ID NO: 2, 18, 34, 50, 66, 74, 82, 90, 98, 106, 122, 138, 154, 170, 186, 202, 218, 234, 250, 266, 282, 298, 314, 330, 346, 362, và 378; và (b) các CDR của vùng biến đổi chuỗi nhẹ (LCVR) có trình tự axit amin được lựa chọn trong nhóm gồm có SEQ ID NO: 10, 26, 42, 58, 114, 130, 146, 162, 178, 194, 210, 226, 242, 258, 274, 290, 306, 322, 338, 354, 370, và 386.

2. ADC theo điểm 1, trong đó kháng thể kháng STEAP2 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được tiếp nhận bởi các tế bào biểu hiện STEAP2 của người.

3. ADC theo điểm 2, trong đó kháng thể kháng STEAP2 là ở người hoàn toàn.

4. ADC theo điểm 1, trong đó kháng thể kháng STEAP2 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên bao gồm các CDR chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của cặp trình tự axit amin HCVR/LCVR được chọn từ nhóm gồm có: SEQ ID NO: 2/10; 18/26; 34/42; 50/58; 66/58; 74/58; 82/58; 90/58; 98/58; 106/114; 122/130; 138/146; 154/162; 170/178; 186/194; 202/210; 218/226; 234/242; 250/258; 266/274; 282/290; 298/306; 314/322; 330/338; 346/354; 362/370; và 378/386.

5. ADC theo điểm 4, trong đó kháng thể kháng STEAP2 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên bao gồm các miền HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3 bao gồm các trình tự axit amin lần lượt được chọn từ nhóm gồm có: các SEQ ID NO:4-6-8-12-14-16; 20-22-24-28-30-32; 36-38-40-44-46-48; 52-54-56-60-62-64; 68-70-72-60-62-64; 76-78-80-60-62-64; 84-86-88-60-62-64; 92-94-96-60-62-64; 100-102-104-60-62-64; 108-110-112-116-118-120; 124-126-128-132-134-136; 140-142-144-

148-150-152; 156-158-160-164-166-168; 172-174-176-180-182-184; 188-190-192-196-198-200; 204-206-208-212-214-216; 220-222-224-228-230-232; 236-238-240-244-246-248; 252-254-256-260-262-264; 268-270-272-276-278-280; 284-286-288-292-294-296; 300-302-304-308-310-312; 316-318-320-324-326-328; 332-334-336-340-342-344; 348-350-352-356-358-360; 364-366-368-372-374-376; và 380-382-384-388-390-392.

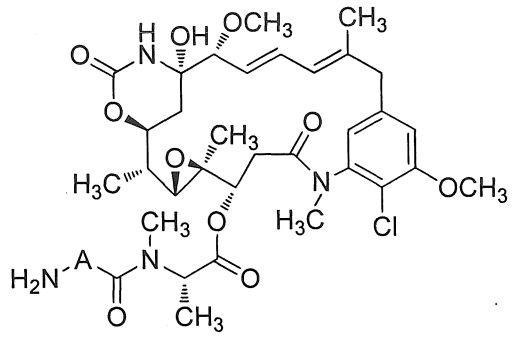
6. ADC theo điểm 1, trong đó kháng thể kháng STEAP2 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên bao gồm: (a) vùng biến đổi chuỗi nặng (HCVR) có trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm có các SEQ ID NO: 2, 18, 34, 50, 66, 74, 82, 90, 98, 106, 122, 138, 154, 170, 186, 202, 218, 234, 250, 266, 282, 298, 314, 330, 346, 362, và 378; và (b) vùng biến đổi chuỗi nhẹ (LCVR) có trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm có các SEQ ID NO: 10; 26; 42; 58; 114; 130; 146; 162; 178; 194; 210; 226, 242; 258; 274; 290; 306; 322; 338; 354; 370; và 386.

7. ADC theo điểm 6, trong đó kháng thể kháng STEAP2 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên bao gồm cặp trình tự axit amin HCVR/LCVR được chọn từ nhóm gồm có: SEQ ID NO: 2/10; 18/26; 34/42; 50/58; 66/58; 74/58; 82/58; 90/58; 98/58; 106/114; 122/130; 138/146; 154/162; 170/178; 186/194; 202/210; 218/226; 234/242; 250/258; 266/274; 282/290; 298/306; 314/322; 330/338; 346/354; 362/370; và 378/386.

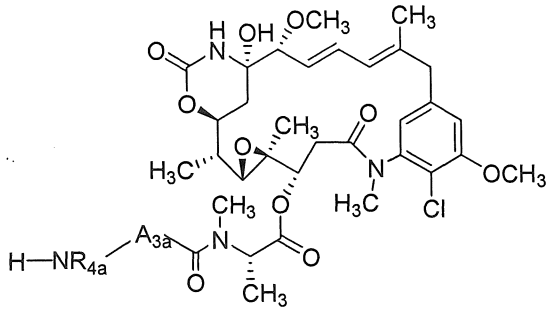
8. ADC theo điểm 1, trong đó tác nhân gây độc tế bào được chọn từ auristatin, maytansinoit, tubulysin, tomaymyxin, hoặc dẫn xuất đolastatin.

9. ADC theo điểm 1, trong đó tác nhân gây độc tế bào là auristatin được chọn từ MMAE hoặc MMAF, hoặc maytansinoit được chọn từ DM1 hoặc DM4.

10. ADC theo điểm 1, trong đó tác nhân gây độc tế bào là maytansinoit có cấu trúc có



trong đó A là arylen hoặc heteroarylen; hoặc



trong đó:

A_{3a} là axit amin, peptit có 2-20 axit amin, alkyl, alkynyl, alkenyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, $-CR_5R_6-$, -O-, -C(=O)-, -O-C(=O)-, -C(=O)-O-, -O-C(=O)-O-, $-C(=O)-(CH_x)_{p1}-$,$-C(=O)-O-(CH_x)_{p1}-$, $-(CH_x)_{p1}-C(=O)-$, $-(CH_x)_{p1}-C(=O)-O-$, $-(O-(CH_2)_{p2}-)_{p3}-$,$-((CH_2)_{p2}-O-)_{p3}-$, -C(=S)-, -C(=S)-S-, -C(=S)-NH-, -S-C(=S)-, -S-C(=S)-S-, -S-, -SO-, $-SO_2-$, $-NR_4-$,$-N(R_4)-C(=O)-N(R_8)-$, $-N(R_4)-C(=O)O-$, $-N(R_4)-C(=O)-$, $-C(=O)-N(R_4)-$, $-C(=O)-N(R_4)-C(=O)-$, hoặc $-O-C(=O)-NR_4-$, trong đó alkyl, alkynyl, alkenyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, và heteroxyclyl được thế tùy ý; và

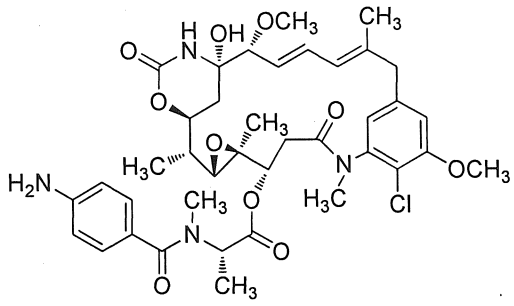
p1, p2 và p3 mỗi chỉ số độc lập là 0, hoặc số nguyên từ 1 đến 100;

x là 0, 1 hoặc 2;

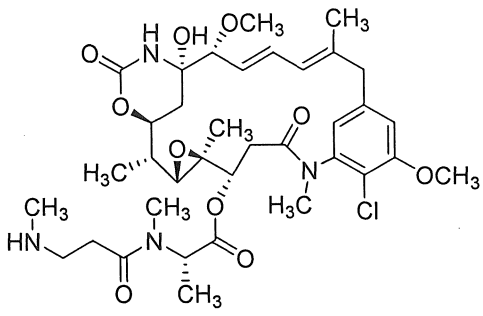
R_4, R_5, R_6 and R_8 mỗi nhóm độc lập là H, hoặc alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl được thế hoặc không được thế; và

R_{4a} là alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl được thế hoặc không được thế.

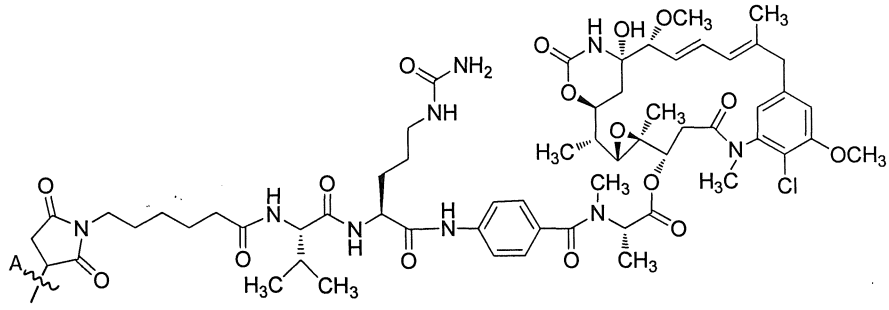
11. ADC theo điểm 10, trong đó maytansinoit là:



12. ADC theo điểm 10, trong đó maytansinoit là:

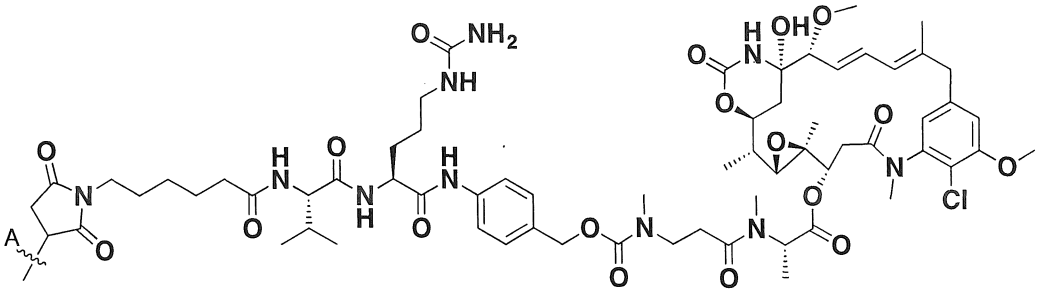


13. ADC theo điểm 1, trong đó ADC này bao gồm kháng thể kháng STEAP2 hoặc mảnh của nó, và



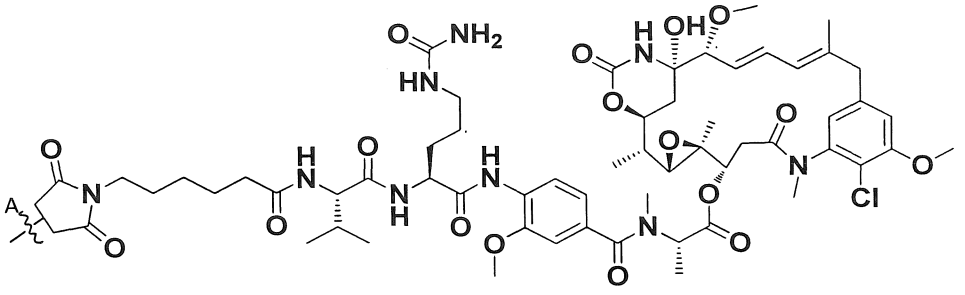
trong đó $-\overset{A}{\sim}-$ là liên kết với kháng thể kháng STEAP2 hoặc mảnh của nó.

14. ADC theo điểm 1, trong đó ADC này bao gồm kháng thể kháng STEAP2 hoặc mảnh của nó, và



trong đó $-\overset{A}{\sim}-$ là liên kết với kháng thể kháng STEAP2 hoặc mảnh của nó.

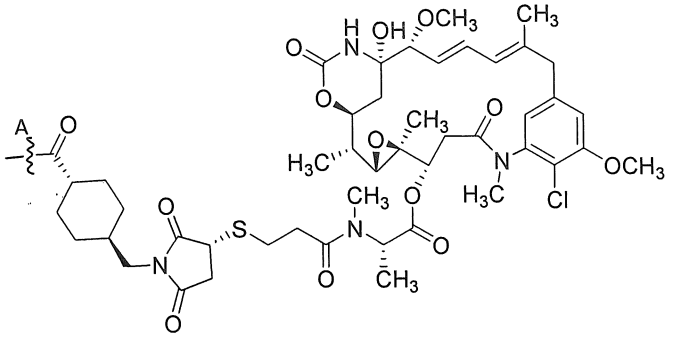
15. ADC theo điểm 1, trong đó ADC này bao gồm kháng thể kháng STEAP2 hoặc mảnh của nó, và



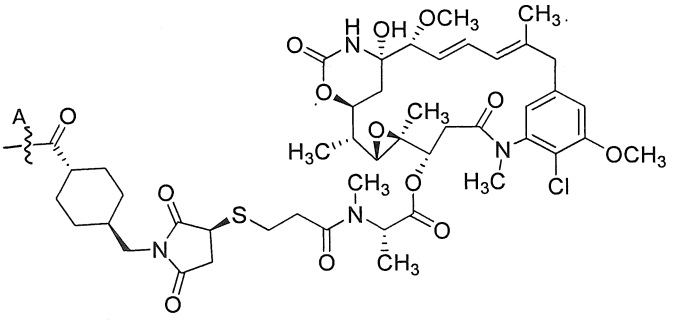
trong đó $-\overset{A}{\sim}-$ là liên kết với kháng thể kháng STEAP2 hoặc mảnh của nó.

16. ADC theo điểm 13, trong đó liên kết này tiếp xúc với kháng thể hoặc mảnh của nó thông qua thành phần lưu huỳnh của gốc xystein.

17. ADC theo điểm 1, trong đó ADC này bao gồm kháng thể kháng STEAP2 hoặc mảnh của nó, và



, hoặc



, hoặc

hỗn hợp của chúng,

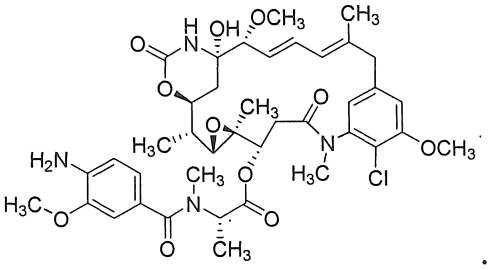
trong đó là liên kết với kháng thể kháng STEAP2 hoặc mảnh của nó.

18. ADC theo điểm 17, trong đó liên kết này tiếp xúc với kháng thể hoặc mảnh của nó thông qua thành phần nitơ của gốc xystein.

19. ADC theo điểm 1, trong đó ADC này bao gồm từ 1 đến 4 tác nhân gây độc tế bào trên một kháng thể kháng STEAP2 hoặc mảnh của nó.

20. Dược phẩm chứa thể liên hợp thuốc-kháng thể theo điểm 1, và chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng.

21. ADC theo điểm 10, trong đó maytansinoit là:



22. ADC theo điểm 1, trong đó kháng thể kháng STEAP2 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó bao gồm các miền HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3, lần lượt bao gồm các trình tự axit amin trong số SEQ ID NO: 220-222-224-228-230-232.

23. ADC theo điểm 1, trong đó kháng thể kháng STEAP2 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng (HCVR) bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 218, và vùng biến đổi chuỗi nặng (LCVR) bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 226.

24. ADC theo điểm 1, trong đó kháng thể kháng STEAP2 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó bao gồm các CDR của HCVR bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 218, và các CDR của LCVR bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 226.

25. ADC theo điểm 22, trong đó tác nhân gây độc tế bào là auristatin, maytansinoit, tubulysin, tomaymyxin, hoặc đolastatin.

26. ADC theo điểm 22, trong đó tác nhân gây độc tế bào là auristatin được chọn từ MMAE or MMAF, hoặc maytansinoit được chọn từ DM1 hoặc DM4.

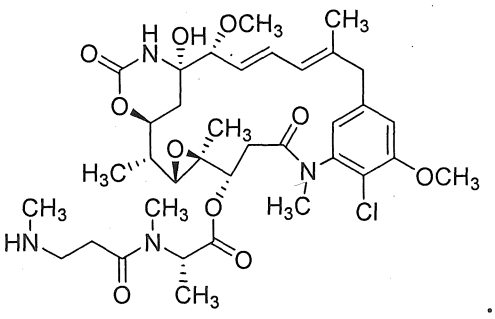
27. Dược phẩm bao gồm chứa thể liên hợp thuốc-kháng thể theo điểm 22, và chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng.

28. ADC theo điểm 23, trong đó tác nhân gây độc tế bào được chọn từ auristatin, maytansinoit, tubulysin, tomaymyxin, hoặc dolastatin.

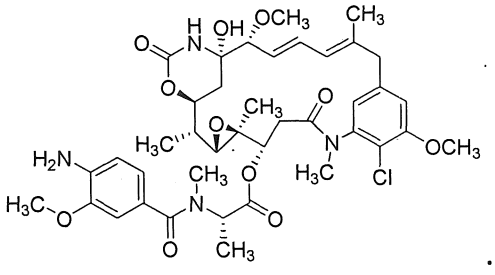
29. ADC theo điểm 23, trong đó tác nhân gây độc tế bào là auristatin được chọn từ MMAE hoặc MMAF, hoặc maytansinoit được chọn từ DM1 hoặc DM4.

30. Dược phẩm bao gồm chứa thể liên hợp thuốc-kháng thể theo điểm 23, và chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng.

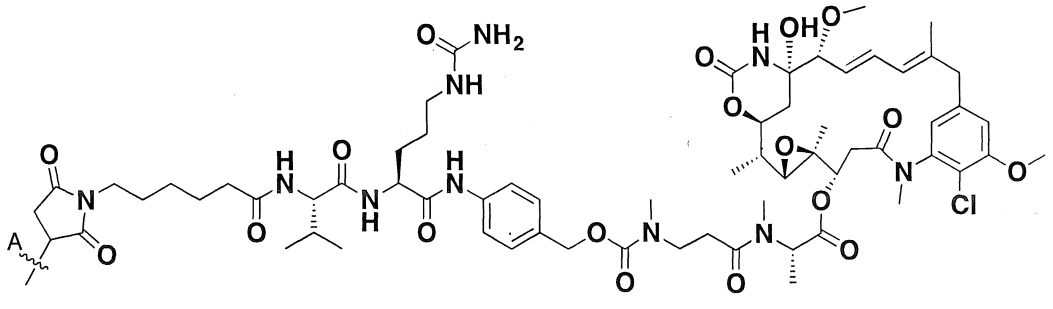
31. ADC theo điểm 22, trong đó tác nhân gây độc tế bào là:



32. ADC theo điểm 22, trong đó tác nhân gây độc tế bào là:

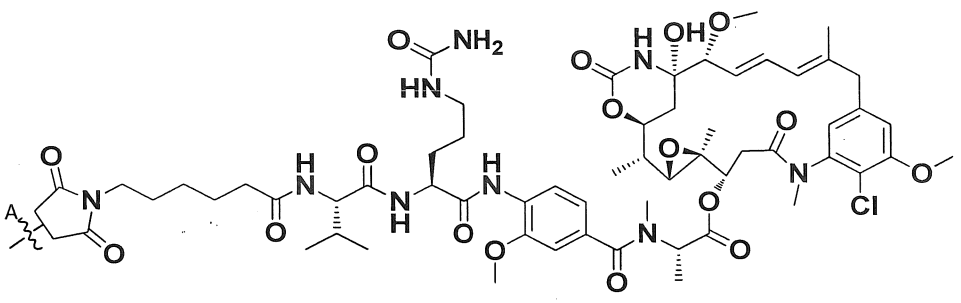


33. ADC theo điểm 22, trong đó kháng thể kháng STEAP2 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó liên hợp với:



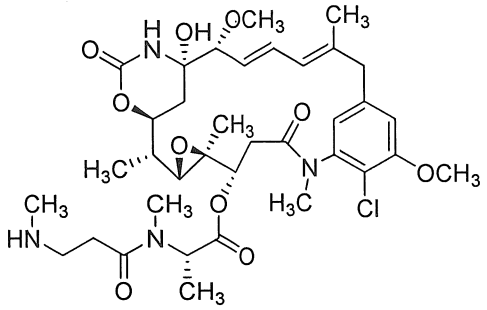
trong đó $-\overset{A}{\sim}-$ là liên kết với kháng thể kháng STEAP2 hoặc mảnh của nó.

34. ADC theo điểm 22, trong đó kháng thể kháng STEAP2 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó liên hợp với:

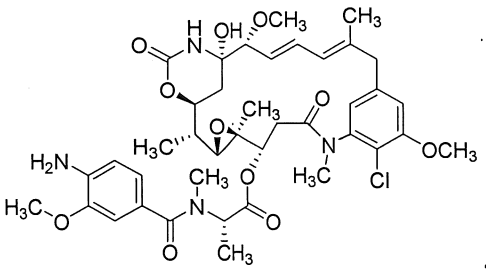


trong đó là liên kết với kháng thể kháng STEAP2 hoặc mảnh của nó.

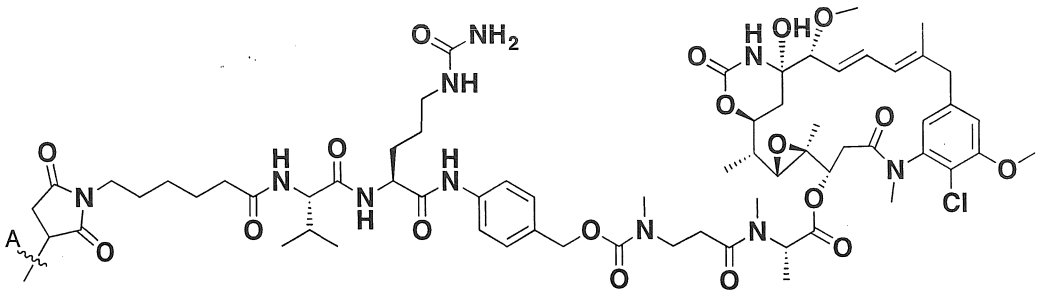
35. ADC theo điểm 23, trong đó tác nhân gây độc tế bào là:



36. ADC theo điểm 23, trong đó tác nhân gây độc tế bào là:

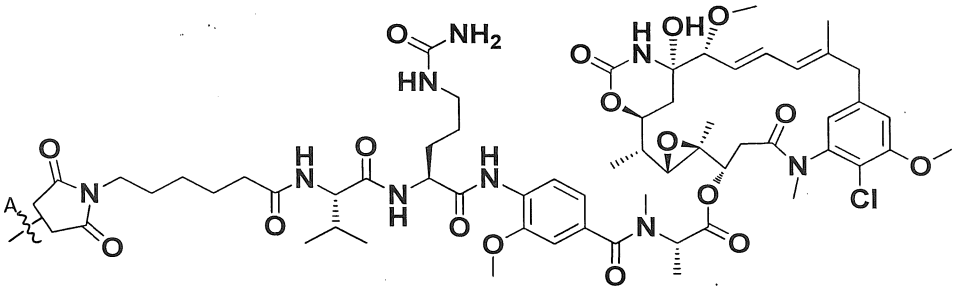


37. ADC theo điểm 23, trong đó kháng thể kháng STEAP2 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó liên hợp với:



trong đó $-\overset{A}{\sim}-$ là liên kết với kháng thể kháng STEAP2 hoặc mảnh của nó.

38. ADC theo điểm 23, trong đó kháng thể kháng STEAP2 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó liên hợp với:



trong đó $-\overset{A}{\sim}-$ là liên kết với kháng thể kháng STEAP2 hoặc mảnh của nó.

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

<120> THỂ LIÊN HỢP THUỐC-KHÁNG THỂ KHÁNG STEAP2, VÀ
DƯỢC PHẨM CHỨA THỂ LIÊN HỢP NÀY

<130> 10296WO01

<150> US 62/399,256
<151> 2016-09-23

<160> 1934

<170> PatentIn phiên bản 3.5

<210> 1
<211> 399
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1
caggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgcagac cctctcactc 60

acctgtgcca tctccgggga cagtgtctct agcaacagtg ctgcttggaa ctggatcagg 120

cagtccccat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actataggtc caagtggtat 180

aatgattatg cagtatctgt gaaaagtcga ataaccatca acccagacac atccaagaac 240

cagttctccc tgcacctgaa ctctgtgact cccgaggaca cggctgtgta ttactgtgca 300

agggcgggaa ttgtagtagt accaggtccg gatatttatt actactacta ctacggtatg 360

gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc gtctcctca 399

<210> 2
<211> 133
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 2

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

```
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
            20                  25                  30

Ser Ala Ala Trp Asn 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 Tyr Asn Asp Tyr Ala
    50                  55                  60

Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65                  70                  75                  80

Gln Phe Ser Leu His Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
                85                  90                  95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Ile Val Val Val Pro Gly Pro Asp Ile
            100                 105                 110

Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
        115                 120                 125

Val Thr Val Ser Ser
    130
```

<210> 3
<211> 30
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 3
ggggacagtg tctctagcaa cagtgctgct 30

<210> 4
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 4

Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala
1 5 10

<210> 5
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 5
acatactata ggtccaagtg gtataat 27

<210> 6
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 6

Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn
1 5

<210> 7
<211> 69
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 7
gcaagggcgg gaattgtagt agtaccaggt ccggatattt attactacta ctactacggt 60

atggacgtc 69

<210> 8
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 8

Ala Arg Ala Gly Ile Val Val Val Pro Gly Pro Asp Ile Tyr Tyr Tyr
1 5 10 15

Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
20

<210> 9
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 9
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattaga agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta ccccctccgat caccttcggc 300

caagggacac gactggagat taaa 324

<210> 10
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223>

<400> 10

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro
85 90 95

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 11
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 11
cagagcatta gaagctat 18

<210> 12
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 12

Gln Ser Ile Arg Ser Tyr
1 5

<210> 13
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 13
gctgcatcc 9

<210> 14

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

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 14

Ala Ala Ser
1

<210> 15
<211> 30
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 15
caacagagtt acagtacccc tccgatcacc 30

<210> 16
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 16

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Ile Thr
1 5 10

<210> 17
<211> 381
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 17
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggata caccttcacc ggctacgata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctgggcaag ggcttgagtg gatgggatgg atcaacccta acagtggtgg cacaaactat 180

gcacagaagt ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240

atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaattggg 300

atggtagtat caggtgctaa ttactactac tactacggta tggacgtctg gggccaaggg 360

accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 18
<211> 127
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 18

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ile Gly Met Val Val Ser Gly Ala Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr
100 105 110

Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 19
<211> 24
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 19
ggatacacct tcaccggcta cgat 24

<210> 20
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 20

Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Asp
1 5

<210> 21
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 21
atcaacccta acagtggtgg caca 24

<210> 22
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 22

Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr
1 5

<210> 23
<211> 60
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 23
gcgagaattg ggatggtagt atcaggtgct aattactact actactacgg tatggacgtc 60

<210> 24
<211> 20
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 24

Ala Arg Ile Gly Met Val Val Ser Gly Ala Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr
1 5 10 15

Gly Met Asp Val
20

<210> 25
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 25
gccatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat atgtaggaga cagagtcatc 60

atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtagatc tggcacagtt ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctgcaa gattacaatt acccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 26
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 26

Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Tyr Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ile Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Arg Ser Gly Thr Val Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asp Tyr Asn Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 27
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 27
cagggcatta gaaatgat 18

<210> 28
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 28

Gln Gly Ile Arg Asn Asp

1 5

<210> 29
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 29
gctgcatcc 9

<210> 30
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 30

Ala Ala Ser
1

<210> 31
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 31
ctgcaagatt acaattaccc gtggacg 27

<210> 32
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 32

Leu Gln Asp Tyr Asn Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 33
<211> 360
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 33
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt acctatgcta tgcactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gactgcaaca tgtttcaact attagtacta atggggttaa cacatattat 180

gcagactctg tgaagggcag attcaccatc tccagagaca attccaagag cacgctgtat 240

cttcaaatgg gcagcctgag agctgaggac atggctgtat attactgtgc gagagataaa 300

gatttttgga gtggttattt tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360

<210> 34
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 34

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Gln His Val
35 40 45

Ser Thr Ile Ser Thr Asn Gly Val Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Gly Ser Leu Arg Ala Glu Asp Met Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Lys Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 35
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 35
ggattcacct tcagtaccta tgct 24

<210> 36
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 36

Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Ala
1 5

<210> 37
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 37
attagtacta atggggttaa caca 24

<210> 38
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 38

Ile Ser Thr Asn Gly Val Asn Thr
1 5

<210> 39
<211> 39
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 39
gcgagagata aagatttttg gagtggttat tttgactac 39

<210> 40
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 40

Ala Arg Asp Lys Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 41
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 41
gaaattgtga tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgta gggccagtca gagtgttagt agcaacttag cctggtacca ccagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tttcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtcg 240

gaagattttg cagcttatta ctgtcagcag tataataatt ggcccatcac cttcggccaa 300

gggacacgac tggagattaa a 321

<210> 42
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 42

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Phe Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Ala Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 43
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 43
cagagtgtta gtagcaac 18

<210> 44

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

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 44

Gln Ser Val Ser Ser Asn
1 5

<210> 45
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 45
ggtgcatcc 9

<210> 46
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 46

Gly Ala Ser
1

<210> 47
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 47
cagcagtata ataattggcc catcacc 27

<210> 48
<211> 9
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 48

Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Ile Thr
1 5

<210> 49
<211> 363
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 49
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtta ctccatcaac agtggtggtc atttctggag ctggatccgc 120

cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt ggggacatct attacagtgg gaacacctac 180

tccattccgt ccctcaagcg tcgaatttcc atgtcagtag acacgtctaa gaaccacttc 240

tccctgaaac tgatctctgt gacggccgcg gacacggcca tttattactg tgcgagaaat 300

agtgggggct atcttgatgc ttttgatatc tggggccaag ggacaatggt caccgtctct 360

tca 363

<210> 50
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 50

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 Tyr Ser Ile Asn Ser Gly
20 25 30

Gly His Phe Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Asp Ile Tyr Tyr Ser Gly Asn Thr Tyr Ser Ile Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asn Ser Gly Gly Tyr Leu Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 51
<211> 30
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 51
ggttactcca tcaacagtgg tggtcatttc 30

<210> 52
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 52

Gly Tyr Ser Ile Asn Ser Gly Gly His Phe
1 5 10

<210> 53
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 53
atctattaca gtgggaacac c 21

<210> 54
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 54

Ile Tyr Tyr Ser Gly Asn Thr
1 5

<210> 55
<211> 39
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 55
gcgagaaata gtgggggcta tcttgatgct tttgatatc 39

<210> 56
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 56

Ala Arg Asn Ser Gly Gly Tyr Leu Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 57
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 57
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccgtca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta ccctccgat caccttcggc 300

caagggacac gactggagat taaa 324

<210> 58
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 58

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro
85 90 95

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 59

<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 59
cagagcatta gcagctat 18

<210> 60
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 60

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 61
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 61
gctgcatcc 9

<210> 62
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 62

Ala Ala Ser
1

<210> 63
<211> 30
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 63
caacagagtt acagtacccc tccgatcacc 30

<210> 64
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 64

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Ile Thr
1 5 10

<210> 65
<211> 387
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 65
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc cgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcaa cctctggatt caccttcagt aactacgact tccactgggt ccgccaaatt 120

agaggacaag gtctggagtg ggtctctact attgacactg ctggtgacac atacttttca 180

ggctccgtga agggccgctt caccatctcc agagacactg ccaaaacctc cttgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgcaag agcccctcgt 300

tatgatagta ctggtaacta ctacaattac tattcctatt tcggcctgga cgtctggggc 360

caagggacca cggtcaccgt ctcctca 387

<210> 66
<211> 129
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 66

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 Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Asp Phe His Trp Val Arg Gln Ile Arg Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Thr Ile Asp Thr Ala Gly Asp Thr Tyr Phe Ser Gly Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ala Lys Thr Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Pro Arg Tyr Asp Ser Thr Gly Asn Tyr Tyr Asn Tyr Tyr Ser
100 105 110

Tyr Phe Gly Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120 125

Ser

<210> 67
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 67
ggattcacct tcagtaacta cgac 24

<210> 68
<211> 8
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 68

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Asp
1 5

<210> 69
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 69
attgacactg ctggtgacac a 21

<210> 70
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 70

Ile Asp Thr Ala Gly Asp Thr
1 5

<210> 71
<211> 69
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 71
gcaagagccc ctcgttatga tagtactggt aactactaca attactattc ctatttcggc 60

ctggacgtc 69

<210> 72
<211> 23
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 72

Ala Arg Ala Pro Arg Tyr Asp Ser Thr Gly Asn Tyr Tyr Asn Tyr Tyr
1 5 10 15

Ser Tyr Phe Gly Leu Asp Val
20

<210> 73
<211> 375
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 73
caggtccagc tggtacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg tttccggata caccctcact gaattatcca tgcactgggt gcgacaggct 120

cctggaaaag ggcttgagtg gatgggaagt tttgatcctg aagatgatga aacaatctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accgaggaca catctacaga cacagcctac 240

atggacctga gcagcctaag atctgaggac acggccgtgt attactgttc aatagaggaa 300

gttcgttggc ggggatcgga ctactactac gttatggacg tctggggcca agggaccacg 360

gtcaccgtct cctca 375

<210> 74
<211> 125
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 74

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu

20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ser Phe Asp Pro Glu Asp Asp Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Asp Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Ile Glu Glu Val Arg Trp Arg Gly Ser Asp Tyr Tyr Tyr Val Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 75
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 75
ggatacaccc tcactgaatt atcc 24

<210> 76
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 76

Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser
1 5

<210> 77

<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 77
tttgatcctg aagatgatga aaca 24

<210> 78
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 78

Phe Asp Pro Glu Asp Asp Glu Thr
1 5

<210> 79
<211> 54
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 79
tcaatagagg aagttcgttg gcggggatcg gactactact acgttatgga cgtc 54

<210> 80
<211> 18
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 80

Ser Ile Glu Glu Val Arg Trp Arg Gly Ser Asp Tyr Tyr Tyr Val Met
1 5 10 15

Asp Val

<210> 81
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 81
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60

tcctgcaggg cttctggagg caccttcagc agatttgcta tcggctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggtac agcaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accacggacg aatccacgag cacagcctac 240

atggagttgc gaagcctgag atctgaggac acggccgtat attactgtac gagagaaggt 300

ataactggtc gaggctacta ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 82
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 82

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Arg Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Arg Phe
20 25 30

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Thr Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Glu Gly Ile Thr Gly Arg Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 83
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 83
ggaggcacct tcagcagatt tgct 24

<210> 84
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 84

Gly Gly Thr Phe Ser Arg Phe Ala
1 5

<210> 85
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 85
atcatcccta tctttggtac agca 24

<210> 86
<211> 8
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 86

Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala
1 5

<210> 87
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 87
acgagagaag gtataactgg tcgaggctac tactactacg gtatggacgt c 51

<210> 88
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 88

Thr Arg Glu Gly Ile Thr Gly Arg Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 89
<211> 357
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 89
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt atttactact ggacctggat ccggcagccc 120

ccagggaagg gactggagtg gattgggaat atcttttaca gtgggagcac caactacaac 180

ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaatca gttttccctg 240

aagttgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agagagactg 300

gggcgttacg atgcttttga taattggggc caagggacaa tggtcaccgt ctcttca 357

<210> 90
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 90

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 Ile Tyr
20 25 30

Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asn Ile Phe 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

Arg Glu Arg Leu Gly Arg Tyr Asp Ala Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 91
<211> 24
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 91
ggtggctcca tcagtattta ctac 24

<210> 92
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 92

Gly Gly Ser Ile Ser Ile Tyr Tyr
1 5

<210> 93
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 93
atcttttaca gtgggagcac c 21

<210> 94
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 94

Ile Phe Tyr Ser Gly Ser Thr
1 5

<210> 95
<211> 39
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 95
gcgagagaga gactggggcg ttacgatgct tttgataat 39

<210> 96
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 96

Ala Arg Glu Arg Leu Gly Arg Tyr Asp Ala Phe Asp Asn
1 5 10

<210> 97
<211> 366
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 97
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctagatt cacctttagt agctatgcca tgagttgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcactt attagtggta gtggtggtag gacatggtac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgttt 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtct attactgtgc gaaagaaggg 300

gggatttttg gagtggttac cttctttgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 98
<211> 122
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 98

```
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 Arg Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Leu Ile Ser Gly Ser Gly Gly Arg Thr Trp Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Lys Glu Gly Gly Ile Phe Gly Val Val Thr Phe Phe Asp Tyr Trp
            100                 105                 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 99
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 99
agattcacct ttagtagcta tgcc 24

<210> 100
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 100

Arg Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 101
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 101
attagtggta gtggtggtag gaca 24

<210> 102
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 102

Ile Ser Gly Ser Gly Gly Arg Thr
1 5

<210> 103
<211> 45
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 103
gcgaaagaag gggggatttt tggagtggtt accttctttg actac 45

<210> 104
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 104

Ala Lys Glu Gly Gly Ile Phe Gly Val Val Thr Phe Phe Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 105
<211> 360
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 105
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagtt attagtggta gtggtgattt cacataccac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagtc cacgctgtat 240

ctgcaattga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaaagggc 300

ttacgatatt ttgactggta cgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360

<210> 106
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 106

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 Val Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Val Ile Ser Gly Ser Gly Asp Phe Thr Tyr His Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Leu Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Lys Gly Leu Arg Tyr Phe Asp Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 107
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 107
ggattcacct ttagcagcta tgcc 24

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

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 108

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 109
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 109
attagtggta gtggtgattt caca 24

<210> 110
<211> 8
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 110

Ile Ser Gly Ser Gly Asp Phe Thr
1 5

<210> 111
<211> 39
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 111
gcgaaaaagg gcttacgata ttttgactgg tacgactac 39

<210> 112
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 112

Ala Lys Lys Gly Leu Arg Tyr Phe Asp Trp Tyr Asp Tyr
1 5 10

<210> 113
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 113
gaaatagttt tgacacagag tcccggcaca ctgtcactct ctcccgggga aagagccacc 60

ttgtcatgta gagcaagtca gtcagtctct agctcttatc tcgcctggta ccagcagaag 120

ccgggacagg cccctagact gctgatctac ggggcaagtt ccagggccac cggaatcccc 180

gaccggttca gtggaagcgg aagcggaacc gattttactt tgacgatttc tagactggag 240

ccagaggatt tcgccgttta ctattgtcaa cagtacggaa gcagcccgtg gacgtttggc 300

cagggcacga aggtagaaat caag 324

<210> 114
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 114

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 115
<211> 36
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 115
agagcaagtc agtcagtctc tagctcttat ctcgcc 36

<210> 116
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 116

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 117
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 117
ggggcaagtt ccagggccac c 21

<210> 118
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 118

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 119
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 119
caacagtacg gaagcagccc gtggacg 27

<210> 120

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

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 120

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr
1 5

<210> 121
<211> 375
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 121
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt agttactact ggacctggat ccggcagacc 120

ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atttattaca gtgggagcac caactacaac 180

ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgaggt ctgtggccgc tgcggacacg gccgtttatt actgtgcgag agggacttac 300

taccgtgata gtagtggaaa atatttcaac tggttcgacc cctggggcca gggaaccctg 360

gtcaccgtct cctca 375

<210> 122
<211> 125
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 122

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 Thr Trp Ile Arg Gln Thr 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 Arg Ser Val Ala Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Thr Tyr Tyr Arg Asp Ser Ser Gly Lys Tyr Phe Asn Trp Phe
100 105 110

Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 123
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 123
ggtggctcca tcagtagtta ctac 24

<210> 124
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 124

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr
1 5

<210> 125
<211> 21
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 125
atttattaca gtgggagcac c 21

<210> 126
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 126

Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr
1 5

<210> 127
<211> 57
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 127
gcgagaggga cttactaccg tgatagtagt ggaaaatatt tcaactggtt cgacccc 57

<210> 128
<211> 19
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 128

Ala Arg Gly Thr Tyr Tyr Arg Asp Ser Ser Gly Lys Tyr Phe Asn Trp
1 5 10 15

Phe Asp Pro

<210> 129

<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 129
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca ggatattagc aactggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatcc 180

aggttcagtg gtagtggatc tgggacagat ttcactctct ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaaaggtt tccctcggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 130
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 130

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 131
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 131
caggatatta gcaactgg 18

<210> 132
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 132

Gln Asp Ile Ser Asn Trp
1 5

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

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 133
gctgcatcc 9

<210> 134
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 134

Ala Ala Ser

1

<210> 135
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 135
caacaggcta aaggtttccc tcggacg 27

<210> 136
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 136

Gln Gln Ala Lys Gly Phe Pro Arg Thr
1 5

<210> 137
<211> 375
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 137
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctttggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtgtcactt atatcatatg atggtgataa taaatactat 180

gtagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccgagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acaacctgcg acctgaggac acggctttct attactgtgc gaaagatgga 300

tttactagtg gctggtacgg ctcctacacc ggtttggacg tctggggcca agggaccacg 360

gtcaccgtct cctca 375

<210> 138

<211> 125
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 138

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Leu Ile Ser Tyr Asp Gly Asp Asn Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Phe Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Gly Phe Thr Ser Gly Trp Tyr Gly Ser Tyr Thr Gly Leu
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 139
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 139
ggattcacct tcagtagctt tggc 24

<210> 140

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

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 140

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
1 5

<210> 141
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 141
atatcatatg atggtgataa taaa 24

<210> 142
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 142

Ile Ser Tyr Asp Gly Asp Asn Lys
1 5

<210> 143
<211> 54
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 143
gcgaaagatg gatttactag tggctggtac ggctcctaca ccggtttgga cgtc 54

<210> 144
<211> 18
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 144

Ala Lys Asp Gly Phe Thr Ser Gly Trp Tyr Gly Ser Tyr Thr Gly Leu
1 5 10 15

Asp Val

<210> 145
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 145
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaatcca 120

gggagagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcttcag tataatagtt accctcggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 146
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 146

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Asn Pro Gly Arg Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 147
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 147
cagggcatta gaaatgat 18

<210> 148
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 148

Gln Gly Ile Arg Asn Asp
1 5

<210> 149
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 149
gctgcatcc 9

<210> 150
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 150

Ala Ala Ser
1

<210> 151
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 151
cttcagtata atagttaccc tcggacg 27

<210> 152
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 152

Leu Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Arg Thr
1 5

<210> 153
<211> 360
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 153

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc tgggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacattcagt aacttcgaca tgcactgggt ccgccaagct 120

gcaggaaaag gtctggagtg ggtctcaatt attgatactg gtggtgacac atactatccg 180

ggctccgtga agggccgatt caccatatcc agagaagatg ccaagaactc cttctatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctatatatt actgtgtaag agggggtat 300

accagtggct gggactactt tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360

<210> 154
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 154

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Trp Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Phe
20 25 30

Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Ala Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ile Ile Asp Thr Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asp Ala Lys Asn Ser Phe Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Val
85 90 95

Arg Gly Gly Tyr Thr Ser Gly Trp Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 155
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 155
ggattcacat tcagtaactt cgac 24

<210> 156
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 156

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Phe Asp
1 5

<210> 157
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 157
attgatactg gtggtgacac a 21

<210> 158
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 158

Ile Asp Thr Gly Gly Asp Thr
1 5

<210> 159

<211> 42
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 159
gtaagagggg ggtataccag tggctgggac tactttgact ac 42

<210> 160
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 160

Val Arg Gly Gly Tyr Thr Ser Gly Trp Asp Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 161
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 161
gacatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtgggaga cagagtcacc 60

atcacttgct gggccagtca gggcattagc agttatttag cctggtatca gcaaaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatccgccg cctgcagcct 240

gaagattttg caagttatta ctgtcaacag cttaataatt acccgtacac ttttggccag 300

gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 162
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 162

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Trp Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu 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 Arg Arg Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Asn Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 163
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 163
cagggcatta gcagttat 18

<210> 164
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 164

Gln Gly Ile Ser Ser Tyr

1 5

<210> 165
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 165
gctgcatcc 9

<210> 166
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 166

Ala Ala Ser
1

<210> 167
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 167
caacagctta ataattaccc gtacact 27

<210> 168
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 168

Gln Gln Leu Asn Asn Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 169
<211> 381
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 169
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggg 300

gtctacagta actacggacg atactactac tactacggta tggacgtctg gggccaaggg 360

accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 170
<211> 127
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 170

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Val Tyr Ser Asn Tyr Gly Arg Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr
100 105 110

Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 171
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 171
ggattcacct tcagtagcta tggc 24

<210> 172
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 172

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly
1 5

<210> 173
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 173
atatggtatg atggaagtaa taaa 24

<210> 174
<211> 8
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 174

Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
1 5

<210> 175
<211> 60
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 175
gcgagagatg gggtctacag taactacgga cgatactact actactacgg tatggacgtc 60

<210> 176
<211> 20
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 176

Ala Arg Asp Gly Val Tyr Ser Asn Tyr Gly Arg Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr
1 5 10 15

Gly Met Asp Val
20

<210> 177
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 177
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcatacgt agctttttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagttcct aatttctgct gcatccagtt tgcaaagagg ggtcccatct 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaggattctt caacttacta ctgtcaacag agttacagta tcccggtcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 178
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 178

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Ser Phe
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu Ile
35 40 45

Ser Ala Ala Ser Ser Leu Gln Arg 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 Ser Ser Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Pro Val
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 179
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 179
cagagcatac gtagcttt 18

<210> 180
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 180

Gln Ser Ile Arg Ser Phe
1 5

<210> 181
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 181
gctgcatcc 9

<210> 182
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 182

Ala Ala Ser
1

<210> 183
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 183

caacagagtt acagtatccc ggtcact 27

<210> 184
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 184

Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Pro Val Thr
1 5

<210> 185
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 185
caggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgcagac cctctcactc 60

acctgtgcca tctccgggga cagtgtctct agcaacagtg ctgcttggaa ctggatcagg 120

cagtccccat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggtat 180

aatgattatg tagtatctgt gaaaagtcga ataatcttca acccagacac atccaagaac 240

cagttctccc tgcagctgaa ctctgtgact cccgaggaca cggctgtgta ttactgtgca 300

agagtgaggc aggattatag aagtggcccg tttgactact ggggccaggg aaccctggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 186
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 186

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn 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 Tyr Asn Asp Tyr Val
50 55 60

Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Ile Phe Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Arg Gln Asp Tyr Arg Ser Gly Pro Phe Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 187
<211> 30
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 187
ggggacagtg tctctagcaa cagtgctgct 30

<210> 188
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 188

Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala
1 5 10

<210> 189
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 189
acatactaca ggtccaagtg gtataat 27

<210> 190
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 190

Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn
1 5

<210> 191
<211> 42
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 191
gcaagagtga ggcaggatta tagaagtggc ccgtttgact ac 42

<210> 192
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 192

Ala Arg Val Arg Gln Asp Tyr Arg Ser Gly Pro Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 193

<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 193
gaaatagtga tgacgcagtc tccagtcacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgtt gggccagtca gagtgttagc agcagcttag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccagactcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacaggg ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccattcac tttcggccct 300

gggaccaaag tggatatcaa a 321

<210> 194
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 194

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Val Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Trp Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 195
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 195
cagagtgtta gcagcagc 18

<210> 196
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 196

Gln Ser Val Ser Ser Ser
1 5

<210> 197
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 197
ggtgcatcc 9

<210> 198
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 198

Gly Ala Ser

1

<210> 199
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 199
cagcagtata ataactggcc attcact 27

<210> 200
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 200

Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Phe Thr
1 5

<210> 201
<211> 354
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 201
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagtt attagtggta gtggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagagcag 300

tatagccggg gctttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 202
<211> 118
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 202

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Val Ile Ser 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 Glu Gln Tyr Ser Arg Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 203
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 203
ggattcacct ttagcagcta tgcc 24

<210> 204
<211> 8
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 204

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 205
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 205
attagtggta gtggtggtag caca 24

<210> 206
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 206

Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr
1 5

<210> 207
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 207
gcgaaagagc agtatagccg gggctttgac tac 33

<210> 208
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 208

Ala Lys Glu Gln Tyr Ser Arg Gly Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 209
<211> 318
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 209
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgtat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agttggttgg cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt attggacgtt cggccaaggg 300

accaaggtgg aaatcaaa 318

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

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 210

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Val Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu 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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Trp Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 211
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 211
cagagtatta gtagttgg 18

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

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 212

Gln Ser Ile Ser Ser Trp
1 5

<210> 213
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 213
aaggcgtct 9

<210> 214

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

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 214

Lys Ala Ser
1

<210> 215
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 215
caacagtata atagttattg gacg 24

<210> 216
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 216

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Trp Thr
1 5

<210> 217
<211> 345
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 217
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgtag cctctggatt caccatcagt agctatggca tgaactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaggtaa taaatactct 180

gtagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa tacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac tcggctgttt attactgtgc gagaggaagg 300

tacttcgatc tctggggccg tggcaccctg gtcactgtct cctca 345

<210> 218
<211> 115
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 218

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 Val Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Gly Asn Lys Tyr Ser Val Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Arg Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 219
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 219
ggattcacca tcagtagcta tggc 24

<210> 220
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 220

Gly Phe Thr Ile Ser Ser Tyr Gly
1 5

<210> 221
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 221
atatcatatg atggaggtaa taaa 24

<210> 222
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 222

Ile Ser Tyr Asp Gly Gly Asn Lys
1 5

<210> 223
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 223
gcgagaggaa ggtacttcga tctc 24

<210> 224
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 224

Ala Arg Gly Arg Tyr Phe Asp Leu
1 5

<210> 225
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 225
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120

gggagagccc ctaacctcct gatctctaag gcgtctagtt taaaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccgtcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttatta ctgccaacag tattatagtt attcttacac ttttggccag 300

gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 226
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 226

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Arg Ala Pro Asn Leu Leu Ile
35 40 45

Ser Lys Ala Ser Ser Leu Lys Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Val Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Tyr Ser Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 227
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 227
cagagtatta gtagctgg 18

<210> 228
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 228

Gln Ser Ile Ser Ser Trp
1 5

<210> 229
<211> 9
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 229
aaggcgtct 9

<210> 230
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 230

Lys Ala Ser
1

<210> 231
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 231
caacagtatt atagttattc ttacact 27

<210> 232
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 232

Gln Gln Tyr Tyr Ser Tyr Ser Tyr Thr
1 5

<210> 233
<211> 360
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 233
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtggtt actactggag ctggatccgc 120

cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgaactctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagggac 300

gacggtgact actacggtat ggacgtctgg ggccaaggga ccacggtcac cgtctcctca 360

<210> 234
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 234

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Asp Gly Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 235
<211> 30
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 235
ggtggctcca tcagcagtgg tggttactac 30

<210> 236
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 236

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr
1 5 10

<210> 237
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 237
atctattaca gtgggagcac c 21

<210> 238
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 238

Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr

1 5

<210> 239
<211> 36
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 239
gcgagggacg acggtgacta ctacggtatg gacgtc 36

<210> 240
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 240

Ala Arg Asp Asp Gly Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 241
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 241
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gactgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggcctccatt cactttcggc 300

cctgggacca aagtggatat caaa 324

<210> 242
<211> 108
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 242

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Thr Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 243
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 243
cagactgtta gcagctac 18

<210> 244
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 244

Gln Thr Val Ser Ser Tyr
1 5

<210> 245
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 245
gatgcatcc 9

<210> 246
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 246

Asp Ala Ser
1

<210> 247
<211> 30
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 247
cagcagcgta gcaactggcc tccattcact 30

<210> 248
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 248

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro Phe Thr
1 5 10

<210> 249
<211> 399
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 249
caggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgcagac cctctcactc 60

acctgtgcca tctccgggga cagtgtctct agtaatcgtg ctgcttggaa ctggatcagg 120

cagtccccat cgagaggcct tcagtggctg ggaaggacat actataggtc caagtggtat 180

aatgattatg cagtatctct gagaagtcga ataaccatca acccagtcac atccaagaac 240

caggtcgccc tgcatatgaa ctctgtgact cccgaggaca cggctgtgta ttactgtgca 300

agggcgggaa ttgttgtagt gccaggtccg gaaactttct actattatga tcacggtttg 360

gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc gtctcctca 399

<210> 250
<211> 133
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 250

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Arg Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Gln
35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
50 55 60

Val Ser Leu Arg Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Val Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80

Gln Val Ala Leu His Met Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Ile Val Val Val Pro Gly Pro Glu Thr
100 105 110

Phe Tyr Tyr Tyr Asp His Gly Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
115 120 125

Val Thr Val Ser Ser
130

<210> 251
<211> 30
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 251
ggggacagtg tctctagtaa tcgtgctgct 30

<210> 252
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 252

Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Arg Ala Ala
1 5 10

<210> 253
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 253
acatactata ggtccaagtg gtataat 27

<210> 254
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 254

Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn
1 5

<210> 255
<211> 69
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 255
gcaagggcgg gaattgttgt agtgccaggt ccggaaactt tctactatta tgatcacggt 60

ttggacgtc 69

<210> 256
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 256

Ala Arg Ala Gly Ile Val Val Val Pro Gly Pro Glu Thr Phe Tyr Tyr
1 5 10 15

Tyr Asp His Gly Leu Asp Val
20

<210> 257
<211> 324
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 257
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattaga agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctgagctcct gatccatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccttca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caagttatta ctgtcaacag agttacagtg cccctccgat caccttcggc 300

caagggacac gactggagat taaa 324

<210> 258
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 258

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Glu Leu Leu Ile
35 40 45

His Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Ala Pro Pro
85 90 95

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 259
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 259
cagagcatta gaagctat 18

<210> 260
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 260

Gln Ser Ile Arg Ser Tyr
1 5

<210> 261
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 261
gctgcatcc 9

<210> 262
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 262

Ala Ala Ser
1

<210> 263
<211> 30
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 263
caacagagtt acagtgcccc tccgatcacc 30

<210> 264
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 264

Gln Gln Ser Tyr Ser Ala Pro Pro Ile Thr
1 5 10

<210> 265
<211> 399
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 265
caggtccagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgcaggc cctctcactc 60

acctgtgcca tctccgggga cagtgtctcc agcaacagtg ctgcttggaa ctggatcagg 120

cagtcccccc cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat attataggtc caagtggtat 180

aatgattatg cagtgtctgt gaaaagtcga ataaccatca acccagacac atccaagaac 240

cacttctccc tgcacctgaa ttctatgact cccgaggaca cggctgtgta ttactgtgca 300

agggcgagaa ttgtagtcgt tccaggtccg gaggtttatt actactacta ctacgatatg 360

gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc gtctcctca 399

<210> 266
<211> 133
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 266

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

Ala Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn 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 Tyr Asn Asp Tyr Ala
50 55 60

Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80

His Phe Ser Leu His Leu Asn Ser Met Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Arg Ile Val Val Val Pro Gly Pro Glu Val
100 105 110

Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Asp Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
115 120 125

Val Thr Val Ser Ser
130

<210> 267
<211> 30
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 267
ggggacagtg tctccagcaa cagtgctgct 30

<210> 268
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 268

Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala
1 5 10

<210> 269
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 269
acatattata ggtccaagtg gtataat 27

<210> 270
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 270

Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn
1 5

<210> 271
<211> 69
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 271
gcaagggcga gaattgtagt cgttccaggt ccggaggttt attactacta ctactacgat 60

atggacgtc 69

<210> 272
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 272

Ala Arg Ala Arg Ile Val Val Val Pro Gly Pro Glu Val Tyr Tyr Tyr
1 5 10 15

Tyr Tyr Tyr Asp Met Asp Val
20

<210> 273
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 273
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattaga agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta gccctccgat caccttcggc 300

caagggacac gactggagat taaa 324

<210> 274
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 274

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Ser Pro Pro
85 90 95

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 275
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 275
cagagcatta gaagctat 18

<210> 276
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 276

Gln Ser Ile Arg Ser Tyr
1 5

<210> 277
<211> 9
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 277
gctgcatcc 9

<210> 278
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 278

Ala Ala Ser
1

<210> 279
<211> 30
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 279
caacagagtt acagtagccc tccgatcacc 30

<210> 280
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 280

Gln Gln Ser Tyr Ser Ser Pro Pro Ile Thr
1 5 10

<210> 281
<211> 399
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 281
caggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgcagac cctctcactc 60

acctgtgtca tctccgggga cagtgtctct actaatagtg ctgcttggaa ctggatcagg 120

cagtccccat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat attataggtc caagtggtat 180

aatgattatg cagtatctgt gagaagtcga ataaccatca acccagtcac atccaagaac 240

caggtcgccc tgcatctgaa ctctgtgact cccgaggaca cggctgtgta ttactgtgca 300

agggcgggaa ttgttgtggt gccaggtccg gaaacttatt actattatta tcacggtttg 360

gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc gtctcctca 399

<210> 282
<211> 133
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 282

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Val Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Thr Asn
20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn 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 Tyr Asn Asp Tyr Ala
50 55 60

Val Ser Val Arg Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Val Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80

Gln Val Ala Leu His Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Ile Val Val Val Pro Gly Pro Glu Thr

100 105 110

Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr His Gly Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
115 120 125

Val Thr Val Ser Ser
130

<210> 283
<211> 30
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 283
ggggacagtg tctctactaa tagtgctgct 30

<210> 284
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 284

Gly Asp Ser Val Ser Thr Asn Ser Ala Ala
1 5 10

<210> 285
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 285
acatattata ggtccaagtg gtataat 27

<210> 286
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 286

Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn
1 5

<210> 287
<211> 69
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 287
gcaagggcgg gaattgttgt ggtgccaggt ccggaaactt attactatta ttatcacggt 60

ttggacgtc 69

<210> 288
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 288

Ala Arg Ala Gly Ile Val Val Val Pro Gly Pro Glu Thr Tyr Tyr Tyr
1 5 10 15

Tyr Tyr His Gly Leu Asp Val
20

<210> 289
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 289
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gaacattaga agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatccatgtt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta cccctccgat caccttcggc 300

cacgggacac gactggaaat taaa 324

<210> 290
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 290

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Arg Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

His Val Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro
85 90 95

Ile Thr Phe Gly His Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 291
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 291
cagaacatta gaagctat 18

<210> 292
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 292

Gln Asn Ile Arg Ser Tyr
1 5

<210> 293
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 293
gttgcatcc 9

<210> 294
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 294

Val Ala Ser
1

<210> 295
<211> 30
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 295

caacagagtt acagtacccc tccgatcacc 30

<210> 296
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 296

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Ile Thr
1 5 10

<210> 297
<211> 348
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 297
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccctcagc agtaatagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgtag acacgtccca gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattactg tgcgagacag 300

aactactttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctca 348

<210> 298
<211> 116
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 298

Gln Leu 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 Leu Ser Ser Asn

20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Gln Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 299
<211> 30
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 299
ggtggctccc tcagcagtaa tagttactac 30

<210> 300
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 300

Gly Gly Ser Leu Ser Ser Asn Ser Tyr Tyr
1 5 10

<210> 301

<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 301
atctattata gtgggagcac c 21

<210> 302
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 302

Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr
1 5

<210> 303
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 303
gcgagacaga actactttga ctac 24

<210> 304
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 304

Ala Arg Gln Asn Tyr Phe Asp Tyr
1 5

<210> 305
<211> 321
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 305
gacatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgct gggccagtca gggcattagc aggtatttag cctggtatca gcaaaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatagtt atcctctcac tttcggccct 300

gggaccaaac tggatatcaa a 321

<210> 306
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 306

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Trp Ala Ser Gln Gly Ile Ser Arg Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu 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 Pro Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys

100 105

<210> 307
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 307
cagggcatta gcaggtat 18

<210> 308
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 308

Gln Gly Ile Ser Arg Tyr
1 5

<210> 309
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 309
gctgcatcc 9

<210> 310
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 310

Ala Ala Ser
1

<210> 311
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 311
caacagctta atagttatcc tctcact 27

<210> 312
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 312

Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 313
<211> 345
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 313
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctccagt acctatggca tgaactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactac 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag acctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaggaagg 300

tacttcgatc tctggggccg tggcaccctg gtcactgtct cctca 345

<210> 314
<211> 115
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 314

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 Val Ser Gly Phe Thr Ser Ser Thr Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val 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 Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Arg Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 315
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 315
ggattcacct ccagtaccta tggc 24

<210> 316
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 316

Gly Phe Thr Ser Ser Thr Tyr Gly
1 5

<210> 317
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 317
atatcatatg atggaagtaa taaa 24

<210> 318
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 318

Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
1 5

<210> 319
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 319
gcgagaggaa ggtacttcga tctc 24

<210> 320
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 320

Ala Arg Gly Arg Tyr Phe Asp Leu
1 5

<210> 321
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 321
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggccagtca aattattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagcaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataaaagtt attcttacac ctttggccag 300

gggaccaacc tggagatcaa a 321

<210> 322
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 322

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ile Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Ala 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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Lys Ser Tyr Ser Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Asn Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 323
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 323
caaattatta gtagctgg 18

<210> 324
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 324

Gln Ile Ile Ser Ser Trp
1 5

<210> 325
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 325
aaggcgtct 9

<210> 326
<211> 3
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 326

Lys Ala Ser
1

<210> 327
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 327
caacagtata aaagttattc ttacacc 27

<210> 328
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 328

Gln Gln Tyr Lys Ser Tyr Ser Tyr Thr
1 5

<210> 329
<211> 378
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 329
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgggactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180

gtagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

ctacgatttt tggagaatta ctactactac tacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360

acggtcaccg tctcctca 378

<210> 330
<211> 126
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 330

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Leu Arg Phe Leu Glu Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 331
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 331
ggattcacct tcagtagcta tggc 24

<210> 332
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 332

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly
1 5

<210> 333
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 333
atatggtatg atggaagtaa taaa 24

<210> 334
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 334

Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
1 5

<210> 335
<211> 57
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 335
gcgagagagg ggctacgatt tttggagaat tactactact actacggtat ggacgtc 57

<210> 336
<211> 19
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 336

Ala Arg Glu Gly Leu Arg Phe Leu Glu Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 337
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 337
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtattagc agcacctact tagcctggta ccagcagaga 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta cctcaccgta cacttttggc 300

caggggacca agctggagat caaa 324

<210> 338
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 338

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Thr
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Thr Ser Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 339
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 339
cagagtatta gcagcaccta c 21

<210> 340
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 340

Gln Ser Ile Ser Ser Thr Tyr
1 5

<210> 341
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 341
ggtgcatcc 9

<210> 342
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 342

Gly Ala Ser
1

<210> 343
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 343
cagcagtatg gtacctcacc gtacact 27

<210> 344
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 344

Gln Gln Tyr Gly Thr Ser Pro Tyr Thr
1 5

<210> 345

<211> 345
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 345
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctccagt acctatggca tgaactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactac 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag acctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaggaagg 300

tacttcgatc tctggggccg tggcaccctg gtcactgtct cctca 345

<210> 346
<211> 115
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 346

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 Val Ser Gly Phe Thr Ser Ser Thr Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val 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 Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Arg Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 347
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 347
ggattcacct ccagtaccta tggc 24

<210> 348
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 348

Gly Phe Thr Ser Ser Thr Tyr Gly
1 5

<210> 349
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 349
atatcatatg atggaagtaa taaa 24

<210> 350
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 350

Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
1 5

<210> 351
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 351
gcgagaggaa ggtacttcga tctc 24

<210> 352
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 352

Ala Arg Gly Arg Tyr Phe Asp Leu
1 5

<210> 353
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 353
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggccagtca aattattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagcaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataaaagtt attcttacac ctttggccag 300

gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 354
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 354

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ile Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Ala 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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Lys Ser Tyr Ser Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 355
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 355
caaattatta gtagctgg 18

<210> 356
<211> 6
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 356

Gln Ile Ile Ser Ser Trp
1 5

<210> 357
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 357
aaggcgtct 9

<210> 358
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 358

Lys Ala Ser
1

<210> 359
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 359
caacagtata aaagttattc ttacacc 27

<210> 360
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 360

Gln Gln Tyr Lys Ser Tyr Ser Tyr Thr
1 5

<210> 361
<211> 345
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 361
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctccagt acctatggca tgaactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatttg atggaagtaa taaatactac 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga gcagcctgag acctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaggaagg 300

tacttcgatc tctggggccg tggcaccctg gtcactgtct cctca 345

<210> 362
<211> 115
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 362

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 Val Ser Gly Phe Thr Ser Ser Thr Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Phe 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 Ser Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Arg Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 363
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 363
ggattcacct ccagtaccta tggc 24

<210> 364
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 364

Gly Phe Thr Ser Ser Thr Tyr Gly
1 5

<210> 365
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 365

atatcatttg atggaagtaa taaa 24

<210> 366
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 366

Ile Ser Phe Asp Gly Ser Asn Lys
1 5

<210> 367
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 367
gcgagaggaa ggtacttcga tctc 24

<210> 368
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 368

Ala Arg Gly Arg Tyr Phe Asp Leu
1 5

<210> 369
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 369
gacacccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggccagtca aattattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagcaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataaaagtt attcttacac ctttggccag 300

gggaccaacc tggagatcaa a 321

<210> 370
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 370

Asp Thr Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ile Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Ala 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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Lys Ser Tyr Ser Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Asn Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 371
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 371
caaattatta gtagctgg 18

<210> 372
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 372

Gln Ile Ile Ser Ser Trp
1 5

<210> 373
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 373
aaggcgtct 9

<210> 374
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 374

Lys Ala Ser
1

<210> 375
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 375
caacagtata aaagttattc ttacacc 27

<210> 376
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 376

Gln Gln Tyr Lys Ser Tyr Ser Tyr Thr
1 5

<210> 377
<211> 345
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 377
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctccagt acctatggca tgaactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatttg atggaagtaa taaatactac 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga gcagcctgag acctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaggaagg 300

tacttcgatc tctggggccg tggcaccctg gtcactgtct cctca 345

<210> 378
<211> 115
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 378

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 Val Ser Gly Phe Thr Ser Ser Thr Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Phe 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 Ser Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Arg Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 379
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 379
ggattcacct ccagtaccta tggc 24

<210> 380
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 380

Gly Phe Thr Ser Ser Thr Tyr Gly
1 5

<210> 381
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 381
atatcatttg atggaagtaa taaa 24

<210> 382
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 382

Ile Ser Phe Asp Gly Ser Asn Lys
1 5

<210> 383
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 383
gcgagaggaa ggtacttcga tctc 24

<210> 384
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 384

Ala Arg Gly Arg Tyr Phe Asp Leu
1 5

<210> 385

<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 385
gacacccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggccagtca aattattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagcaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataaaagtt attcttacac ctttggccag 300

gggaccaacc tggagatcaa a 321

<210> 386
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 386

Asp Thr Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ile Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Ala 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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Lys Ser Tyr Ser Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Asn Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 387
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 387
caaattatta gtagctgg 18

<210> 388
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 388

Gln Ile Ile Ser Ser Trp
1 5

<210> 389
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 389
aaggcgtct 9

<210> 390
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 390

Lys Ala Ser

1

<210> 391
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 391
caacagtata aaagttattc ttacacc 27

<210> 392
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 392

Gln Gln Tyr Lys Ser Tyr Ser Tyr Thr
1 5

<210> 393

<400> 393
000

<210> 394

<400> 394
000

<210> 395

<400> 395
000

<210> 396

<400> 396
000

<210> 397

<400> 397
000

<210> 398

<400> 398
000

<210> 399

<400> 399
000

<210> 400

<400> 400
000

<210> 401
<211> 369
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 401
gaagtgcaac tggtggagtc tgggggaggc ttagtacagc ctggcgggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag ccactggatt cacctttgat gattttacca tgcactgggt ccggcaagct 120

ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt atcagttgga atagtggtag cataggctat 180

gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240

ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt actactgtgc aaaagataat 300

agtggctacg gctattatta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 402
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 402

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 Thr Gly Phe Thr Phe Asp Asp Phe

20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly 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 Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Asn Ser Gly Tyr Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 403
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 403
ggattcacct ttgatgattt tacc 24

<210> 404
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 404

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Phe Thr
1 5

<210> 405

<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 405
atcagttgga atagtggtag cata 24

<210> 406
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 406

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 407
<211> 48
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 407
gcaaaagata atagtggcta cggctattat tactacggta tggacgtc 48

<210> 408
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 408

Ala Lys Asp Asn Ser Gly Tyr Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 409
<211> 321
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 409
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca cagtgttagc aggaactcag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg caatttatta ctgtcagcag tataataatt ggcctctcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 410
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 410

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser His Ser Val Ser Arg Asn
20 25 30

Ser Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Ile Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 411
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 411
cacagtgtta gcaggaac 18

<210> 412
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 412

His Ser Val Ser Arg Asn
1 5

<210> 413
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 413
ggtgcatcc 9

<210> 414
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 414

Gly Ala Ser
1

<210> 415
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 415
cagcagtata ataattggcc tctcact 27

<210> 416
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 416

Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 417
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 417
gaagtgcaac tggtggaatc ggggggaggc ttggtacagc ctggcgggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt ctcctttgat gattatacca tgcactgggt ccggcaacct 120

ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtag cataggctat 180

gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240

ctgcaaatga acagtctgag agctggggac acggccttgt actactgtgc aaaagataat 300

agtggctacg gctattacta ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 418
<211> 124
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 418

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 Ser Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala 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 Gly Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Asn Ser Gly Tyr Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 419
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 419
ggattctcct ttgatgatta tacc 24

<210> 420
<211> 8
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 420

Gly Phe Ser Phe Asp Asp Tyr Thr
1 5

<210> 421
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 421
attagttgga atagtggtag cata 24

<210> 422
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 422

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 423
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 423
gcaaaagata atagtggcta cggctattac tactactacg gtatggacgt c 51

<210> 424
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 424

Ala Lys Asp Asn Ser Gly Tyr Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 425
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 425
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccagactcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tattataact ggcctctcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 426
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 426

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Trp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 427
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 427
cagagtgtta gcagcaac 18

<210> 428
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 428

Gln Ser Val Ser Ser Asn
1 5

<210> 429
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 429

ggtgcatcc 9

<210> 430
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 430

Gly Ala Ser
1

<210> 431
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 431
cagcagtatt ataactggcc tctcact 27

<210> 432
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 432

Gln Gln Tyr Tyr Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 433
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 433
gaagtacagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60

tcctgtgtag cctctggatt ccccttgct gattatacca tgcactgggt ccggcaagct 120

ccagggaagg gcctggagtg ggtctcagat attagttgga atagtggtag caaaggctat 180

gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa ctccctgtat 240

ctgcaaatga acagtctgag aactgaggac acggccttct attactgtgc aaaagatatg 300

agtggctacg cccactactt ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 434
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 434

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Pro Phe Ala Asp Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Asp Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys Gly Tyr Ala 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 Thr Glu Asp Thr Ala Phe Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Met Ser Gly Tyr Ala His Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 435
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 435
ggattcccct ttgctgatta tacc 24

<210> 436
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 436

Gly Phe Pro Phe Ala Asp Tyr Thr
1 5

<210> 437
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 437
attagttgga atagtggtag caaa 24

<210> 438
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 438

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys
1 5

<210> 439

<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 439
gcaaaagata tgagtggcta cgcccactac ttctactacg gtatggacgt c 51

<210> 440
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 440

Ala Lys Asp Met Ser Gly Tyr Ala His Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 441
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 441
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc ggccaagtca gagcattagc agctatttaa attggtttca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta cccctccgat caccttcggc 300

caagggacac gactggagat taaa 324

<210> 442
<211> 108
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 442

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 Pro Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro
85 90 95

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 443
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 443
cagagcatta gcagctat 18

<210> 444
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 444

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 445
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 445
gctgcatcc 9

<210> 446
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 446

Ala Ala Ser
1

<210> 447
<211> 30
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 447
caacagagtt acagtacccc tccgatcacc 30

<210> 448
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 448

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Ile Thr
1 5 10

<210> 449
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 449
gaagtacaac tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctaagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatacca tgcactgggt ccggcaagtt 120

ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggcag cttggcctac 180

gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ttccctgtat 240

ctgcaaatga acagtcttca ccctgaggac acggccctct attactgtgt aaaagatggt 300

agtggctacg gccactactc ctactacggt ttggacgtct ggggccaggg gaccacggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 450
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 450

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ala Tyr Ala 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 His Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly His Tyr Ser Tyr Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 451
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 451
ggattcacct ttgatgatta tacc 24

<210> 452
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 452

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Thr
1 5

<210> 453
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 453
attagttgga atagtggcag cttg 24

<210> 454
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 454

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Leu
1 5

<210> 455
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 455
gtaaaagatg gtagtggcta cggccactac tcctactacg gtttggacgt c 51

<210> 456
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 456

Val Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly His Tyr Ser Tyr Tyr Gly Leu Asp
1 5 10 15

Val

<210> 457
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 457

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gttcaccttg gacgttcggc 300

caagggacca aggtggaaat caaa 324

<210> 458
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 458

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 459
<211> 21
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 459
cagagtgtta gcagcagcta c 21

<210> 460
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 460

Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr
1 5

<210> 461
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 461
ggtgcatcc 9

<210> 462
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 462

Gly Ala Ser
1

<210> 463
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 463
cagcagtatg gtagttcacc ttggacg 27

<210> 464
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 464

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr
1 5

<210> 465
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 465
gaagtacagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60

tcctgtgtag cctctggatt ccccttttgct gattatacca tgcactgggt ccggcaagct 120

ccagggaagg gcctggagtg ggtctcagat attagttgga atagtggtag cataggctat 180

gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa ctccctgtat 240

ctgcaaatga acagtctgag aactgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagatatg 300

agtggctacg cccactactt ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 466
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 466

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Pro Phe Ala Asp Tyr
            20                  25                  30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Asp Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala 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 Thr Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Lys Asp Met Ser Gly Tyr Ala His Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met Asp
            100                 105                 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 467
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 467
ggattcccct ttgctgatta tacc 24

<210> 468
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 468

Gly Phe Pro Phe Ala Asp Tyr Thr
1 5

<210> 469
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 469
attagttgga atagtggtag cata 24

<210> 470
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 470

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 471
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 471
gcaaaagata tgagtggcta cgcccactac ttctactacg gtatggacgt c 51

<210> 472
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 472

Ala Lys Asp Met Ser Gly Tyr Ala His Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 473
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 473
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctttgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta cccctccgat caccttcggc 300

caagggacac gactggagat taaa 324

<210> 474
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 474

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Phe Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro
85 90 95

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 475
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 475
cagagcatta gcagctat 18

<210> 476
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 476

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 477
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 477
gctgcatcc 9

<210> 478
<211> 3
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 478

Ala Ala Ser
1

<210> 479
<211> 30
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 479
caacagagtt acagtacccc tccgatcacc 30

<210> 480
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 480

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Ile Thr
1 5 10

<210> 481
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 481
gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgaaactc 60

tcctgtacag cctctggatt cacctttgct gattatacca tgcactgggt ccgacaaggt 120

ccagggaagg gcctggagtg ggtctcagat attagttgga atagtggtag taaaggctat 180

gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240

ctgcaaatga acagtctgag aactgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagatatg 300

agtggctacg cccactacta ctactacgct ttggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 482
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 482

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ala Asp Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Asp Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys Gly Tyr Ala 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 Thr Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Met Ser Gly Tyr Ala His Tyr Tyr Tyr Tyr Ala Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 483
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 483
ggattcacct ttgctgatta tacc 24

<210> 484
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 484

Gly Phe Thr Phe Ala Asp Tyr Thr
1 5

<210> 485
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 485
attagttgga atagtggtag taaa 24

<210> 486
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 486

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys
1 5

<210> 487
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 487
gcaaaagata tgagtggcta cgcccactac tactactacg ctttggacgt c 51

<210> 488
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 488

Ala Lys Asp Met Ser Gly Tyr Ala His Tyr Tyr Tyr Tyr Ala Leu Asp
1 5 10 15

Val

<210> 489
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 489
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta acccccccgat caccttcggc 300

caagggacac gactggagat taaa 324

<210> 490
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 490

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Asn Pro Pro
85 90 95

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 491
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 491
cagagcatta gcaactat 18

<210> 492
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 492

Gln Ser Ile Ser Asn Tyr
1 5

<210> 493
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 493
gctgcatcc 9

<210> 494
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 494

Ala Ala Ser
1

<210> 495
<211> 30
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 495
caacagagtt acagtaaccc cccgatcacc 30

<210> 496
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 496

Gln Gln Ser Tyr Ser Asn Pro Pro Ile Thr
1 5 10

<210> 497

<211> 363
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 497
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agaaaaggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccagtcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgac agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaagaaggg 300

gggcatgact atggtggtac ctttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 498
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 498

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 Arg Lys
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Val Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val 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 Thr Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Glu Gly Gly His Asp Tyr Gly Gly Thr Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 499
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 499
ggattcacct tcagtagaaa aggc 24

<210> 500
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 500

Gly Phe Thr Phe Ser Arg Lys Gly
1 5

<210> 501
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 501
atatcatatg atggaagtaa taaa 24

<210> 502
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 502

Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
1 5

<210> 503
<211> 42
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 503
gcgaaagaag gggggcatga ctatggtggt acctttgact ac 42

<210> 504
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 504

Ala Lys Glu Gly Gly His Asp Tyr Gly Gly Thr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 505
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 505
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggcgagtca ggacattaac aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagttcct gatctacgat gcatccaatt tggaaacagg ggtcccatca 180

aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatattg caacatatta ctgtcaacag tatgatgatc tcccattcac tttcggccct 300

gggaccaaag tggatatcaa a 321

<210> 506
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 506

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asp Leu Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 507
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 507
caggacatta acaactat 18

<210> 508

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

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 508

Gln Asp Ile Asn Asn Tyr
1 5

<210> 509
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 509
gatgcatcc 9

<210> 510
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 510

Asp Ala Ser
1

<210> 511
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 511
caacagtatg atgatctccc attcact 27

<210> 512
<211> 9
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 512

Gln Gln Tyr Asp Asp Leu Pro Phe Thr
1 5

<210> 513
<211> 369
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 513
gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatacca tgcactgggt ccggcaagct 120

ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtag tataggctat 180

gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa gtccctgtat 240

ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagataat 300

agtggctacg gtcactacta ctacggaatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtcgcctca 369

<210> 514
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 514

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Asn Ser Gly Tyr Gly His Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ala Ser
115 120

<210> 515
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 515
ggattcacct ttgatgatta tacc 24

<210> 516
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 516

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Thr
1 5

<210> 517
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 517
attagttgga atagtggtag tata 24

<210> 518
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 518

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 519
<211> 48
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 519
gcaaaagata atagtggcta cggtcactac tactacggaa tggacgtc 48

<210> 520
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 520

Ala Lys Asp Asn Ser Gly Tyr Gly His Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 521
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 521
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcaaaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcac tatattaact ggcctctcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 522
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 522

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ile Asn Trp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 523

<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 523
cagagtgtta gcagcaac 18

<210> 524
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 524

Gln Ser Val Ser Ser Asn
1 5

<210> 525
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 525
ggtgcatcc 9

<210> 526
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 526

Gly Ala Ser
1

<210> 527
<211> 27
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 527
cagcactata ttaactggcc tctcact 27

<210> 528
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 528

Gln His Tyr Ile Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 529
<211> 369
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 529
gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatacca tgcactgggt ccggcaagct 120

ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtag tataggctat 180

gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa gtccctgtat 240

ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagataat 300

agtggctacg gtcactacta ctacggaatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtcgcctca 369

<210> 530
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 530

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Asn Ser Gly Tyr Gly His Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ala Ser
115 120

<210> 531
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 531
ggattcacct ttgatgatta tacc 24

<210> 532
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 532

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Thr
1 5

<210> 533
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 533
attagttgga atagtggtag tata 24

<210> 534
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 534

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 535
<211> 48
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 535
gcaaaagata atagtggcta cggtcactac tactacggaa tggacgtc 48

<210> 536
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 536

Ala Lys Asp Asn Ser Gly Tyr Gly His Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 537
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 537
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcaaaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcac tatattaact ggcctctcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 538
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 538

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ile Asn Trp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 539
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 539
cagagtgtta gcagcaac 18

<210> 540
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 540

Gln Ser Val Ser Ser Asn
1 5

<210> 541
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 541
ggtgcatcc 9

<210> 542
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 542

Gly Ala Ser
1

<210> 543
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 543
cagcactata ttaactggcc tctcact 27

<210> 544
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 544

Gln His Tyr Ile Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 545
<211> 354
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 545
caggtgcagt tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtggtg cgtctggatt caccttcaga agttatggca tgcactgggt ccgccagact 120

ccaggcaggg ggctggagtg ggtggcaatg atatattatg atggaaataa taaatactat 180

gcagactccg tgaggggccg attcaccgtt tccagagaca attccaagaa caccctgtat 240

ctgcaaatga gcagcctgag agccgaggac acggctctat atttctgtgc gcgagggcct 300

gggtacaact ggctcgaccc ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 546
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 546

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 Gly Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Met Ile Tyr Tyr Asp Gly Asn Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Pro Gly Tyr Asn Trp Leu Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 547
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 547

ggattcacct tcagaagtta tggc 24

<210> 548
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 548

Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Gly
1 5

<210> 549
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 549
atatattatg atggaaataa taaa 24

<210> 550
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 550

Ile Tyr Tyr Asp Gly Asn Asn Lys
1 5

<210> 551
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 551
gcgcgagggc ctgggtacaa ctggctcgac ccc 33

<210> 552
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 552

Ala Arg Gly Pro Gly Tyr Asn Trp Leu Asp Pro
1 5 10

<210> 553
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 553
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtattagc aggaacttgg cctggtacca gcaraaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataacc ggcctctcac tttcggcgga 300

gggaccgagg tggagatcaa a 321

<210> 554
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<220>
<221> BI?N TH?
<222> (38)..(38)
<223> Xaa = Axit amin b?t k?

<400> 554

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Arg Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Xaa Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Arg Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 555
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 555
cagagtatta gcaggaac 18

<210> 556
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 556

Gln Ser Ile Ser Arg Asn
1 5

<210> 557

<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 557
ggtgcatcc 9

<210> 558
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 558

Gly Ala Ser
1

<210> 559
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 559
cagcagtata ataaccggcc tctcact 27

<210> 560
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 560

Gln Gln Tyr Asn Asn Arg Pro Leu Thr
1 5

<210> 561
<211> 354
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 561
caggtgcagt tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

gcctgtgttg cgtctggatt caccttcaga agttatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg gactgcagtg ggtggcaatg atttactatg atggtaagaa taaatattat 180

gcagactccg tgaggggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacactgtat 240

ctgcaaatga acaatctgag agtcgaggac acggctatgt atttctgtgc gcgagggcct 300

gggtacaatt ggctcgaccc ctggggccag ggaaccctgg tcactgtttc ctca 354

<210> 562
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 562

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ala Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Gln Trp Val
35 40 45

Ala Met Ile Tyr Tyr Asp Gly Lys Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Pro Gly Tyr Asn Trp Leu Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 563
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 563
ggattcacct tcagaagtta tggc 24

<210> 564
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 564

Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Gly
1 5

<210> 565
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 565
atttactatg atggtaagaa taaa 24

<210> 566
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 566

Ile Tyr Tyr Asp Gly Lys Asn Lys
1 5

<210> 567
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 567
gcgcgagggc ctgggtacaa ttggctcgac ccc 33

<210> 568
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 568

Ala Arg Gly Pro Gly Tyr Asn Trp Leu Asp Pro
1 5 10

<210> 569
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 569
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagaattagc agcaacttgg cctggtacca gcaaaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tagcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaggatgttg cagtttatta ctgtcagcaa catcataact ggcctctcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 570

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

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 570

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Arg Ile Ser Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ser Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His His Asn Trp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 571
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 571
cagagaatta gcagcaac 18

<210> 572
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 572

Gln Arg Ile Ser Ser Asn
1 5

<210> 573
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 573
ggtgcatcc 9

<210> 574
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 574

Gly Ala Ser
1

<210> 575
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 575
cagcaacatc ataactggcc tctcact 27

<210> 576
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 576

Gln Gln His His Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 577
<211> 354
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 577
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgctg cgtctggatt taccttcaga agttatgcca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcaatg gtatactatg atggaaataa tcaatactat 180

gcagactccg tgaggggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgatgac acggctgtgt atttctgtgc gcgagggcct 300

gggtacaact ggctcgaccc ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 578
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 578

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Met Val Tyr Tyr Asp Gly Asn Asn Gln Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Arg 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 Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Pro Gly Tyr Asn Trp Leu Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 579
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 579
ggatttacct tcagaagtta tgcc 24

<210> 580
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 580

Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Ala
1 5

<210> 581
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 581
gtatactatg atggaaataa tcaa 24

<210> 582
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 582

Val Tyr Tyr Asp Gly Asn Asn Gln
1 5

<210> 583
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 583
gcgcgagggc ctgggtacaa ctggctcgac ccc 33

<210> 584
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 584

Ala Arg Gly Pro Gly Tyr Asn Trp Leu Asp Pro
1 5 10

<210> 585
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 585
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc aggaacttgg cctggtacca gcaaaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccggcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggcctctcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggtgatcaa a 321

<210> 586
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 586

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Val Ile Lys
100 105

<210> 587
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 587
cagagtgtta gcaggaac 18

<210> 588
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 588

Gln Ser Val Ser Arg Asn
1 5

<210> 589
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 589
ggtgcatcc 9

<210> 590
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 590

Gly Ala Ser
1

<210> 591
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 591

cagcagtata ataactggcc tctcact 27

<210> 592
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 592

Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 593
<211> 354
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 593
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtattg cgtctggatt taccttcaga agttatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcaatg atatattatg atggaaacaa taaatactat 180

gcagactccg tgaggggccg attcaccatc tccagagaca actccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgatgac acggctgtgt atttctgtgc gcgagggcct 300

gggtacaact ggctcgaccc ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 594
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 594

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 Ile Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Met Ile Tyr Tyr Asp Gly Asn Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Arg 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 Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Pro Gly Tyr Asn Trp Leu Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 595
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 595
ggatttacct tcagaagtta tggc 24

<210> 596
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 596

Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Gly
1 5

<210> 597

<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 597
atatattatg atggaaacaa taaa 24

<210> 598
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 598

Ile Tyr Tyr Asp Gly Asn Asn Lys
1 5

<210> 599
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 599
gcgcgagggc ctgggtacaa ctggctcgac ccc 33

<210> 600
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 600

Ala Arg Gly Pro Gly Tyr Asn Trp Leu Asp Pro
1 5 10

<210> 601
<211> 321
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 601
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccaca ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttgg cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataaca ggcctctcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 602
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 602

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Arg Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 603
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 603
cagagtgtta gcagcaac 18

<210> 604
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 604

Gln Ser Val Ser Ser Asn
1 5

<210> 605
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 605
ggtgcatcc 9

<210> 606
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 606

Gly Ala Ser
1

<210> 607
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 607
cagcagtata ataacaggcc tctcact 27

<210> 608
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 608

Gln Gln Tyr Asn Asn Arg Pro Leu Thr
1 5

<210> 609
<211> 354
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 609
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc cggggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgctg cgtctggatt caccttcaga agttttggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaggg gactggagtg ggtggcaatg atatattttg atggaaaaaa taaatactat 180

gcagactccg tgaggggccg attcaccatt tccagagaca attccaagaa caccctgtat 240

ctggaaatga gtagcctgag agccgaggac acggctgtat atttctgtgc gcgagggcct 300

gggtacaact ggctcgaccc ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 610
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 610

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Met Ile Tyr Phe Asp Gly Lys Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Glu Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Pro Gly Tyr Asn Trp Leu Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 611
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 611
ggattcacct tcagaagttt tggc 24

<210> 612
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 612

Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe Gly
1 5

<210> 613
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 613
atatattttg atggaaaaaa taaa 24

<210> 614
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 614

Ile Tyr Phe Asp Gly Lys Asn Lys
1 5

<210> 615
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 615
gcgcgagggc ctgggtacaa ctggctcgac ccc 33

<210> 616
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 616

Ala Arg Gly Pro Gly Tyr Asn Trp Leu Asp Pro
1 5 10

<210> 617
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 617
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagtcacc 60

ctctcctgta gggccagtca gagtattagc aggaacttgg cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tgtcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctacagtct 240

gaagattttg cagtttttca ctgtcagcag tataataata ggcctctcac tttcggcgga 300

gggaccgagg tggagatcaa a 321

<210> 618
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 618

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Arg Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Phe His Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Arg Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 619
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 619
cagagtatta gcaggaac 18

<210> 620
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 620

Gln Ser Ile Ser Arg Asn
1 5

<210> 621
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 621
ggtgcatcc 9

<210> 622
<211> 3
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 622

Gly Ala Ser
1

<210> 623
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 623
cagcagtata ataataggcc tctcact 27

<210> 624
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 624

Gln Gln Tyr Asn Asn Arg Pro Leu Thr
1 5

<210> 625
<211> 354
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 625
caggtgcaat tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc cggggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgctg cgtctggatt caccttcaga agttttggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaggg gactggagtg ggtggcaatg atatattttg atggaaaaaa taaatactat 180

gcagactccg tgaggggccg attcaccatt tccagagaca attccaagaa caccctgtat 240

ctggaaatga gtagcctgag agccgaggac acggctgtat atttctgtgc gcgagggcct 300

gggtacaact ggctcgaccc ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 626
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 626

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Met Ile Tyr Phe Asp Gly Lys Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Glu Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Pro Gly Tyr Asn Trp Leu Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 627
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 627
ggattcacct tcagaagttt tggc 24

<210> 628
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 628

Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe Gly
1 5

<210> 629
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 629
atatattttg atggaaaaaa taaa 24

<210> 630
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 630

Ile Tyr Phe Asp Gly Lys Asn Lys
1 5

<210> 631
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 631

gcgcgagggc ctgggtacaa ctggctcgac ccc 33

<210> 632
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 632

Ala Arg Gly Pro Gly Tyr Asn Trp Leu Asp Pro
1 5 10

<210> 633
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 633
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagtcacc 60

ctctcctgta gggccagtca gagtattagc aggaacttgg cctggtacca gcaraaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tgtcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctacagtct 240

gaagattttg cagtttttca ctgtcagcag tataataata ggcctctcac tttcggcgga 300

gggaccgagg tggagatcaa a 321

<210> 634
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<220>
<221> BI?N TH?
<222> (38)..(38)
<223> Xaa = Axit amin b?t k?

<400> 634

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Arg Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Xaa Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Phe His Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Arg Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 635
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 635
cagagtatta gcaggaac 18

<210> 636
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 636

Gln Ser Ile Ser Arg Asn
1 5

<210> 637
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 637
ggtgcatcc 9

<210> 638
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 638

Gly Ala Ser
1

<210> 639
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 639
cagcagtata ataataggcc tctcact 27

<210> 640
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 640

Gln Gln Tyr Asn Asn Arg Pro Leu Thr
1 5

<210> 641

<211> 354
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 641
caggtgcaat tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc cggggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgctg cgtctggatt caccttcaga agttttggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaggg gactggagtg ggtggcaatg atatattttg atggaaaaaa taaatactat 180

gcagactccg tgaggggccg attcaccatt tccagagaca attccaagaa caccctgtat 240

ctggaaatga gcagcctgag agccgaggac acggctgtat atttctgtgc gcgagggcct 300

gggtacaatt ggctcgaccc ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 642
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 642

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Met Ile Tyr Phe Asp Gly Lys Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Glu Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Pro Gly Tyr Asn Trp Leu Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 643
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 643
ggattcacct tcagaagttt tggc 24

<210> 644
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 644

Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe Gly
1 5

<210> 645
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 645
atatattttg atggaaaaaa taaa 24

<210> 646
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 646

Ile Tyr Phe Asp Gly Lys Asn Lys
1 5

<210> 647
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 647
gcgcgagggc ctgggtacaa ttggctcgac ccc 33

<210> 648
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 648

Ala Arg Gly Pro Gly Tyr Asn Trp Leu Asp Pro
1 5 10

<210> 649
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 649
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgta gggccagtca gagtgttagc aggaacttgg cctggtacca gcaaaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tgtcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctacagtct 240

gaagattttg cagtttttca ctgtcagcag tataataata ggcctctcac tttcggcgga 300

gggaccgagg tggagatcaa a 321

<210> 650
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 650

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Phe His Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Arg Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 651
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 651
cagagtgtta gcaggaac 18

<210> 652
<211> 6
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 652

Gln Ser Val Ser Arg Asn
1 5

<210> 653
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 653
ggtgcatcc 9

<210> 654
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 654

Gly Ala Ser
1

<210> 655
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 655
cagcagtata ataataggcc tctcact 27

<210> 656
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 656

Gln Gln Tyr Asn Asn Arg Pro Leu Thr
1 5

<210> 657
<211> 354
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 657
caggtgcaat tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc cggggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgctg cgtctggatt caccttcaga agttttggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaggg gactggagtg ggtggcaatg atatattttg atggaaaaaa taaatactat 180

gcagactccg tgaggggccg attcaccatt tccagagaca attccaagaa caccctgtat 240

ctggaaatga gcagcctgag agccgaggac acggctgtat atttctgtgc gcgagggcct 300

gggtacaatt ggctcgaccc ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 658
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 658

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Met Ile Tyr Phe Asp Gly Lys Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

Leu Glu Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Pro Gly Tyr Asn Trp Leu Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 659
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 659
ggattcacct tcagaagttt tggc 24

<210> 660
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 660

Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe Gly
1 5

<210> 661
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 661

atatattttg atggaaaaaa taaa 24

<210> 662
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 662

Ile Tyr Phe Asp Gly Lys Asn Lys
1 5

<210> 663
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 663
gcgcgagggc ctgggtacaa ttggctcgac ccc 33

<210> 664
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 664

Ala Arg Gly Pro Gly Tyr Asn Trp Leu Asp Pro
1 5 10

<210> 665
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 665
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgta gggccagtca gagtgttagc aggaacttgg cctggtacca gcaaaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tgtcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctacagtct 240

gaagattttg cagtttttca ctgtcagcag tataataata ggcctctcac tttcggcgga 300

gggaccgagg tggagatcaa a 321

<210> 666
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 666

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Phe His Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Arg Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 667
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 667
cagagtgtta gcaggaac 18

<210> 668
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 668

Gln Ser Val Ser Arg Asn
1 5

<210> 669
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 669
ggtgcatcc 9

<210> 670
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 670

Gly Ala Ser
1

<210> 671
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 671
cagcagtata ataataggcc tctcact 27

<210> 672
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 672

Gln Gln Tyr Asn Asn Arg Pro Leu Thr
1 5

<210> 673
<211> 354
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 673
caggtgcagt tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgttg cgtctggatt caccttcaga agttatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg gactgcagtg ggtggcaatg atttactatg atggtaagaa taaatattat 180

gcagactccg tgaggggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagtctgag agccgaagac acggctatgt atttctgtgc gcgagggcct 300

gggtacaact ggctcgaccc ctggggccag ggaaccctgg tcactgtctc ctca 354

<210> 674
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 674

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 Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Gln Trp Val
35 40 45

Ala Met Ile Tyr Tyr Asp Gly Lys Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Arg 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 Met Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Pro Gly Tyr Asn Trp Leu Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 675
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 675
ggattcacct tcagaagtta tggc 24

<210> 676
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 676

Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Gly
1 5

<210> 677
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 677
atttactatg atggtaagaa taaa 24

<210> 678
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 678

Ile Tyr Tyr Asp Gly Lys Asn Lys
1 5

<210> 679
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 679
gcgcgagggc ctgggtacaa ctggctcgac ccc 33

<210> 680
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 680

Ala Arg Gly Pro Gly Tyr Asn Trp Leu Asp Pro
1 5 10

<210> 681

<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 681
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagaattagc agcaacttgg cctggtacca gcaaaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tagcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagatgttg cagtttatta ctgtcagcaa cataataact ggcctctcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 682
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 682

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Arg Ile Ser Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ser Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Asn Trp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 683
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 683
cagagaatta gcagcaac 18

<210> 684
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 684

Gln Arg Ile Ser Ser Asn
1 5

<210> 685
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 685
ggtgcatcc 9

<210> 686
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 686

Gly Ala Ser

1

<210> 687
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 687
cagcaacata ataactggcc tctcact 27

<210> 688
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 688

Gln Gln His Asn Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 689
<211> 354
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 689
caggtgcaat tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc cggggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgctg cgtctggttt caccttcaga agttttggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaggg gactggagtg ggtggcaatg atatattttg atggaaaaaa taaatactat 180

gcagactccg tgaggggccg attcaccatt tccagagaca attccaagaa caccctgtat 240

ctggaaatga gtagcctgag agccgaggac acggctgtat atttctgtgc gcgagggcct 300

gggtacaact ggctcgaccc ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 690
<211> 118
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 690

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Met Ile Tyr Phe Asp Gly Lys Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Glu Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Pro Gly Tyr Asn Trp Leu Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 691
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 691
ggtttcacct tcagaagttt tggc 24

<210> 692
<211> 8
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 692

Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe Gly
1 5

<210> 693
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 693
atatattttg atggaaaaaa taaa 24

<210> 694
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 694

Ile Tyr Phe Asp Gly Lys Asn Lys
1 5

<210> 695
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 695
gcgcgagggc ctgggtacaa ctggctcgac ccc 33

<210> 696
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 696

Ala Arg Gly Pro Gly Tyr Asn Trp Leu Asp Pro
1 5 10

<210> 697
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 697
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagtcatc 60

ctctcctgta gggccagtca gagtattagc aggaacttgg cctggtacca gcaaaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcaaccacca gggccactgg tgtcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctacagtct 240

gaagattttg cagtttttta ctgtcagcag tataataata ggcctctcac tttcggcgga 300

gggaccgagg tggagatcaa a 321

<210> 698
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 698

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Ile Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Arg Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Thr Thr Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Phe Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Arg Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 699
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 699
cagagtatta gcaggaac 18

<210> 700
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 700

Gln Ser Ile Ser Arg Asn
1 5

<210> 701
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 701
ggtgcaacc 9

<210> 702

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

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 702

Gly Ala Thr
1

<210> 703
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 703
cagcagtata ataataggcc tctcact 27

<210> 704
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 704

Gln Gln Tyr Asn Asn Arg Pro Leu Thr
1 5

<210> 705
<211> 354
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 705
caggtgcaat tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc cggggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgctg cgtctggttt caccttcaga agttttggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaggg gactggagtg ggtggcaatg atatattttg atggaaaaaa taaatactat 180

gcagactccg tgaggggccg attcaccatt tccagagaca attccaagaa caccctgtat 240

ctggaaatga gtagcctgag agccgaggac acggctgtat atttctgtgc gcgagggcct 300

gggtacaact ggctcgaccc ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 706
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 706

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Met Ile Tyr Phe Asp Gly Lys Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Glu Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Pro Gly Tyr Asn Trp Leu Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 707
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 707
ggtttcacct tcagaagttt tggc 24

<210> 708
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 708

Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe Gly
1 5

<210> 709
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 709
atatattttg atggaaaaaa taaa 24

<210> 710
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 710

Ile Tyr Phe Asp Gly Lys Asn Lys
1 5

<210> 711
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 711
gcgcgagggc ctgggtacaa ctggctcgac ccc 33

<210> 712
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 712

Ala Arg Gly Pro Gly Tyr Asn Trp Leu Asp Pro
1 5 10

<210> 713
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 713
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagtcatc 60

ctctcctgta gggccagtca gagtattagc aggaacttgg cctggtacca gcaraaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcaaccacca gggccactgg tgtcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctacagtct 240

gaagattttg cagtttttta ctgtcagcag tataataata ggcctctcac tttcggcgga 300

gggaccgagg tggagatcaa a 321

<210> 714
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<220>
<221> BI?N TH?
<222> (38)..(38)
<223> Xaa = Axit amin b?t k?

<400> 714

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Ile Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Arg Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Xaa Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Thr Thr Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Phe Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Arg Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 715
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 715
cagagtatta gcaggaac 18

<210> 716
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 716

Gln Ser Ile Ser Arg Asn

1 5

<210> 717
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 717
ggtgcaacc 9

<210> 718
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 718

Gly Ala Thr
1

<210> 719
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 719
cagcagtata ataataggcc tctcact 27

<210> 720
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 720

Gln Gln Tyr Asn Asn Arg Pro Leu Thr
1 5

<210> 721
<211> 354
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 721
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtattg cgtctggatt taccttcaga agttatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcaatg atatattatg atggaaacaa taaatactat 180

gcagactccg tgaggggccg attcaccatc tccagagaca actccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgatgac acggctgtgt atttctgtgc gcgagggcct 300

gggtacaact ggctcgaccc ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 722
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 722

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 Ile Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Met Ile Tyr Tyr Asp Gly Asn Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Arg 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 Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Pro Gly Tyr Asn Trp Leu Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 723
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 723
ggatttacct tcagaagtta tggc 24

<210> 724
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 724

Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Gly
1 5

<210> 725
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 725
atatattatg atggaaacaa taaa 24

<210> 726
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 726

Ile Tyr Tyr Asp Gly Asn Asn Lys
1 5

<210> 727
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 727
gcgcgagggc ctgggtacaa ctggctcgac ccc 33

<210> 728
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 728

Ala Arg Gly Pro Gly Tyr Asn Trp Leu Asp Pro
1 5 10

<210> 729
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 729
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccaca ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttgg cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataaca ggcctctcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 730
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 730

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Arg Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 731
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 731
cagagtgtta gcagcaac 18

<210> 732

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

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 732

Gln Ser Val Ser Ser Asn
1 5

<210> 733
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 733
ggtgcatcc 9

<210> 734
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 734

Gly Ala Ser
1

<210> 735
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 735
cagcagtata ataacaggcc tctcact 27

<210> 736
<211> 9
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 736

Gln Gln Tyr Asn Asn Arg Pro Leu Thr
1 5

<210> 737
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 737
gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattattcca tgcactgggt ccggcaagct 120

ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtcgtag catagactat 180

gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240

ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgt aaaagataat 300

agtggctatg gccgctatta ctactacggg atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

tccgtctcct ca 372

<210> 738
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 738

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Arg Ser Ile Asp Tyr Ala 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 Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Lys Asp Asn Ser Gly Tyr Gly Arg Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Ser Val Ser Ser
115 120

<210> 739
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 739
ggattcacct ttgatgatta ttcc 24

<210> 740
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 740

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ser
1 5

<210> 741
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 741
attagttgga atagtcgtag cata 24

<210> 742
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 742

Ile Ser Trp Asn Ser Arg Ser Ile
1 5

<210> 743
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 743
gtaaaagata atagtggcta tggccgctat tactactacg ggatggacgt c 51

<210> 744
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 744

Val Lys Asp Asn Ser Gly Tyr Gly Arg Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 745
<211> 321
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 745
aaaatagtga tgacgcagtc tcccgccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc ggcaacttag cctggtacca gcaaaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactag tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttattt ctgtcagcac tattataact ggcctctcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggagatcag a 321

<210> 746
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 746

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Gly Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Ser Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln His Tyr Tyr Asn Trp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg

100 105

<210> 747
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 747
cagagtgtta gcggcaac 18

<210> 748
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 748

Gln Ser Val Ser Gly Asn
1 5

<210> 749
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 749
ggtgcatcc 9

<210> 750
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 750

Gly Ala Ser
1

<210> 751
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 751
cagcactatt ataactggcc tctcact 27

<210> 752
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 752

Gln His Tyr Tyr Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 753
<211> 369
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 753
gaagtgcaac tggtggagtc tgggggaggc ttagtacagc ctggcgggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag ccactggatt cacctttgat gattttacca tgcactgggt ccggcaagct 120

ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt atcagttgga atagtggtag cataggctat 180

gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240

ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt actactgtgc aaaagataat 300

agtggctacg gctattatta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 754
<211> 123
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 754

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 Thr Gly Phe Thr Phe Asp Asp Phe
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly 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 Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Asn Ser Gly Tyr Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 755
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 755
ggattcacct ttgatgattt tacc 24

<210> 756
<211> 8
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 756

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Phe Thr
1 5

<210> 757
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 757
atcagttgga atagtggtag cata 24

<210> 758
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 758

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 759
<211> 48
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 759
gcaaaagata atagtggcta cggctattat tactacggta tggacgtc 48

<210> 760
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 760

Ala Lys Asp Asn Ser Gly Tyr Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 761
<211> 339
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 761
gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60

atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacagctcca acaataagaa ctacttagct 120

tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atctacccgg 180

gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcaata ttatagtact 300

ccgtacactt ttggccaggg gaccaagctg gagatcaaa 339

<210> 762
<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 762

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30

Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 763
<211> 36
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 763
cagagtgttt tatacagctc caacaataag aactac 36

<210> 764
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 764

Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr
1 5 10

<210> 765
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 765

tgggcatct 9

<210> 766
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 766

Trp Ala Ser
1

<210> 767
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 767
cagcaatatt atagtactcc gtacact 27

<210> 768
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 768

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 769
<211> 369
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 769
caggtcacct tgaaggagtc tggtcctgcg ctggtgaaac ccacacagac cctcacactg 60

acctgcacct tctctgggtt ctcactcagc actagtggaa tgtgtgtgag ctggatccgt 120

cagcccccag ggaaggccct ggagtggctt gcacgcattg attgggatga tgataaatac 180

tacagcacat ctctgaagac caggctcacc atctccaagg acacctccaa aaaccaggtg 240

gtccttacaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca cgtattactg tgcacggatg 300

gatatagtgg gagctagagg ggggtggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 770
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 770

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

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

Trp Leu Ala Arg Ile Asp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Ser Thr Ser
50 55 60

Leu Lys Thr Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Met Asp Ile Val Gly Ala Arg Gly Gly Trp Phe Asp Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 771
<211> 30
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 771
gggttctcac tcagcactag tggaatgtgt 30

<210> 772
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 772

Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser Gly Met Cys
1 5 10

<210> 773
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 773
attgattggg atgatgataa a 21

<210> 774
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 774

Ile Asp Trp Asp Asp Asp Lys
1 5

<210> 775

<211> 45
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 775
gcacggatgg atatagtggg agctagaggg gggtggttcg acccc 45

<210> 776
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 776

Ala Arg Met Asp Ile Val Gly Ala Arg Gly Gly Trp Phe Asp Pro
1 5 10 15

<210> 777
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 777
gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggcattagc aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagtccct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aagttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt acccgctcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 778
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 778

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Lys 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 Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 779
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 779
cagggcatta gcaattat 18

<210> 780
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 780

Gln Gly Ile Ser Asn Tyr

1 5

<210> 781
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 781
gctgcatcc 9

<210> 782
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 782

Ala Ala Ser
1

<210> 783
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 783
caacagtata atagttaccc gctcact 27

<210> 784
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 784

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 785
<211> 404
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 785
caggtgcagt tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgctg cgtctggatt caccttcaga agttatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcaatg atatattatg atggaaataa taaaaagtat 180

gcagactccg tgaggggccg attcaccatt tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agtcgaggac acggctgtgt atttctgtgc gcgagggcct 300

gggtacaact ggctcgaccc ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcagccaaa 360

acaacagccc cacccgttta tccactggcc cctggaagct tggg 404

<210> 786
<211> 134
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 786

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Met Ile Tyr Tyr Asp Gly Asn Asn Lys Lys Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Arg 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 Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Pro Gly Tyr Asn Trp Leu Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Pro Val Tyr Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Gly Ser Leu
130

<210> 787
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 787
ggattcacct tcagaagtta tggc 24

<210> 788
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 788

Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Gly
1 5

<210> 789
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 789
atatattatg atggaaataa taaa 24

<210> 790
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 790

Ile Tyr Tyr Asp Gly Asn Asn Lys
1 5

<210> 791
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 791
gcgcgagggc ctgggtacaa ctggctcgac ccc 33

<210> 792
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 792

Ala Arg Gly Pro Gly Tyr Asn Trp Leu Asp Pro
1 5 10

<210> 793
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 793
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc aggaacttgg cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactga tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcattctca acatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cactttatta ctgtcaacaa tatagtaact ggcctctcac tttcggcgga 300

gggaccgagg tggagatcaa a 321

<210> 794
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 794

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Asp Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Ile Leu Asn Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asn Trp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 795
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 795
cagagtgtta gcaggaac 18

<210> 796
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 796

Gln Ser Val Ser Arg Asn
1 5

<210> 797
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 797
ggtgcatcc 9

<210> 798
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 798

Gly Ala Ser
1

<210> 799
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 799

caacaatata gtaactggcc tctcact 27

<210> 800
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 800

Gln Gln Tyr Ser Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 801
<211> 354
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 801
caggtgcaat tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc cggggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgctg cgtctggttt caccttcaga agttttggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaggg gactggagtg ggtggcaatg atatattttg atggaaaaaa taaatactat 180

gcagactccg tgaggggccg attcaccatt tccagagaca attccaagaa caccctgtat 240

ctggaaatga gtagcctgag agccgaggac acggctgtat atttctgtgc gcgagggcct 300

gggtacaact ggctcgaccc ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 802
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 802

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Met Ile Tyr Phe Asp Gly Lys Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Glu Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Pro Gly Tyr Asn Trp Leu Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 803
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 803
ggtttcacct tcagaagttt tggc 24

<210> 804
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 804

Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe Gly
1 5

<210> 805

<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 805
atatattttg atggaaaaaa taaa 24

<210> 806
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 806

Ile Tyr Phe Asp Gly Lys Asn Lys
1 5

<210> 807
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 807
gcgcgagggc ctgggtacaa ctggctcgac ccc 33

<210> 808
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 808

Ala Arg Gly Pro Gly Tyr Asn Trp Leu Asp Pro
1 5 10

<210> 809
<211> 321
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 809
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagtcatc 60

ctctcctgta gggccagtca gagtattagc aggaacttgg cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcaaccacca gggccactgg tgtcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctacagtct 240

gaagattttg cagttttta ctgtcagcag tataataata ggcctctcac tttcggcgga 300

gggaccgagg tggagatcaa a 321

<210> 810
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 810

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Ile Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Arg Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Thr Thr Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Phe Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Arg Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 811
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 811
cagagtatta gcaggaac 18

<210> 812
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 812

Gln Ser Ile Ser Arg Asn
1 5

<210> 813
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 813
ggtgcaacc 9

<210> 814
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 814

Gly Ala Thr
1

<210> 815
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 815
cagcagtata ataataggcc tctcact 27

<210> 816
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 816

Gln Gln Tyr Asn Asn Arg Pro Leu Thr
1 5

<210> 817
<211> 354
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 817
caggtgcaat tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc cggggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgctg cgtctggttt caccttcaga agttttggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaggg gactggagtg ggtggcaatg atatattttg atggaaaaaa taaatactat 180

gcagactccg tgaggggccg attcaccatt tccagagaca attccaagaa caccctgtat 240

ctggaaatga gtagcctgag agccgaggac acggctgtat atttctgtgc gcgagggcct 300

gggtacaact ggctcgaccc ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 818
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 818

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Met Ile Tyr Phe Asp Gly Lys Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Glu Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Pro Gly Tyr Asn Trp Leu Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 819
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 819
ggtttcacct tcagaagttt tggc 24

<210> 820
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 820

Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe Gly
1 5

<210> 821
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 821
atatattttg atggaaaaaa taaa 24

<210> 822
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 822

Ile Tyr Phe Asp Gly Lys Asn Lys
1 5

<210> 823
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 823
gcgcgagggc ctgggtacaa ctggctcgac ccc 33

<210> 824
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 824

Ala Arg Gly Pro Gly Tyr Asn Trp Leu Asp Pro
1 5 10

<210> 825
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 825
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagtcatc 60

ctctcctgta gggccagtca gagtattagc aggaacttgg cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcaaccacca gggccactgg tgtcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctacagtct 240

gaagattttg cagttttta ctgtcagcag tataataata ggcctctcac tttcggcgga 300

gggaccgagg tggagatcaa a 321

<210> 826
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 826

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Ile Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Arg Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Thr Thr Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Phe Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Arg Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 827
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 827
cagagtatta gcaggaac 18

<210> 828
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 828

Gln Ser Ile Ser Arg Asn
1 5

<210> 829
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 829
ggtgcaacc 9

<210> 830
<211> 3
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 830

Gly Ala Thr
1

<210> 831
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 831
cagcagtata ataataggcc tctcact 27

<210> 832
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 832

Gln Gln Tyr Asn Asn Arg Pro Leu Thr
1 5

<210> 833
<211> 351
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 833
caggtgcacc tggaagagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgttcag cgtctggttt caccttcagt agttatgcca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaactaa taaatattat 180

ttagattccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgttt 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaagac acggctgtgt attactgtgc gagagatcgg 300

ggaagtataa taacccactg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc a 351

<210> 834
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 834

Gln Val His Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Thr Asn Lys Tyr Tyr Leu Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Arg Gly Ser Ile Ile Thr His Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 835
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 835
ggtttcacct tcagtagtta tgcc 24

<210> 836
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 836

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 837
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 837
atatggtatg atggaactaa taaa 24

<210> 838
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 838

Ile Trp Tyr Asp Gly Thr Asn Lys
1 5

<210> 839
<211> 30
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 839

gcgagagatc ggggaagtat aataacccac 30

<210> 840
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 840

Ala Arg Asp Arg Gly Ser Ile Ile Thr His
1 5 10

<210> 841
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 841
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctataggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gaacattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag acttacagta cccctccgat caccttcggc 300

caagggacac gactggagat taaa 324

<210> 842
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 842

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Ile Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Ser Ser Tyr

```
            20                  25                  30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Tyr Ser Thr Pro Pro
                85                  90                  95

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 843
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 843
cagaacatta gcagctat 18

<210> 844
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 844

```
Gln Asn Ile Ser Ser Tyr
1               5
```

<210> 845
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 845
gctgcatcc 9

<210> 846
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 846

Ala Ala Ser
1

<210> 847
<211> 30
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 847
caacagactt acagtacccc tccgatcacc 30

<210> 848
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 848

Gln Gln Thr Tyr Ser Thr Pro Pro Ile Thr
1 5 10

<210> 849
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 849
gaagtacagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacggc ctggcaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatacca tgcactgggt ccgccaagct 120

ccagggaagg gcctggagtg ggtctcagat attagttgga atagtgggac cataggctat 180

gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240

ctgcaaatga acagtctgag acctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagatatg 300

agtggctacg cccactacta ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 850
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 850

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Arg Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Asp Ile Ser Trp Asn Ser Gly Thr Ile Gly Tyr Ala 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 Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Met Ser Gly Tyr Ala His Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 851
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 851
ggattcacct ttgatgatta tacc 24

<210> 852
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 852

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Thr
1 5

<210> 853
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 853
attagttgga atagtgggac cata 24

<210> 854
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 854

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Thr Ile

1 5

<210> 855
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 855
gcaaaagata tgagtggcta cgcccactac tactactacg gtatggacgt c 51

<210> 856
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 856

Ala Lys Asp Met Ser Gly Tyr Ala His Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 857
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 857
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta cccctccgat caccttcggc 300

caagggacac gactggagat taaa 324

<210> 858
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 858

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro
85 90 95

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 859
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 859
cagagcatta gcagctat 18

<210> 860
<211> 6
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 860

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 861
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 861
gctgcatcc 9

<210> 862
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 862

Ala Ala Ser
1

<210> 863
<211> 30
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 863
caacagagtt acagtacccc tccgatcacc 30

<210> 864
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 864

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Ile Thr
1 5 10

<210> 865
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 865
gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatacca tgcactgggt ccggcaagct 120

ccagggaagg gcctggagtg ggtctccgat attagttgga atagtggtag cataggctat 180

gcggactctg tgaagggccg attcaccgtc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240

ctgcaaatga acagtctgag aggtgaggac acggccctgt attactgtgc aaaagatatg 300

agtggctacg cccactacgg ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 866
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 866

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Asp Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Gly Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Met Ser Gly Tyr Ala His Tyr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 867
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 867
ggattcacct ttgatgatta tacc 24

<210> 868
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 868

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Thr
1 5

<210> 869
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 869
attagttgga atagtggtag cata 24

<210> 870
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 870

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 871
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 871
gcaaaagata tgagtggcta cgcccactac ggctactacg gtatggacgt c 51

<210> 872
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 872

Ala Lys Asp Met Ser Gly Tyr Ala His Tyr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 873
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 873
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagg aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagtcc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta accctccgat caccttcggc 300

caagggacac gactggagat taaa 324

<210> 874
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 874

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Asn Pro Pro
85 90 95

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 875
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 875
cagagcatta ggaactat 18

<210> 876
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 876

Gln Ser Ile Arg Asn Tyr
1 5

<210> 877
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 877
gctgcatcc 9

<210> 878
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 878

Ala Ala Ser
1

<210> 879

<211> 30
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 879
caacagagtt acagtaaccc tccgatcacc 30

<210> 880
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 880

Gln Gln Ser Tyr Ser Asn Pro Pro Ile Thr
1 5 10

<210> 881
<211> 369
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 881
gaagcgcagc tggtggaatc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60

tcctgtacaa cctctggatt cacctttgat gattatacca tgcactgggt ccggcaagct 120

ccagggaagg gcctggagtg gatctctgat attagttgga atggtggaac caaaggctat 180

gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaaaaa ctccctgtat 240

ctgcaaatgg acagtctgag aggtgaggac acggccttat attactgtgt aaaagataaa 300

agtggctacg ggcacttcta cttcggtttg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 882
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 882

Glu Ala Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Thr Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Ser Asp Ile Ser Trp Asn Gly Gly Thr Lys Gly Tyr Ala 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 Asp Ser Leu Arg Gly Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly His Phe Tyr Phe Gly Leu Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 883
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 883
ggattcacct ttgatgatta tacc 24

<210> 884
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 884

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Thr
1 5

<210> 885
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 885
attagttgga atggtggaac caaa 24

<210> 886
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 886

Ile Ser Trp Asn Gly Gly Thr Lys
1 5

<210> 887
<211> 48
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 887
gtaaaagata aaagtggcta cgggcacttc tacttcggtt tggacgtc 48

<210> 888
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 888

Val Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly His Phe Tyr Phe Gly Leu Asp Val
1 5 10 15

<210> 889
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 889
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgactgcgt ctgtaggaga cagagtcacc 60

ttcacttgcc gggcaagtca gagcattagc aggcatttaa gttggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tggaaagtgg ggtcccttca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaccct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agctacagta accctccgat caccttcggc 300

caagggacac gactggagat taaa 324

<210> 890
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 890

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Phe Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Arg His
20 25 30

Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Glu 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 His Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Asn Pro Pro
85 90 95

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 891
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 891
cagagcatta gcaggcat 18

<210> 892
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 892

Gln Ser Ile Ser Arg His
1 5

<210> 893
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 893
gctgcatcc 9

<210> 894
<211> 3
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 894

Ala Ala Ser
1

<210> 895
<211> 30
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 895
caacagagct acagtaaccc tccgatcacc 30

<210> 896
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 896

Gln Gln Ser Tyr Ser Asn Pro Pro Ile Thr
1 5 10

<210> 897
<211> 369
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 897
gaagtgcagt tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caagtttgct gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120

ccagggaagg gcctggagtg ggtctcagag attagttgga atagtggtag cataggttat 180

gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240

ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgt aaaagataaa 300

agtggctacg ggcactacta tatcggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcatc 360

gtctcctcc 369

<210> 898
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 898

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Lys Phe Ala Asp Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Glu Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly 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 Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly His Tyr Tyr Ile Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Ile Val Ser Ser
115 120

<210> 899
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 899
ggattcaagt ttgctgatta tgcc 24

<210> 900
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 900

Gly Phe Lys Phe Ala Asp Tyr Ala
1 5

<210> 901
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 901
attagttgga atagtggtag cata 24

<210> 902
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 902

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 903
<211> 48
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 903
gtaaaagata aaagtggcta cgggcactac tatatcggta tggacgtc 48

<210> 904
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 904

Val Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly His Tyr Tyr Ile Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 905
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 905
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagtattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta cccctccgat caccttcggc 300

caagggacac gactggagat taaa 324

<210> 906
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 906

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro
85 90 95

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 907
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 907
cagagtatta gcagctat 18

<210> 908
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 908

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 909
<211> 9
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 909
gctgcatcc 9

<210> 910
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 910

Ala Ala Ser
1

<210> 911
<211> 30
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 911
caacagagtt acagtacccc tccgatcacc 30

<210> 912
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 912

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Ile Thr
1 5 10

<210> 913
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 913
gaagtgcacc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatacca tgcactgggt ccggcaagct 120

ccagggaagg gcctggagtg ggtctccgat attagttgga atagtggtag cataggctat 180

gcggactctg tgaagggccg attcaccgtc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240

ctgcaaatga acagtctgag aggtgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagatatg 300

agtggctacg gccactacgg caagtacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 914
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 914

Glu Val His Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Asp Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Gly Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Met Ser Gly Tyr Gly His Tyr Gly Lys Tyr Gly Met Asp

100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 915
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 915
ggattcacct ttgatgatta tacc 24

<210> 916
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 916

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Thr
1 5

<210> 917
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 917
attagttgga atagtggtag cata 24

<210> 918
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 918

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 919
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 919
gcaaaagata tgagtggcta cggccactac ggcaagtacg gtatggacgt c 51

<210> 920
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 920

Ala Lys Asp Met Ser Gly Tyr Gly His Tyr Gly Lys Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 921
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 921
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagg agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagtcc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcaacag tctgcaacct 240

gacgattttg caacttacta ctgtcaacag acttacagta accctccgat caccttcggc 300

caagggacac gactggagat taaa 324

<210> 922
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 922

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Tyr Ser Asn Pro Pro
85 90 95

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 923
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 923
cagagcatta ggagctat 18

<210> 924

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

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 924

Gln Ser Ile Arg Ser Tyr
1 5

<210> 925
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 925
gctgcatcc 9

<210> 926
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 926

Ala Ala Ser
1

<210> 927
<211> 30
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 927
caacagactt acagtaaccc tccgatcacc 30

<210> 928
<211> 10
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 928

Gln Gln Thr Tyr Ser Asn Pro Pro Ile Thr
1 5 10

<210> 929
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 929
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggagac ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatacca tgcactgggt ccggcaagct 120

ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaatt attagttgga atggtaatac cattgactat 180

gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240

cttcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagataag 300

agtggctacg gacacttcta ctattacgtt ttggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 930
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 930

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ile Ile Ser Trp Asn Gly Asn Thr Ile Asp Tyr Ala 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 Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly His Phe Tyr Tyr Tyr Val Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 931
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 931
ggattcacct ttgatgatta tacc 24

<210> 932
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 932

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Thr
1 5

<210> 933
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 933
attagttgga atggtaatac catt 24

<210> 934
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 934

Ile Ser Trp Asn Gly Asn Thr Ile
1 5

<210> 935
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 935
gcaaaagata agagtggcta cggacacttc tactattacg ttttggacgt c 51

<210> 936
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 936

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

Val

<210> 937
<211> 321
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 937
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattaac aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaaactcct gatctatgct gcttccagtt tgcaaagtgg ggtcccgtca 180

aggttcagtg gcagtggttc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctctcaacag agttacagtt tcccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 938
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 938

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Ser Gln Gln Ser Tyr Ser Phe Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 939
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 939
cagagcatta acaactat 18

<210> 940
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 940

Gln Ser Ile Asn Asn Tyr
1 5

<210> 941
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 941
gctgcttcc 9

<210> 942
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 942

Ala Ala Ser
1

<210> 943
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 943
caacagagtt acagtttccc gtggacg 27

<210> 944
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 944

Gln Gln Ser Tyr Ser Phe Pro Trp Thr
1 5

<210> 945
<211> 363
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 945
caggtgcagc tggtggagtc gggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagaccc 60

tcctgtgcag cgtctggatt tagtttcagg gactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggtaagg gactagagtg gatggcacac atatggtata atggaaagaa taaatattat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctatat 240

ctgcaaatga acagcctgag acccgaggac acggctgtat attattgtgc gagagatggt 300

gtatcagcac gtggtactcc atttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 946
<211> 121
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 946

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Pro Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Arg Asp Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Ala His Ile Trp Tyr Asn Gly Lys Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Val Ser Ala Arg Gly Thr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 947
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 947
ggatttagtt tcagggacta tggc 24

<210> 948
<211> 8
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 948

Gly Phe Ser Phe Arg Asp Tyr Gly
1 5

<210> 949
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 949
atatggtata atggaaagaa taaa 24

<210> 950
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 950

Ile Trp Tyr Asn Gly Lys Asn Lys
1 5

<210> 951
<211> 42
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 951
gcgagagatg gtgtatcagc acgtggtact ccatttgact ac 42

<210> 952
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 952

Ala Arg Asp Gly Val Ser Ala Arg Gly Thr Pro Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 953
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 953
gaaacgacac tcacgcagtc tccagcattc atgtcagcgg ctccaggaga caaagtcagc 60

atctcctgca ttgccagcca gtacattgat gatgatgtga actggtacca acagaaacca 120

ggagaaactg ctattttcat tattcaagaa gcttctactc tcgttcctgg aatctcacct 180

cgattcagtg gcagcgggta tggaacacat tttaccctca caattaataa catagattct 240

gaggatgctg cattttactt ctgtctccaa catgataatt tcccgtacac ttttggccag 300

gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 954
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 954

Glu Thr Thr Leu Thr Gln Ser Pro Ala Phe Met Ser Ala Ala Pro Gly
1 5 10 15

Asp Lys Val Ser Ile Ser Cys Ile Ala Ser Gln Tyr Ile Asp Asp Asp
20 25 30

Val Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Glu Thr Ala Ile Phe Ile Ile
35 40 45

Gln Glu Ala Ser Thr Leu Val Pro Gly Ile Ser Pro Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Tyr Gly Thr His Phe Thr Leu Thr Ile Asn Asn Ile Asp Ser
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Phe Tyr Phe Cys Leu Gln His Asp Asn Phe Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 955
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 955
cagtacattg atgatgat 18

<210> 956
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 956

Gln Tyr Ile Asp Asp Asp
1 5

<210> 957
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 957
gaagcttct 9

<210> 958

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

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 958

Glu Ala Ser
1

<210> 959
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 959
ctccaacatg ataatttccc gtacact 27

<210> 960
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 960

Leu Gln His Asp Asn Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 961
<211> 384
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 961
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctcttattt cacctttagc agttttgcca tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggcagg gcctggagtg ggtctcagct attagtggta gggtctcagc tattagtggt 180

agtggtggta tcacatacta cgcagactcc gtgaagggcc ggttcatcat ctccagagac 240

aattccaaga acacgctgta tctgcaaatg agcggcctga gagccgagga cacggccgta 300

tattactgtg cgaaaggccc ctatttgact acagtcaccc cctttgacta ctggggccag 360

ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 962
<211> 128
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 962

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 Tyr Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Arg Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ile
50 55 60

Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp
65 70 75 80

Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Gly Leu Arg Ala Glu
85 90 95

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Gly Pro Tyr Leu Thr Thr Val
100 105 110

Thr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 963
<211> 24
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 963
tatttcacct ttagcagttt tgcc 24

<210> 964
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 964

Tyr Phe Thr Phe Ser Ser Phe Ala
1 5

<210> 965
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 965
attagtggta gtggtggtat caca 24

<210> 966
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 966

Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ile Thr
1 5

<210> 967
<211> 42
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 967
gcgaaaggcc cctatttgac tacagtcacc ccctttgact ac 42

<210> 968
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 968

Ala Lys Gly Pro Tyr Leu Thr Thr Val Thr Pro Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 969
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 969
gacatccagt tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtcggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca ggggattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaaactcct gatctatgct gtatccagtt tgcaaaatgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcaccctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagactttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcccattcac tttcggccct 300

gggaccaagc tggagatcaa acga 324

<210> 970
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 970

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Val Ser Ser Leu Gln Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 971
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 971
caggggatta gcagctgg 18

<210> 972
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 972

Gln Gly Ile Ser Ser Trp
1 5

<210> 973

<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 973
gctgtatcc 9

<210> 974
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 974

Ala Val Ser
1

<210> 975
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 975
caacaggcta acagtttccc attcact 27

<210> 976
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 976

Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 977
<211> 369
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 977
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttgct gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120

ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtag tataggttat 180

gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240

ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttat attactgtgt aaaagataat 300

agtggctacg catcctacta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 978
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 978

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ala Asp Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala 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 Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Lys Asp Asn Ser Gly Tyr Ala Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 979
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 979
ggattcacct ttgctgatta tgcc 24

<210> 980
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 980

Gly Phe Thr Phe Ala Asp Tyr Ala
1 5

<210> 981
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 981
attagttgga atagtggtag tata 24

<210> 982
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 982

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 983
<211> 48
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 983
gtaaaagata atagtggcta cgcatcctac tactacggta tggacgtc 48

<210> 984
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 984

Val Lys Asp Asn Ser Gly Tyr Ala Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 985
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 985
gacatccagt tgacccagtc cccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcatccaatt tggaaacagg ggtcccatca 180

aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatattg caacatatta ctgtcaacag tatgataatc tcccattcac tttcggccct 300

gggaccaaag tggatatcaa acga 324

<210> 986
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 986

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Leu Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
100 105

<210> 987
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 987
cagagcatta gcagctat 18

<210> 988
<211> 6
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 988

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 989
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 989
gatgcatcc 9

<210> 990
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 990

Asp Ala Ser
1

<210> 991
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 991
caacagtatg ataatctccc attcact 27

<210> 992
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 992

Gln Gln Tyr Asp Asn Leu Pro Phe Thr
1 5

<210> 993
<211> 378
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 993
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaaag ggctggagtg ggtgacagtt atattacatg atggaagtta taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctacat 240

ctgcaaatga acagcctgag aactgaggac acggctgtat attactgtgc gaaagggcct 300

atgtttcggg gagtcccctta caaccactac tatggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360

acggtcaccg tctcctca 378

<210> 994
<211> 126
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 994

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Thr Val Ile Leu His Asp Gly Ser Tyr 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 His
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Pro Met Phe Arg Gly Val Pro Tyr Asn His Tyr Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 995
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 995
ggattcacct tcagtaacta tggc 24

<210> 996
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 996

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Gly
1 5

<210> 997
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 997
atattacatg atggaagtta taaa 24

<210> 998
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 998

Ile Leu His Asp Gly Ser Tyr Lys
1 5

<210> 999
<211> 57
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 999
gcgaaagggc ctatgtttcg gggagtccct tacaaccact actatggtat ggacgtc 57

<210> 1000
<211> 19
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1000

Ala Lys Gly Pro Met Phe Arg Gly Val Pro Tyr Asn His Tyr Tyr Gly
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 1001
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1001
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gggcatcaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtctcatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtacac ttttggccag 300

gggaccaagg tggaaatcaa acga 324

<210> 1002
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1002

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 1003
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1003
cagggcatca gaaatgat 18

<210> 1004
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1004

Gln Gly Ile Arg Asn Asp
1 5

<210> 1005
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1005
gctgcatcc 9

<210> 1006
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1006

Ala Ala Ser
1

<210> 1007

<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1007
ctacagcata atagttaccc gtacact 27

<210> 1008
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1008

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 1009
<211> 357
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1009
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtacag cgtcaggttt ccccttcagt cgctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggaatg ggtgacattt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg cgaagggccg attcaccatc accagagaca attccaagaa cacggtgtat 240

ctgcaaatgg acagcctgag agccgatgac acggctgttt attattgtgt gagagatcag 300

gcagctctct actattttga ctcttggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 1010
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1010

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 Thr Ala Ser Gly Phe Pro Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Thr Phe Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Ala
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Thr Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Arg Asp Gln Ala Ala Leu Tyr Tyr Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 1011
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1011
ggtttcccct tcagtcgcta tggc 24

<210> 1012
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1012

Gly Phe Pro Phe Ser Arg Tyr Gly
1 5

<210> 1013
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1013
atatggtatg atggaagtaa taaa 24

<210> 1014
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1014

Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
1 5

<210> 1015
<211> 36
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1015
gtgagagatc aggcagctct ctactatttt gactct 36

<210> 1016
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1016

Val Arg Asp Gln Ala Ala Leu Tyr Tyr Phe Asp Ser
1 5 10

<210> 1017
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1017
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc aggtggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctctgct gcatccagtt tgcaaagtgg agtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcgg cctgcagcct 240

gaagattttg caacttacta ttgtcaaaag gctaacagtt tccctttcac tttcggccct 300

gggaccaagc tggagatcaa acga 324

<210> 1018
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1018

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Arg Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Ser Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Ala Asn Ser Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 1019
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1019
cagggtatta gcaggtgg 18

<210> 1020
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1020

Gln Gly Ile Ser Arg Trp
1 5

<210> 1021
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1021
gctgcatcc 9

<210> 1022
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1022

Ala Ala Ser
1

<210> 1023
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1023
caaaaggcta acagtttccc tttcact 27

<210> 1024
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1024

Gln Lys Ala Asn Ser Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 1025
<211> 378
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1025
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agttatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtgacagtt atattacatg atggaagtaa tagatactct 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctttat 240

ctgcaaatga acatcctgag agttgaggac acggctgtgt attactgtac gaaaggggct 300

atggttcggg gagtcccttа caatcactac tacggcatgg acgtctgggg ccaagggacc 360

acggtcaccg tctcctca 378

<210> 1026
<211> 126
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1026

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Thr Val Ile Leu His Asp Gly Ser Asn Arg Tyr Ser 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 Ile Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Lys Gly Ala Met Val Arg Gly Val Pro Tyr Asn His Tyr Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 1027
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1027
ggattcacct tcagtagtta tggc 24

<210> 1028
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1028

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly
1 5

<210> 1029
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1029
atattacatg atggaagtaa taga 24

<210> 1030
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1030

Ile Leu His Asp Gly Ser Asn Arg
1 5

<210> 1031
<211> 57
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1031

acgaaagggg ctatggttcg gggagtccct tacaatcact actacggcat ggacgtc 57

<210> 1032
<211> 19
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1032

Thr Lys Gly Ala Met Val Arg Gly Val Pro Tyr Asn His Tyr Tyr Gly
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 1033
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1033
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagcgcct aatctatgct gcatccattt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtacac ttttggccag 300

gggaccaagc tggagatcaa acga 324

<210> 1034
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1034

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ile Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 1035
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1035
cagggcatta gaaatgat 18

<210> 1036
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1036

Gln Gly Ile Arg Asn Asp
1 5

<210> 1037

<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1037
gctgcatcc 9

<210> 1038
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1038

Ala Ala Ser
1

<210> 1039
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1039
ctacagcata atagttaccc gtacact 27

<210> 1040
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1040

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 1041
<211> 378
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1041
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtgacagtt atattacatg atggaagtaa tagatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctttat 240

ctgcaaatga acatcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtac gaaaggggct 300

atggttcggg gagtccctta caatcactac tacggcatgg acgtctgggg ccaagggacc 360

acggtcaccg tctcctca 378

<210> 1042
<211> 126
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1042

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Thr Val Ile Leu His Asp Gly Ser Asn Arg 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 Ile Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Lys Gly Ala Met Val Arg Gly Val Pro Tyr Asn His Tyr Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 1043
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1043
ggattcacct tcagtagcta tggc 24

<210> 1044
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1044

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly
1 5

<210> 1045
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1045
atattacatg atggaagtaa taga 24

<210> 1046
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1046

Ile Leu His Asp Gly Ser Asn Arg
1 5

<210> 1047
<211> 57
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1047
acgaaagggg ctatggttcg gggagtccct tacaatcact actacggcat ggacgtc 57

<210> 1048
<211> 19
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1048

Thr Lys Gly Ala Met Val Arg Gly Val Pro Tyr Asn His Tyr Tyr Gly
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 1049
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1049
gacatcgtga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtacac ttttggccag 300

gggaccaagc tggagatcaa acga 324

<210> 1050
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1050

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 Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 1051
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1051
cagggcatta gaaatgat 18

<210> 1052
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1052

Gln Gly Ile Arg Asn Asp
1 5

<210> 1053
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1053
gctgcatcc 9

<210> 1054
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1054

Ala Ala Ser
1

<210> 1055
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1055
ctacagcata atagttaccc gtacact 27

<210> 1056

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

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1056

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 1057
<211> 378
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1057
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagact attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt tttactgtgc gaaaggggct 300

atggttcggg gagtcccctta caactactac tacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360

acggtcaccg tctcctca 378

<210> 1058
<211> 126
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1058

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile 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 Tyr Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Phe Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Ala Met Val Arg Gly Val Pro Tyr Asn Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 1059
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1059
ggattcacct tcagtagcta tggc 24

<210> 1060
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1060

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly
1 5

<210> 1061
<211> 24
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1061
atatcatatg atggaagtaa taaa 24

<210> 1062
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1062

Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
1 5

<210> 1063
<211> 57
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1063
gcgaaagggg ctatggttcg gggagtccct tacaactact actacggtat ggacgtc 57

<210> 1064
<211> 19
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1064

Ala Lys Gly Ala Met Val Arg Gly Val Pro Tyr Asn Tyr Tyr Tyr Gly
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 1065

<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1065
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtttca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtacac ttttggccag 300

gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 1066
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1066

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 1067
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1067
cagggcatta gaaatgat 18

<210> 1068
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1068

Gln Gly Ile Arg Asn Asp
1 5

<210> 1069
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1069
gctgcatcc 9

<210> 1070
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1070

Ala Ala Ser

1

<210> 1071
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1071
ctacagcata atagttaccc gtacact 27

<210> 1072
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1072

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 1073
<211> 378
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1073
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggact caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180

acagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attctaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaggggcc 300

atggttcggg gagtcccctta caactactac tacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360

acggtcaccg tctcctca 378

<210> 1074

<211> 126
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1074

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 Leu Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr 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 Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Ala Met Val Arg Gly Val Pro Tyr Asn Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 1075
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1075
ggactcacct tcagtagcta tggc 24

<210> 1076

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

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1076

Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr Gly
1 5

<210> 1077
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1077
atatcatatg atggaagtaa taaa 24

<210> 1078
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1078

Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
1 5

<210> 1079
<211> 57
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1079
gcgaaagggg ccatggttcg gggagtccct tacaactact actacggtat ggacgtc 57

<210> 1080
<211> 19
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1080

Ala Lys Gly Ala Met Val Arg Gly Val Pro Tyr Asn Tyr Tyr Tyr Gly
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 1081
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1081
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcgtccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtacac ttttggccag 300

gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 1082
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1082

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 1083
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1083
cagggcatta gaaatgat 18

<210> 1084
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1084

Gln Gly Ile Arg Asn Asp
1 5

<210> 1085
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1085
gctgcgtcc 9

<210> 1086
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1086

Ala Ala Ser
1

<210> 1087
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1087
ctacagcata atagttaccc gtacact 27

<210> 1088
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1088

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 1089
<211> 378
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1089

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagg agctttggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atttcatatg atggaaatta taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtac attactgtgc gaaaggggct 300

atggttcggg gagtcccttа caacttctac tacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360

acggtcaccg tctcctca 378

<210> 1090
<211> 126
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1090

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Tyr 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 His Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Ala Met Val Arg Gly Val Pro Tyr Asn Phe Tyr Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 1091
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1091
ggattcacct tcaggagctt tggc 24

<210> 1092
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1092

Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe Gly
1 5

<210> 1093
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1093
atttcatatg atggaaatta taaa 24

<210> 1094
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1094

Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Tyr Lys
1 5

<210> 1095
<211> 57
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1095
gcgaaagggg ctatggttcg gggagtccct tacaacttct actacggtat ggacgtc 57

<210> 1096
<211> 19
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1096

Ala Lys Gly Ala Met Val Arg Gly Val Pro Tyr Asn Phe Tyr Tyr Gly
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 1097
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1097
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggtcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg gatcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtacac ttttggccag 300

gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 1098

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

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1098

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Val Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 1099
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1099
caggtcatta gaaatgat 18

<210> 1100
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1100

Gln Val Ile Arg Asn Asp
1 5

<210> 1101
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1101
gctgcatcc 9

<210> 1102
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1102

Ala Ala Ser
1

<210> 1103
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1103
ctacagcata atagttaccc gtacact 27

<210> 1104
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1104

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 1105
<211> 369
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1105
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatacca tgcactgggt ccggcaagtt 120

ccaggaaagg gcctggagtg gatctcaggt attagttgga atagtggtag catggactat 180

gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tctagagaca acgccaggaa ctccctgttt 240

ctgcaaatga acagtgtgag aactgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagataag 300

agtggctacg gctccttcta ctacggtatg gacgtctggg gccaggggac cacggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 1106
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1106

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Met Asp Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Val Arg Thr Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly Ser Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1107
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1107
ggattcacct ttgatgatta tacc 24

<210> 1108
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1108

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Thr
1 5

<210> 1109
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1109

attagttgga atagtggtag catg 24

<210> 1110
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1110

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Met
1 5

<210> 1111
<211> 48
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1111
gcaaaagata agagtggcta cggctccttc tactacggta tggacgtc 48

<210> 1112
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1112

Ala Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly Ser Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 1113
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1113
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga cagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgtcagc agcatctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatccat ggtgcgtcca ccagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtcagggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagttta ttactgtcag cagcgtgctc actcaccgta cacttttggc 300

caggggacca agctggagat caaa 324

<210> 1114
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1114

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Asp Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ile
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile His Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ala His Ser Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 1115
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1115
cagagtgtca gcagcatcta c 21

<210> 1116
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1116

Gln Ser Val Ser Ser Ile Tyr
1 5

<210> 1117
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1117
ggtgcgtcc 9

<210> 1118
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1118

Gly Ala Ser
1

<210> 1119
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1119
cagcagcgtg ctcactcacc gtacact 27

<210> 1120
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1120

Gln Gln Arg Ala His Ser Pro Tyr Thr
1 5

<210> 1121
<211> 369
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1121
gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggctt cagctttgat aattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120

ccaggacagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtag cagagactat 180

gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaggaa ctccctgttt 240

ctgcaaatga acagtctgag taatgaggac acggccatgt attactgcgc aaaagataag 300

agtggctacg gctcctactt ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 1122
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1122

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Asp Asn Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Arg Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Ser Asn Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly Ser Tyr Phe Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1123
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1123
ggcttcagct ttgataatta tgcc 24

<210> 1124
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1124

Gly Phe Ser Phe Asp Asn Tyr Ala

1 5

<210> 1125
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1125
attagttgga atagtggtag caga 24

<210> 1126
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1126

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Arg
1 5

<210> 1127
<211> 48
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1127
gcaaaagata agagtggcta cggctcctac ttctacggta tggacgtc 48

<210> 1128
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1128

Ala Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly Ser Tyr Phe Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 1129
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1129
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga cagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtattaga aacatctatt tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatccat ggtgcgtcca ccagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtcagggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagttta ttactgtcag cagcgtgtta gtttaccgta cacttttggc 300

caggggacca agctggagat caaa 324

<210> 1130
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1130

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Asp Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Asn Ile
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile His Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Val Ser Leu Pro

85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 1131
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1131
cagagtatta gaaacatcta t 21

<210> 1132
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1132

Gln Ser Ile Arg Asn Ile Tyr
1 5

<210> 1133
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1133
ggtgcgtcc 9

<210> 1134
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1134

Gly Ala Ser
1

<210> 1135
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1135
cagcagcgtg ttagtttacc gtacact 27

<210> 1136
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1136

Gln Gln Arg Val Ser Leu Pro Tyr Thr
1 5

<210> 1137
<211> 369
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1137
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggctt cagctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120

ccaggacagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atggtggtag cagagactat 180

gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaggaa ctccctgttt 240

ctgcaaatga acagtctgtt tactgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagataag 300

agtggctacg gctcctactt ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 1138
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1138

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Gly Gly Ser Arg Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Phe Thr Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly Ser Tyr Phe Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1139
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1139
ggcttcagct ttgatgatta tgcc 24

<210> 1140
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1140

Gly Phe Ser Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

<210> 1141
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1141
attagttgga atggtggtag caga 24

<210> 1142
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1142

Ile Ser Trp Asn Gly Gly Ser Arg
1 5

<210> 1143
<211> 48
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1143
gcaaaagata agagtggcta cggctcctac ttctacggta tggacgtc 48

<210> 1144

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

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1144

Ala Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly Ser Tyr Phe Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 1145
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1145
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcatt ctgtctttgt ctccagggga cagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtattaga aacatctatt tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatccat ggtgcgtcca ccagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtcagggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagttta ttactgtcag cagcgtgtta gttcaccgta cacttttggc 300

caggggacca agctggagat caaa 324

<210> 1146
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1146

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Ile Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Asp Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Asn Ile
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile His Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Val Ser Ser Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 1147
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1147
cagagtatta gaaacatcta t 21

<210> 1148
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1148

Gln Ser Ile Arg Asn Ile Tyr
1 5

<210> 1149
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1149

ggtgcgtcc 9

<210> 1150
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1150

Gly Ala Ser
1

<210> 1151
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1151
cagcagcgtg ttagttcacc gtacact 27

<210> 1152
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1152

Gln Gln Arg Val Ser Ser Pro Tyr Thr
1 5

<210> 1153
<211> 369
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1153
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120

ccaggaaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtag cagagactat 180

gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaggaa ctccctgttt 240

ctgcaaatga acagtctgag tactgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagataag 300

agtggctacg gctcctacta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 1154
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1154

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Arg Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Ser Thr Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1155
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1155
ggattcacct ttgatgatta tgcc 24

<210> 1156
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1156

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

<210> 1157
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1157
attagttgga atagtggtag caga 24

<210> 1158
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1158

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Arg
1 5

<210> 1159

<211> 48
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1159
gcaaaagata agagtggcta cggctcctac tactacggta tggacgtc 48

<210> 1160
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1160

Ala Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 1161
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1161
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga cagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtattaga agcatctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatccat ggtgcgtcca ccagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtcagggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagttta ttactgtcag cagcgtgtta gctcaccgta cactttggc 300

caggggacca agctggagat caaa 324

<210> 1162
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1162

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Asp Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Ser Ile
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile His Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Val Ser Ser Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 1163
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1163
cagagtatta gaagcatcta c 21

<210> 1164
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1164

Gln Ser Ile Arg Ser Ile Tyr

1 5

<210> 1165
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1165
ggtgcgtcc 9

<210> 1166
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1166

Gly Ala Ser
1

<210> 1167
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1167
cagcagcgtg ttagctcacc gtacact 27

<210> 1168
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1168

Gln Gln Arg Val Ser Ser Pro Tyr Thr
1 5

<210> 1169
<211> 369
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1169
gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60

tcctgtgtag cctctggatt cacctttgct gattttacca tgcactgggt ccggcaagcg 120

ccagggaagg gccttgagtg ggtctcaggt attagttgga atagtaatag tatagactat 180

gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa atccctgttt 240

ctgcaaatgt ccagtctgag agctgaggac acggccttat attactgtgt caaagacaga 300

agcggatata gcagattcta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 1170
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1170

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ala Asp Phe
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Asn Ser Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Lys Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Arg Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1171
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1171
ggattcacct ttgctgattt tacc 24

<210> 1172
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1172

Gly Phe Thr Phe Ala Asp Phe Thr
1 5

<210> 1173
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1173
attagttgga atagtaatag tata 24

<210> 1174
<211> 8
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1174

Ile Ser Trp Asn Ser Asn Ser Ile
1 5

<210> 1175
<211> 48
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1175
gtcaaagaca gaagcggata tagcagattc tactacggta tggacgtc 48

<210> 1176
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1176

Val Lys Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Arg Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 1177
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1177
gaaattgtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccatc 60

ctctcctgca gggccagtca gaatattaat agcaacttgg cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tgtcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatccgcag cctgcaatct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcaacaa tattataatt ggccgatcac tttcggccac 300

gggacacgac tggagattaa a 321

<210> 1178
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1178

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Ile Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asn Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Arg Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Trp Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly His Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 1179
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1179
cagaatatta atagcaac 18

<210> 1180
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1180

Gln Asn Ile Asn Ser Asn
1 5

<210> 1181
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1181
ggtgcatcc 9

<210> 1182
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1182

Gly Ala Ser
1

<210> 1183
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1183
caacaatatt ataattggcc gatcact 27

<210> 1184

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

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1184

Gln Gln Tyr Tyr Asn Trp Pro Ile Thr
1 5

<210> 1185
<211> 369
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1185
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120

ccaggaaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atggtggtag taaagactat 180

gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acaccaggaa ctccctgtct 240

ctgcaaatga acagtctgag aattgaagac acggccttat attactgtgc aaaagataag 300

agtggctacg gctccttcta ctacggtttg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 1186
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1186

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Gly Gly Ser Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ile Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly Ser Phe Tyr Tyr Gly Leu Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1187
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1187
ggattcacct ttgatgatta tgcc 24

<210> 1188
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1188

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

<210> 1189
<211> 24
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1189
attagttgga atggtggtag taaa 24

<210> 1190
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1190

Ile Ser Trp Asn Gly Gly Ser Lys
1 5

<210> 1191
<211> 48
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1191
gcaaaagata agagtggcta cggctccttc tactacggtt tggacgtc 48

<210> 1192
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1192

Ala Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly Ser Phe Tyr Tyr Gly Leu Asp Val
1 5 10 15

<210> 1193
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1193
gaaatagtgt tgacacagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga cagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtattaga agcatctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatccat ggtgcgtcca ccagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtcagggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagttta ttactgtcag cagcgtgtta gctcaccgta cacttttggc 300

caggggacca agctggagat caaa 324

<210> 1194
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1194

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Asp Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Ser Ile
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile His Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Val Ser Ser Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 1195
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1195
cagagtatta gaagcatcta c 21

<210> 1196
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1196

Gln Ser Ile Arg Ser Ile Tyr
1 5

<210> 1197
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1197
ggtgcgtcc 9

<210> 1198
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1198

Gly Ala Ser
1

<210> 1199

<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1199
cagcagcgtg ttagctcacc gtacact 27

<210> 1200
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1200

Gln Gln Arg Val Ser Ser Pro Tyr Thr
1 5

<210> 1201
<211> 369
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1201
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gatttcacca tgcactgggt ccggcaagct 120

ccaggaaagg gcctggagtg ggtctcagat attagttgga atagtggtag catagactat 180

gcggactctg tgaagggccg attcaccatt tccagagaca atgccaggaa ctccctgttt 240

ctacaaatga gcagtctgag aactgaggac acggcctcgt attactgtat aaaagataag 300

agtggctacg gctcctacaa ctacggtctg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 1202
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1202

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Phe
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Asp Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Thr Glu Asp Thr Ala Ser Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ile Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly Ser Tyr Asn Tyr Gly Leu Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1203
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1203
ggattcacct ttgatgattt cacc 24

<210> 1204
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1204

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Phe Thr
1 5

<210> 1205
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1205
attagttgga atagtggtag cata 24

<210> 1206
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1206

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 1207
<211> 48
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1207
ataaaagata agagtggcta cggctcctac aactacggtc tggacgtc 48

<210> 1208
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1208

Ile Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly Ser Tyr Asn Tyr Gly Leu Asp Val
1 5 10 15

<210> 1209
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1209
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga cagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcatctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatccat ggtgcgtcca ccagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtcggggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcacttta ttactgtcac cagcgtgtta gttcaccgta cacttttggc 300

caggggacca agctggagat caaa 324

<210> 1210
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1210

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Asp Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ile
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile His Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Leu Tyr Tyr Cys His Gln Arg Val Ser Ser Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 1211
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1211
cagagtgtta gcagcatcta c 21

<210> 1212
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1212

Gln Ser Val Ser Ser Ile Tyr
1 5

<210> 1213
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1213
ggtgcgtcc 9

<210> 1214
<211> 3
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1214

Gly Ala Ser
1

<210> 1215
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1215
caccagcgtg ttagttcacc gtacact 27

<210> 1216
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1216

His Gln Arg Val Ser Ser Pro Tyr Thr
1 5

<210> 1217
<211> 369
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1217
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120

ccaggaaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtag taaagactat 180

gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acaccaggaa ctccctgttt 240

ctgcaaatga acagtctgag aactgaagac acggccttat attactgtgc aaaagataag 300

agtggctacg gctccttcta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 1218
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1218

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Thr Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly Ser Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1219
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1219
ggattcacct ttgatgatta tgcc 24

<210> 1220
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1220

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

<210> 1221
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1221
attagttgga atagtggtag taaa 24

<210> 1222
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1222

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys
1 5

<210> 1223
<211> 48
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1223
gcaaaagata agagtggcta cggctccttc tactacggta tggacgtc 48

<210> 1224
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1224

Ala Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly Ser Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 1225
<211> 318
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1225
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt attctccgtt cggccaaggg 300

accaaggtgg aaatcaaa 318

<210> 1226
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1226

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu 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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Ser Pro
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1227
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1227
cagagtatta gtagctgg 18

<210> 1228
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1228

Gln Ser Ile Ser Ser Trp
1 5

<210> 1229
<211> 9
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1229
aaggcgtct 9

<210> 1230
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1230

Lys Ala Ser
1

<210> 1231
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1231
caacagtata atagttattc tccg 24

<210> 1232
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1232

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Ser Pro
1 5

<210> 1233
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1233
caggtgcaac tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggact caccttcagt acctatgtca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggcgtg ggtggcagtt atagcaaatg atggaagtaa taaatattat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca actccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga atagcctgag acctgaggac acggctgtgt atttttgtgc gaaagagggg 300

ggtaccagtg ggtcctacta ttactatgga atggacgtct ggggtcaagg gactacggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 1234
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1234

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 Leu Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Ala Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ala Asn Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Lys Glu Gly Gly Thr Ser Gly Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1235
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1235
ggactcacct tcagtaccta tgtc 24

<210> 1236
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1236

Gly Leu Thr Phe Ser Thr Tyr Val
1 5

<210> 1237
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1237
atagcaaatg atggaagtaa taaa 24

<210> 1238
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1238

Ile Ala Asn Asp Gly Ser Asn Lys
1 5

<210> 1239
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1239
gcgaaagagg ggggtaccag tgggtcctac tattactatg gaatggacgt c 51

<210> 1240
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1240

Ala Lys Glu Gly Gly Thr Ser Gly Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 1241
<211> 342
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1241
gacatccaga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60

atcaactgca agtccagcca gagtctttta ttcaactcca tcaataagaa ctacttagct 120

tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagcttctcc tttactgggc atctacccgg 180

gaatccggga tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240

atcaccagcc tgcaggctga agatgtggca ctttattact gtcagcaata ttatagtatt 300

ccgtggacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac ga 342

<210> 1242
<211> 114
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1242

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Phe Asn
20 25 30

Ser Ile Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Leu Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Thr Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Ser Ile Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Arg

<210> 1243
<211> 36
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1243

cagagtcttt tattcaactc catcaataag aactac 36

<210> 1244
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1244

Gln Ser Leu Leu Phe Asn Ser Ile Asn Lys Asn Tyr
1 5 10

<210> 1245
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1245
tgggcatct 9

<210> 1246
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1246

Trp Ala Ser
1

<210> 1247
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1247
cagcaatatt atagtattcc gtggacg 27

<210> 1248
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1248

Gln Gln Tyr Tyr Ser Ile Pro Trp Thr
1 5

<210> 1249
<211> 354
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1249
caggtgcagc tggtggagtc tggggctgaa gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaaga cttctggata caccttcacc ggctactata tgcactggat acgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcaacccta aaagtggtgg cacaaattat 180

gcacagaagt ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240

atggaactga gcaggctgag atccgacgac atggccgtgt attattgtgc gagaatgggg 300

gacggtgcag tgtttgactt ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 1250
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1250

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Lys Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Met Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Met Gly Asp Gly Ala Val Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 1251
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1251
ggatacacct tcaccggcta ctat 24

<210> 1252
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1252

Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr
1 5

<210> 1253
<211> 24
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1253
atcaacccta aaagtggtgg caca 24

<210> 1254
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1254

Ile Asn Pro Lys Ser Gly Gly Thr
1 5

<210> 1255
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1255
gcgagaatgg gggacggtgc agtgtttgac ttc 33

<210> 1256
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1256

Ala Arg Met Gly Asp Gly Ala Val Phe Asp Phe
1 5 10

<210> 1257
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1257
gccatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gaggattagc agcttttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatact gcatccaatt tacaaaatgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacttacta ctgtcaacag agttacagga ccccgctcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggaaatcaa acga 324

<210> 1258
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1258

Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Arg Ile Ser Ser Phe
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Gln Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Arg Thr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 1259
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1259
cagaggatta gcagcttt 18

<210> 1260
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1260

Gln Arg Ile Ser Ser Phe
1 5

<210> 1261
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1261
actgcatcc 9

<210> 1262
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1262

Thr Ala Ser
1

<210> 1263

<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1263
caacagagtt acaggacccc gctcact 27

<210> 1264
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1264

Gln Gln Ser Tyr Arg Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 1265
<211> 369
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1265
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatacca tgcactgggt ccggcaagct 120

ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga acagtggtag cataggctat 180

gcggactctg tgaagggccg attcaccatt tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240

ttgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt tttactgtgc aaaagatcaa 300

agtggttacg gccactacta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 1266
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1266

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala 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 Leu Phe Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Gln Ser Gly Tyr Gly His Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1267
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1267
ggattcacct ttgatgatta tacc 24

<210> 1268
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1268

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Thr
1 5

<210> 1269
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1269
attagttgga acagtggtag cata 24

<210> 1270
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1270

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 1271
<211> 48
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1271
gcaaaagatc aaagtggtta cggccactac tactacggta tggacgtc 48

<210> 1272
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1272

Ala Lys Asp Gln Ser Gly Tyr Gly His Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 1273
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1273
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgta gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactga tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatca ctgtcagcag tataataact ggccgctcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 1274
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1274

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Asp Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr His Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1275
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1275
cagagtgtta gcagcaac 18

<210> 1276
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1276

Gln Ser Val Ser Ser Asn
1 5

<210> 1277
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1277
ggtgcatcc 9

<210> 1278
<211> 3
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1278

Gly Ala Ser
1

<210> 1279
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1279
cagcagtata ataactggcc gctcact 27

<210> 1280
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1280

Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 1281
<211> 387
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1281
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt tactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatttg atggaaagaa taaatattat 180

gcagactccg tgatgggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa tacactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac tcggctgtgt ttttctgtgc gaggtcttac 300

gacattttga ctggttatgg agccggttac agctaccact acggtatgga cgtctggggc 360

caagggacca cggtcaccgt ctcctca 387

<210> 1282
<211> 129
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1282

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 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 Val Ile Ser Phe Asp Gly Lys Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Met 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 Ser Ala Val Phe Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Tyr Gly Ala Gly Tyr Ser Tyr
100 105 110

His Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120 125

Ser

<210> 1283

<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1283
ggattcacct tcagttacta tggc 24

<210> 1284
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1284

Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr Gly
1 5

<210> 1285
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1285
atatcatttg atggaaagaa taaa 24

<210> 1286
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1286

Ile Ser Phe Asp Gly Lys Asn Lys
1 5

<210> 1287
<211> 66
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1287
gcgaggtctt acgacatttt gactggttat ggagccggtt acagctacca ctacggtatg 60

gacgtc 66

<210> 1288
<211> 22
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1288

Ala Arg Ser Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Tyr Gly Ala Gly Tyr Ser Tyr
1 5 10 15

His Tyr Gly Met Asp Val
20

<210> 1289
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1289
gccatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gaggattagc agcttttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct aatctatact gcatccaatt tacaaaatgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagga ccccgctcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa acga 324

<210> 1290
<211> 108
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1290

Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Arg Ile Ser Ser Phe
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Gln Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Arg Thr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 1291
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1291
cagaggatta gcagcttt 18

<210> 1292
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1292

Gln Arg Ile Ser Ser Phe
1 5

<210> 1293
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1293
actgcatcc 9

<210> 1294
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1294

Thr Ala Ser
1

<210> 1295
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1295
caacagagtt acaggacccc gctcact 27

<210> 1296
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1296

Gln Gln Ser Tyr Arg Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 1297
<211> 354
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1297
caggtgcagc tggtggagtc tggggctgaa gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaaga cttctggata caccctctcc ggctattata tgcactggat gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg attaacccta aaagtggtgt cacaaattat 180

gcacagaagt ttcaggacag agtcgccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240

atggaactga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaatgggg 300

gacggtgcag tgtttgactt ctgggcccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 1298
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1298

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Leu Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Lys Ser Gly Val Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Val Ala Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Met Gly Asp Gly Ala Val Phe Asp Phe Trp Ala Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 1299
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1299
ggatacaccc tctccggcta ttat 24

<210> 1300
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1300

Gly Tyr Thr Leu Ser Gly Tyr Tyr
1 5

<210> 1301
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1301
attaacccta aaagtggtgt caca 24

<210> 1302

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

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1302

Ile Asn Pro Lys Ser Gly Val Thr
1 5

<210> 1303
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1303
gcgagaatgg gggacggtgc agtgtttgac ttc 33

<210> 1304
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1304

Ala Arg Met Gly Asp Gly Ala Val Phe Asp Phe
1 5 10

<210> 1305
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1305
gacatccagt tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gaggattagc agcttttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct aatctatact gcatccaatt tacaaaatgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagga ccccgctcac tttcggcgga 300

gggaccaagc tggagatcaa acga 324

<210> 1306
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1306

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Arg Ile Ser Ser Phe
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Gln Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Arg Thr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 1307
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1307

cagaggatta gcagcttt 18

<210> 1308
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1308

Gln Arg Ile Ser Ser Phe
1 5

<210> 1309
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1309
actgcatcc 9

<210> 1310
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1310

Thr Ala Ser
1

<210> 1311
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1311
caacagagtt acaggacccc gctcact 27

<210> 1312
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1312

Gln Gln Ser Tyr Arg Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 1313
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1313
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtgtcaact atatcatttg atggaagtaa caaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag acctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaggggg 300

ggtaccagtg ggtcctactt ttactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 1314
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1314

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Thr Ile Ser Phe Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1315
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1315
ggattcacct tcagtagcta tggc 24

<210> 1316
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1316

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly
1 5

<210> 1317

<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1317
atatcatttg atggaagtaa caaa 24

<210> 1318
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1318

Ile Ser Phe Asp Gly Ser Asn Lys
1 5

<210> 1319
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1319
gcgaaagggg ggggtaccag tgggtcctac ttttactacg gtatggacgt c 51

<210> 1320
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1320

Ala Lys Gly Gly Gly Thr Ser Gly Ser Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 1321
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1321
gccatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gaggattagc agcttttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct aatctatact gcatccaatt tacaaaatgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagga ccccgctcac tttcggcgga 300

gggaccaagc tggagatcaa acga 324

<210> 1322
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1322

Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Arg Ile Ser Ser Phe
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Gln Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Arg Thr Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 1323
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1323
cagaggatta gcagcttt 18

<210> 1324
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1324

Gln Arg Ile Ser Ser Phe
1 5

<210> 1325
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1325
actgcatcc 9

<210> 1326
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1326

Thr Ala Ser
1

<210> 1327
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1327
caacagagtt acaggacccc gctcact 27

<210> 1328
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1328

Gln Gln Ser Tyr Arg Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 1329
<211> 354
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1329
caggttcagc tggtgcagtc tgggactgag gtgaagaagc ctggggcctc aatgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggata caccttcacc ggctactata ttcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcaacccta acagtgatgt cacaaagtat 180

gcacagaagt ttcagggcag ggtcaccttg accagggaca cgtccatcag tgcagcctat 240

attgacctga gcaggctgag atctgacgac acggccattt attactgtgc gagaatgggg 300

gacggtgcag tgtttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 1330

<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1330

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

Ser Met Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Asp Val Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Ala Ala Tyr
65 70 75 80

Ile Asp Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Met Gly Asp Gly Ala Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 1331
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1331
ggatacacct tcaccggcta ctat 24

<210> 1332

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

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1332

Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr
1 5

<210> 1333
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1333
atcaacccta acagtgatgt caca 24

<210> 1334
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1334

Ile Asn Pro Asn Ser Asp Val Thr
1 5

<210> 1335
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1335
gcgagaatgg gggacggtgc agtgtttgac tac 33

<210> 1336
<211> 11
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1336

Ala Arg Met Gly Asp Gly Ala Val Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 1337
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1337
gacatccagt tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca acgcattagc agctatttaa attggtatca acagaaacca 120

gggaaagccc ctaaggtgct gatctctgtt gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatt tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaggattctg catcttacta ctgtcaacag agttacaata ccccgctcac tttcggcggc 300

gggaccaagc tggagatcaa acga 324

<210> 1338
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1338

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Arg Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45

Ser Val Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ser Ala Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Asn Thr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 1339
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1339
caacgcatta gcagctat 18

<210> 1340
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1340

Gln Arg Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 1341
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1341
gttgcatcc 9

<210> 1342
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1342

Val Ala Ser
1

<210> 1343
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1343
caacagagtt acaatacccc gctcact 27

<210> 1344
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1344

Gln Gln Ser Tyr Asn Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 1345
<211> 354
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1345
gaggtgcagc tggtggagtc tggggctgaa gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaaga cttctggata cagtttcatt ggctattata tacactggat gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgaatg gatgggatgg atcaacccta agagtggtgt cacaaattat 180

gcacagaggt ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag tactgcctac 240

atggaactga gcaggctgaa atctgacgac acggccgtgt atttctgtgc gagaatgggg 300

gacggtgcag tgtttgactt ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 1346
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1346

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Ser Phe Ile Gly Tyr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Lys Ser Gly Val Thr Asn Tyr Ala Gln Arg Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Lys Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Met Gly Asp Gly Ala Val Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 1347
<211> 24
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1347
ggatacagtt tcattggcta ttat 24

<210> 1348
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1348

Gly Tyr Ser Phe Ile Gly Tyr Tyr
1 5

<210> 1349
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1349
atcaacccta agagtggtgt caca 24

<210> 1350
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1350

Ile Asn Pro Lys Ser Gly Val Thr
1 5

<210> 1351
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1351
gcgagaatgg gggacggtgc agtgtttgac ttc 33

<210> 1352
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1352

Ala Arg Met Gly Asp Gly Ala Val Phe Asp Phe
1 5 10

<210> 1353
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1353
gacatccagt tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gaggattagc agcttttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagtcc ctaagctcct gatctatact gcatccaatt tacaaaatgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcactggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagga ccccgctcac tttcggcgga 300

gggaccaaag tggatatcaa acga 324

<210> 1354
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1354

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Arg Ile Ser Ser Phe
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Gln Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Thr Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Arg Thr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
100 105

<210> 1355
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1355
cagaggatta gcagcttt 18

<210> 1356
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1356

Gln Arg Ile Ser Ser Phe
1 5

<210> 1357

<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1357
actgcatcc 9

<210> 1358
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1358

Thr Ala Ser
1

<210> 1359
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1359
caacagagtt acaggacccc gctcact 27

<210> 1360
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1360

Gln Gln Ser Tyr Arg Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 1361
<211> 354
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1361
gaggtgcagc tggtggagtc tggggctgaa gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaaga cttctggata caccttcacc ggctactata tgcactggat acgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcaacccta aaagtggtgg cacaaattat 180

gcacagaagt ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240

atggaactga gcaggctgag atccgacgac atggccgtgt attattgtgc gagaatgggg 300

gacggtgcag tgtttgactt ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 1362
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1362

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Lys Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Met Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Met Gly Asp Gly Ala Val Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 1363
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1363
ggatacacct tcaccggcta ctat 24

<210> 1364
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1364

Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr
1 5

<210> 1365
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1365
atcaacccta aaagtggtgg caca 24

<210> 1366
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1366

Ile Asn Pro Lys Ser Gly Gly Thr
1 5

<210> 1367
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1367
gcgagaatgg gggacggtgc agtgtttgac ttc 33

<210> 1368
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1368

Ala Arg Met Gly Asp Gly Ala Val Phe Asp Phe
1 5 10

<210> 1369
<211> 327
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1369
gacatcgtga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta cccctccgct cactttcggc 300

ggagggacca aagtggatat caaacga 327

<210> 1370

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

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1370

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 Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
100 105

<210> 1371
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1371
cagagcatta gcagctat 18

<210> 1372
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1372

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 1373
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1373
gctgcatcc 9

<210> 1374
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1374

Ala Ala Ser
1

<210> 1375
<211> 30
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1375
caacagagtt acagtacccc tccgctcact 30

<210> 1376
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1376

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Leu Thr
1 5 10

<210> 1377
<211> 354
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1377
caggttcagc tggtgcagtc tgggactgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggata caccttcacc ggctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcaacccta acagtgatgt cacaaactat 180

gcacagaagt ttcagggcag ggtcaccttg accagggaca cgtccatcag tacagcctac 240

attgacctga gcaggctgag atctgacgac acggccattt attactgtgc gagaatgggg 300

gacggtgcag tgtttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 1378
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1378

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Asp Val Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Ile Asp Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Met Gly Asp Gly Ala Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 1379
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1379
ggatacacct tcaccggcta ctat 24

<210> 1380
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1380

Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr
1 5

<210> 1381
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1381
atcaacccta acagtgatgt caca 24

<210> 1382
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1382

Ile Asn Pro Asn Ser Asp Val Thr
1 5

<210> 1383
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1383
gcgagaatgg gggacggtgc agtgtttgac tac 33

<210> 1384
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1384

Ala Arg Met Gly Asp Gly Ala Val Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 1385
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1385
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gcgcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaaggtgct gatctctgtt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccattagtag tctgcaacct 240

gaggattttg catcttacta ctgtcaacag agttacaata ccccgctcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa acga 324

<210> 1386
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1386

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Arg Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45

Ser Val Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Asn Thr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 1387
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1387
cagcgcatta gcagctat 18

<210> 1388
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1388

Gln Arg Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 1389
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1389
gttgcatcc 9

<210> 1390
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1390

Val Ala Ser
1

<210> 1391
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1391

caacagagtt acaatacccc gctcact 27

<210> 1392
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1392

Gln Gln Ser Tyr Asn Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 1393
<211> 381
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1393
caggtgcagc tggtgcagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatgaca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtagta gtggtaatac catacattac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa ctcactttat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gaaagccggt 300

cccgctacgg tgacacggag gtactactac tactacggtt tggacgtctg gggccaaggg 360

accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 1394
<211> 127
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1394

Gln Val Gln Leu Val Gln 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 Ser Tyr
20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ile His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser 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 Lys Ala Gly Pro Ala Thr Val Thr Arg Arg Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr
100 105 110

Gly Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 1395
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1395
ggattcacct tcagtagcta tgac 24

<210> 1396
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1396

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asp
1 5

<210> 1397
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1397
attagtagta gtggtaatac cata 24

<210> 1398
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1398

Ile Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ile
1 5

<210> 1399
<211> 60
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1399
gcgaaagccg gtcccgctac ggtgacacgg aggtactact actactacgg tttggacgtc 60

<210> 1400
<211> 20
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1400

Ala Lys Ala Gly Pro Ala Thr Val Thr Arg Arg Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr
1 5 10 15

Gly Leu Asp Val

20

<210> 1401
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1401
gacatcgtga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtacgaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagaattagc agctatttaa attggtttca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaaggtcct gatctatact gcatccagtt tgcaaaatgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagactttg caacttacta ctgtcagcag agttacagga ccccgctcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa acga 324

<210> 1402
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1402

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Arg
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Arg Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45

Tyr Thr Ala Ser Ser Leu Gln Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Arg Thr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 1403
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1403
cagagaatta gcagctat 18

<210> 1404
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1404

Gln Arg Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 1405
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1405
actgcatcc 9

<210> 1406
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1406

Thr Ala Ser
1

<210> 1407
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1407
cagcagagtt acaggacccc gctcact 27

<210> 1408
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1408

Gln Gln Ser Tyr Arg Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 1409
<211> 354
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1409
caggtgcagc tggtacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggata cacattcatc ggctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcaacccta aaagtggtgg cacaaactat 180

gcacagaagt ttcagggcag ggtcaccatg accggggaca cgtccatcag cacagcctac 240

atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt tttactgtgc gagaatgggg 300

gacggtgcaa tgtttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 1410
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1410

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ile Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Lys Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Gly Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Phe Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Met Gly Asp Gly Ala Met Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 1411
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1411
ggatacacat tcatcggcta ctat 24

<210> 1412
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1412

Gly Tyr Thr Phe Ile Gly Tyr Tyr
1 5

<210> 1413
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1413
atcaacccta aaagtggtgg caca 24

<210> 1414
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1414

Ile Asn Pro Lys Ser Gly Gly Thr
1 5

<210> 1415
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1415
gcgagaatgg gggacggtgc aatgtttgac tac 33

<210> 1416

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

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1416

Ala Arg Met Gly Asp Gly Ala Met Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 1417
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1417
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagaattagc agctatttaa attggtatca gcagaaagca 120

gggaaagccc ctaaggtcct gatctatact gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgattcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta ccccgctcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 1418
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1418

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Arg Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ala Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile

35 40 45

Tyr Thr Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1419
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1419
cagagaatta gcagctat 18

<210> 1420
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1420

Gln Arg Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 1421
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1421

actgcatcc 9

<210> 1422
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1422

Thr Ala Ser
1

<210> 1423
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1423
caacagagtt acagtacccc gctcact 27

<210> 1424
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1424

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 1425
<211> 375
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1425
caggtgcagc tggtacagtc tgggggaggc gtggtacagc ctgggggGTC cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccgtcaagct 120

ccagggaagg gtctggagtg ggtctctctt attagtgggg atggtggtag cacatactat 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acagcaaaaa ctccctgtat 240

ctgcaaatga acagtctgag aactgaggac accgccttgt attactgtgc aaaagatgat 300

agcagctcgt cctggtacta ctactactac ggtatggacg tctggggccg agggaccacg 360

gtcaccgtct cctca 375

<210> 1426
<211> 125
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1426

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Leu Ile Ser Gly Asp 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 Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Thr Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Asp Ser Ser Ser Ser Trp Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Arg Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 1427
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1427
ggattcacct ttgatgatta tgcc 24

<210> 1428
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1428

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

<210> 1429
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1429
attagtgggg atggtggtag caca 24

<210> 1430
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1430

Ile Ser Gly Asp Gly Gly Ser Thr
1 5

<210> 1431

<211> 54
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1431
gcaaaagatg atagcagctc gtcctggtac tactactact acggtatgga cgtc 54

<210> 1432
<211> 18
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1432

Ala Lys Asp Asp Ser Ser Ser Ser Trp Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
1 5 10 15

Asp Val

<210> 1433
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1433
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gcgcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaaggtgct gatctctgtt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaggattttg catcttacta ctgtcaacag agttacaata ccccgctcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa acga 324

<210> 1434
<211> 108
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1434

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Arg Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45

Ser Val Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Asn Thr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 1435
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1435
cagcgcatta gcagctat 18

<210> 1436
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1436

Gln Arg Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 1437
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1437
gttgcatcc 9

<210> 1438
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1438

Val Ala Ser
1

<210> 1439
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1439
caacagagtt acaatacccc gctcact 27

<210> 1440
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1440

Gln Gln Ser Tyr Asn Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 1441
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1441
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttggt gattatacca tgcactgggt ccggcaagct 120

ccagggaagg gcctggagtg ggtctccgat attagttgga atagtggtag caaagactat 180

gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctctat 240

cttcaaatga acagtctgag aactgaggat acggcctttt attactgtgc aaaagatagt 300

aggggctacg gtctctacta ccacctcggt ttggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 1442
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1442

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Asp Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys Asp Tyr Ala 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 Thr Glu Asp Thr Ala Phe Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Ser Arg Gly Tyr Gly Leu Tyr Tyr His Leu Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1443
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1443
ggattcacct ttggtgatta tacc 24

<210> 1444
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1444

Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr Thr
1 5

<210> 1445
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1445
attagttgga atagtggtag caaa 24

<210> 1446
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1446

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys
1 5

<210> 1447
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1447
gcaaaagata gtaggggcta cggtctctac taccacctcg gtttggacgt c 51

<210> 1448
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1448

Ala Lys Asp Ser Arg Gly Tyr Gly Leu Tyr Tyr His Leu Gly Leu Asp
1 5 10 15

Val

<210> 1449
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1449

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtgcagc ctggcaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttgct gattatacca tgcactgggt ccggcaagct 120

ccagggaagg gcctggagtg ggtctcagat attagttgga atagtggtag tatagcctat 180

gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctctat 240

cttcaaatga acagtctgag aactgaggac acggcctttt attactgtgc aaaagatagt 300

aggggctacg gtcactataa gtacctcggt ttggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 1450
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1450

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ala Asp Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Asp Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Ala Tyr Ala 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 Thr Glu Asp Thr Ala Phe Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Ser Arg Gly Tyr Gly His Tyr Lys Tyr Leu Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 1451
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1451
ggattcacct ttgctgatta tacc 24

<210> 1452
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1452

Gly Phe Thr Phe Ala Asp Tyr Thr
1 5

<210> 1453
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1453
attagttgga atagtggtag tata 24

<210> 1454
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1454

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 1455
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1455
gcaaaagata gtaggggcta cggtcactat aagtacctcg gtttggacgt c 51

<210> 1456
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1456

Ala Lys Asp Ser Arg Gly Tyr Gly His Tyr Lys Tyr Leu Gly Leu Asp
1 5 10 15

Val

<210> 1457
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1457
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc atggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt ccccttcaat gattacacca tgcactgggt ccggcaagtc 120

ccagggaggg gcctggagtg ggtctcagat attagttgga atagcggcag taaaggctat 180

gcggactctg tgaagggtcg attcatcatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtac 240

ctgcaaatga acagtctgag agttgaagac acggccttgt attactgtgt aaaagatgga 300

agtggctacg ggaggttcca ttattacgct atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 1458
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1458

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Met Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Pro Phe Asn Asp Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Asp Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly Arg Phe His Tyr Tyr Ala Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1459
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1459
ggattcccct tcaatgatta cacc 24

<210> 1460
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1460

Gly Phe Pro Phe Asn Asp Tyr Thr
1 5

<210> 1461
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1461
attagttgga atagcggcag taaa 24

<210> 1462
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1462

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys
1 5

<210> 1463
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1463
gtaaaagatg gaagtggcta cgggaggttc cattattacg ctatggacgt c 51

<210> 1464

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

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1464

Val Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly Arg Phe His Tyr Tyr Ala Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 1465
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1465
gaggtgcagc tggtggagtc tggtggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttgct gattatacca tgcactgggt ccgccaagtt 120

ccagggaagg gcctggagtg ggtctcagat attagttgga atagtggtag caaagactat 180

gcggactctg tgaagggccg cttcaccatc tccagagaca acgccaagaa tttcctgtat 240

ctgcaaatga acagtctgag agctgaagac acggccttgt attactgtgt aaaatatgga 300

agtggctacg ggaaattcta cttctacgct atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 1466
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1466

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ala Asp Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Asp Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Lys Tyr Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr Phe Tyr Ala Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1467
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1467
ggattcacct ttgctgatta tacc 24

<210> 1468
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1468

Gly Phe Thr Phe Ala Asp Tyr Thr
1 5

<210> 1469
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1469
attagttgga atagtggtag caaa 24

<210> 1470
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1470

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys
1 5

<210> 1471
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1471
gtaaaatatg gaagtggcta cgggaaattc tacttctacg ctatggacgt c 51

<210> 1472
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1472

Val Lys Tyr Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr Phe Tyr Ala Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 1473
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1473
gaggtgcagc tggtgcagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttgct gattatacca tgcactgggt ccggcaaact 120

ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtag caaagactat 180

gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240

ctgcaaatga acagtctgag aactgaggac acggccttgt attactgtgc aaaatatgga 300

agtggctacg ggagatattt cttctacgct atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 1474
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1474

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ala Asp Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys Asp Tyr Ala 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 Thr Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Tyr Gly Ser Gly Tyr Gly Arg Tyr Phe Phe Tyr Ala Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1475
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1475
ggattcacct ttgctgatta tacc 24

<210> 1476
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1476

Gly Phe Thr Phe Ala Asp Tyr Thr
1 5

<210> 1477
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1477
attagttgga atagtggtag caaa 24

<210> 1478

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

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1478

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys
1 5

<210> 1479
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1479
gcaaaatatg gaagtggcta cgggagatat ttcttctacg ctatggacgt c 51

<210> 1480
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1480

Ala Lys Tyr Gly Ser Gly Tyr Gly Arg Tyr Phe Phe Tyr Ala Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 1481
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1481
gaggtgcagc tggtggagtc aaggggagcc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cgcctttaat gattatacca tgcactgggt ccggcaagct 120

ccagggaagg gcctggagtg ggtctcagat attagttgga atagtaatag taaagactat 180

gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa ctccctctat 240

ctacaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgt aaaagatgga 300

agtggctacg ggaaattttc cctctacgct ttggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 1482
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1482

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Arg Gly Ala Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Asn Asp Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Asp Ile Ser Trp Asn Ser Asn Ser Lys Asp Tyr Ala 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 Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Ser Leu Tyr Ala Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1483
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1483
ggattcgcct ttaatgatta tacc 24

<210> 1484
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1484

Gly Phe Ala Phe Asn Asp Tyr Thr
1 5

<210> 1485
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1485
attagttgga atagtaatag taaa 24

<210> 1486
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1486

Ile Ser Trp Asn Ser Asn Ser Lys
1 5

<210> 1487

<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1487
gtaaaagatg gaagtggcta cgggaaattt tccctctacg ctttggacgt c 51

<210> 1488
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1488

Val Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Ser Leu Tyr Ala Leu Asp
1 5 10 15

Val

<210> 1489
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1489
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggttcacc ctggcaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caaatttgat gattatacca tgcactgggt ccggcaagct 120

ccagggaagg gcctagagtg ggtctcagat attagttgga atagtggtag taaaggctat 180

gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagga ttccctatat 240

ctgcagatgg acagtctgag agctgcagac acggccttct attactgtgc aaaagataaa 300

agtggctacg gccacttcta ctactacgct atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 1490

<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1490

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val His Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Lys Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Asp Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Ala Ala Asp Thr Ala Phe Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly His Phe Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1491
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1491
ggattcaaat ttgatgatta tacc 24

<210> 1492

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

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1492

Gly Phe Lys Phe Asp Asp Tyr Thr
1 5

<210> 1493
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1493
attagttgga atagtggtag taaa 24

<210> 1494
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1494

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys
1 5

<210> 1495
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1495
gcaaaagata aaagtggcta cggccacttc tactactacg ctatggacgt c 51

<210> 1496
<211> 17
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1496

Ala Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly His Phe Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 1497
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1497
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacacc ctggcaggtc cctaagactc 60

tcctgtacag cctctggatt caagtttgct gattatacca tgcactgggt ccggcaagct 120

ccagggaagg gcctggagtg ggtctcagat attagttgga atagtggtag taaaggctat 180

gcggactctg taaagggccg attcaccatc tccagagaca atgacaagaa ctccctgtat 240

ctgcaaatga acagtctgag aggtgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagatgga 300

agtggctacg ggaggttcca cttctacgct atcgacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 1498
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1498

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val His Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Lys Phe Ala Asp Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Asp Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Gly Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly Arg Phe His Phe Tyr Ala Ile Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1499
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1499
ggattcaagt ttgctgatta tacc 24

<210> 1500
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1500

Gly Phe Lys Phe Ala Asp Tyr Thr
1 5

<210> 1501

<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1501
attagttgga atagtggtag taaa 24

<210> 1502
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1502

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys
1 5

<210> 1503
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1503
gcaaaagatg gaagtggcta cgggaggttc cacttctacg ctatcgacgt c 51

<210> 1504
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1504

Ala Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly Arg Phe His Phe Tyr Ala Ile Asp
1 5 10 15

Val

<210> 1505
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1505
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60

tcctgtgtag cctctggatt cacctttgat gattattcca tgcactgggt ccggcaagct 120

ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtag caaagactat 180

gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240

ctgcaaatga acagtctgag agctgaagac acggccttgt attactgtgc aaaatatgga 300

agtggctacg ggaagttcta ccactacggt ttggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 1506
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1506

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys Asp Tyr Ala 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 Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Tyr Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr His Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1507
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1507
ggattcacct ttgatgatta ttcc 24

<210> 1508
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1508

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ser
1 5

<210> 1509
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1509
attagttgga atagtggtag caaa 24

<210> 1510
<211> 8
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1510

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys
1 5

<210> 1511
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1511
gcaaaatatg gaagtggcta cgggaagttc taccactacg gtttggacgt c 51

<210> 1512
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1512

Ala Lys Tyr Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr His Tyr Gly Leu Asp
1 5 10 15

Val

<210> 1513
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1513
caggtgcagt tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttgct gattatacca tgcactgggt ccggcaggct 120

ccagggaagg gcctggagtg ggtctcagat attagttgga atagtggtag catgggctat 180

gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa atccctgtat 240

ctgcaaatga acagtctgag aactgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagatgga 300

agtggctacg ggaaatactt cttctacgct atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 1514
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1514

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ala Asp Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Asp Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Met Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Thr Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Tyr Phe Phe Tyr Ala Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1515

<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1515
ggattcacct ttgctgatta tacc 24

<210> 1516
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1516

Gly Phe Thr Phe Ala Asp Tyr Thr
1 5

<210> 1517
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1517
attagttgga atagtggtag catg 24

<210> 1518
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1518

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Met
1 5

<210> 1519
<211> 51
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1519
gcaaaagatg gaagtggcta cgggaaatac ttcttctacg ctatggacgt c 51

<210> 1520
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1520

Ala Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Tyr Phe Phe Tyr Ala Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 1521
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1521
gaggtgcagc tggtgcagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttct gattatacta tgcattgggt ccggcaaggt 120

ccagggaagg gcctggagtg ggtctcagat attagttgga atagtggtag taaaggctat 180

acggactctg tgaagggccg attcaccatt tccagagaca acgccaagaa gtccctgtat 240

ctacaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt actactgtgt aaaagatgga 300

agtggctacg ggaaatacca cttctacgct atggacgtct ggggccaagg gaccctggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 1522
<211> 124
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1522

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Asp Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys Gly Tyr Thr Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Tyr His Phe Tyr Ala Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1523
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1523
ggattcacct tttctgatta tact 24

<210> 1524
<211> 8
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1524

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Thr
1 5

<210> 1525
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1525
attagttgga atagtggtag taaa 24

<210> 1526
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1526

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys
1 5

<210> 1527
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1527
gtaaaagatg gaagtggcta cgggaaatac cacttctacg ctatggacgt c 51

<210> 1528
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1528

Val Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Tyr His Phe Tyr Ala Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 1529
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1529
gaggtgcagc tggtggagtc ggggggaggc ttggttcacc ctggcaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatacca tgcactgggt ccggcaagct 120

ccagggaagg gcctggaatg ggtctcagat attagttgga atagtggtag cagaggctat 180

gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagata atgccgagaa ctccctgtac 240

ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagataaa 300

agtggctacg gccactacta ctactacgct atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 1530
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1530

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val His Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Asp Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Arg Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly His Tyr Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1531
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1531
ggattcacct ttgatgatta tacc 24

<210> 1532
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1532

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Thr
1 5

<210> 1533
<211> 24
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1533
attagttgga atagtggtag caga 24

<210> 1534
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1534

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Arg
1 5

<210> 1535
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1535
gcaaaagata aaagtggcta cggccactac tactactacg ctatggacgt c 51

<210> 1536
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1536

Ala Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly His Tyr Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 1537

<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1537
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcgggtc cctgagactc 60

tcctgtgaag cctctggatt cacctttgct gattatacct tgcactgggt ccggcaagct 120

ccagggaagg gcctggaatg ggtctcagat attagttgga atagtggcac cagaggctat 180

gcggactctg tgaggggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa gtccctgtat 240

ctgcaaatga acagtctgag atctgaggac acggccttgt attactgtgt gaaagatgga 300

agtggctacg ggagatataa tttctacgct atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 1538
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1538

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 Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ala Asp Tyr
20 25 30

Thr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Asp Ile Ser Trp Asn Ser Gly Thr Arg Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Val Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly Arg Tyr Asn Phe Tyr Ala Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1539
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1539
ggattcacct ttgctgatta tacc 24

<210> 1540
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1540

Gly Phe Thr Phe Ala Asp Tyr Thr
1 5

<210> 1541
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1541
attagttgga atagtggcac caga 24

<210> 1542
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1542

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Thr Arg
1 5

<210> 1543
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1543
gtgaaagatg gaagtggcta cgggagatat aatttctacg ctatggacgt c 51

<210> 1544
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1544

Val Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly Arg Tyr Asn Phe Tyr Ala Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 1545
<211> 369
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1545
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggttcagc ctggcaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt tacctttgct gactatacca tgcactgggt ccggcaaggt 120

ccagggaagg gcctggagtg ggtctcagat attggttgga atagtaatac tataggctat 180

gcggactctg tgaagggccg attcgccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240

cttcaaatga acagtctgcg acctgaggac acggccttat attactgtgt aaaggataaa 300

agtggctacg ggaaattcca atacggtttg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 1546
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1546

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ala Asp Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Asp Ile Gly Trp Asn Ser Asn Thr Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Gln Tyr Gly Leu Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1547
<211> 24
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1547
ggatttacct ttgctgacta tacc 24

<210> 1548
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1548

Gly Phe Thr Phe Ala Asp Tyr Thr
1 5

<210> 1549
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1549
attggttgga atagtaatac tata 24

<210> 1550
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1550

Ile Gly Trp Asn Ser Asn Thr Ile
1 5

<210> 1551
<211> 48
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1551
gtaaaggata aaagtggcta cgggaaattc caatacggtt tggacgtc 48

<210> 1552
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1552

Val Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Gln Tyr Gly Leu Asp Val
1 5 10 15

<210> 1553
<211> 369
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1553
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt tacatttgac gattatacca tgcactgggt ccggcaaggt 120

ccagggaagg gcctggagtg ggtctcagat attggttgga atagtaacag tataggctat 180

gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240

ctccaaatga acagtctgag acctgaggac acggccttgt atttctgtgt aaaggataaa 300

agtggctacg ggaaattttt catcggtttg gacgtctggg gccaagggac aatggtcacc 360

gtctcttca 369

<210> 1554
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1554

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Asp Ile Gly Trp Asn Ser Asn Ser Ile Gly Tyr Ala 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 Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Phe Cys
85 90 95

Val Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Phe Ile Gly Leu Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1555
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1555
ggatttacat ttgacgatta tacc 24

<210> 1556
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1556

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Thr
1 5

<210> 1557
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1557
attggttgga atagtaacag tata 24

<210> 1558
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1558

Ile Gly Trp Asn Ser Asn Ser Ile
1 5

<210> 1559
<211> 48
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1559
gtaaaggata aaagtggcta cgggaaattt ttcatcggtt tggacgtc 48

<210> 1560
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1560

Val Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Phe Ile Gly Leu Asp Val

1 5 10 15

<210> 1561
<211> 369
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1561
caggtgcagt tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt tacatttgac gattatacca tgcactgggt ccggcaaggt 120

ccagggaagg gcctggagtg ggtctcagat attggttgga atagtaatac taaaggctat 180

gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ttccctgtat 240

ctccaaatga acagtctgag acctgaggac acggccttgt atttctgtgt gaaggataaa 300

agtggctacg ggaaattttt catcggtttg gacgtctggg gccaagggac aatggtcacc 360

gtctcttca 369

<210> 1562
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1562

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Asp Ile Gly Trp Asn Ser Asn Thr Lys Gly Tyr Ala 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 Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Phe Cys
85 90 95

Val Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Phe Ile Gly Leu Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1563
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1563
ggatttacat ttgacgatta tacc 24

<210> 1564
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1564

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Thr
1 5

<210> 1565
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1565
attggttgga atagtaatac taaa 24

<210> 1566

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

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1566

Ile Gly Trp Asn Ser Asn Thr Lys
1 5

<210> 1567
<211> 48
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1567
gtgaaggata aaagtggcta cgggaaattt ttcatcggtt tggacgtc 48

<210> 1568
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1568

Val Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Phe Ile Gly Leu Asp Val
1 5 10 15

<210> 1569
<211> 369
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1569
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggcggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttgct gattatacca tgcactgggt ccggcaaggt 120

ccagggacgg gcctggagtg ggtctcagat attggttgga gtggtggtag tttaggctat 180

gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240

ttggaaatga acaatctgcg acctgaagac acggccttgt attattgtgt aaaggataaa 300

agtggctacg ggaaattcca gtacggtttg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 1570
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1570

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ala Asp Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Gly Pro Gly Thr Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Asp Ile Gly Trp Ser Gly Gly Ser Leu Gly Tyr Ala 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 Glu Met Asn Asn Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Gln Tyr Gly Leu Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1571
<211> 24
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1571
ggattcacct ttgctgatta tacc 24

<210> 1572
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1572

Gly Phe Thr Phe Ala Asp Tyr Thr
1 5

<210> 1573
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1573
attggttgga gtggtggtag ttta 24

<210> 1574
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1574

Ile Gly Trp Ser Gly Gly Ser Leu
1 5

<210> 1575
<211> 48
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1575
gtaaaggata aaagtggcta cgggaaattc cagtacggtt tggacgtc 48

<210> 1576
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1576

Val Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Gln Tyr Gly Leu Asp Val
1 5 10 15

<210> 1577
<211> 369
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1577
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctgggtt taaatttgat ggttatacca tgcactgggt ccggcaaggt 120

ccagggaagg gcctggagtg ggtctcagat attggttgga atagtaacac tataggctat 180

gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240

ctccaaatga acagtctgag accagaggac acggccttgt atttctgtgt aaaggataaa 300

agtggctacg ggaaattttt catcggtttg gacgtctggg gccaagggac aatggtcacc 360

gtctcttca 369

<210> 1578
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1578

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 Ala Ala Ser Gly Phe Lys Phe Asp Gly Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Asp Ile Gly Trp Asn Ser Asn Thr Ile Gly Tyr Ala 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 Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Phe Cys
85 90 95

Val Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Phe Ile Gly Leu Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1579
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1579
gggtttaaat ttgatggtta tacc 24

<210> 1580
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1580

Gly Phe Lys Phe Asp Gly Tyr Thr
1 5

<210> 1581
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1581
attggttgga atagtaacac tata 24

<210> 1582
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1582

Ile Gly Trp Asn Ser Asn Thr Ile
1 5

<210> 1583
<211> 48
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1583
gtaaaggata aaagtggcta cgggaaattt ttcatcggtt tggacgtc 48

<210> 1584
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1584

Val Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Phe Ile Gly Leu Asp Val

1 5 10 15

<210> 1585
<211> 369
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1585
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatacca tgcactgggt ccggcaaggt 120

ccagggaagg gcctggagtg ggtctcagat attggttgga atagtaatac tataggctat 180

gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaggaa ctccctgtat 240

ctgcaaatga acagtctgcg acctgaagac acggccttat attactgtgt aaaggataaa 300

agtggctacg ggaaattcca atacggtttg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 1586
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1586

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Asp Ile Gly Trp Asn Ser Asn Thr Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Gln Tyr Gly Leu Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1587
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1587
ggattcacct ttgatgatta tacc 24

<210> 1588
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1588

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Thr
1 5

<210> 1589
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1589
attggttgga atagtaatac tata 24

<210> 1590

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

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1590

Ile Gly Trp Asn Ser Asn Thr Ile
1 5

<210> 1591
<211> 48
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1591
gtaaaggata aaagtggcta cgggaaattc caatacggtt tggacgtc 48

<210> 1592
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1592

Val Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Gln Tyr Gly Leu Asp Val
1 5 10 15

<210> 1593
<211> 369
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1593
caggtgcaac tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caagtttgat gattatacca tgcactgggt ccggcaaggt 120

ccagggaagg gcctggagtg ggtctcagac attagttgga gtggtggtag catagactat 180

acggactctg tgaagggccg attctccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240

ctgcaaatga acagtctgag agttgaagac acggccttgt attattgtgt aaaagataaa 300

agtggctacg ggaagtactc ttacggtttg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 1594
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1594

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Lys Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Asp Ile Ser Trp Ser Gly Gly Ser Ile Asp Tyr Thr Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ser Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly Lys Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1595
<211> 24
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1595
ggattcaagt ttgatgatta tacc 24

<210> 1596
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1596

Gly Phe Lys Phe Asp Asp Tyr Thr
1 5

<210> 1597
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1597
attagttgga gtggtggtag cata 24

<210> 1598
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1598

Ile Ser Trp Ser Gly Gly Ser Ile
1 5

<210> 1599
<211> 48
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1599
gtaaaagata aaagtggcta cgggaagtac tcttacggtt tggacgtc 48

<210> 1600
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1600

Val Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly Lys Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp Val
1 5 10 15

<210> 1601
<211> 357
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1601
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtaaagc cgggggggtc ccttagaatc 60

tcctgtgcag cctctggatt ctctttcatt aacgcctgga tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggttggccgt attaaaagca taagtgatgg tgggacaaca 180

gactacgctg catccgtgaa aggcagattc accatctcaa gagaagattc aaaaaatatg 240

ctgtttctgg aaatgaatag tctgaaaacc gaggacacag ccgtgtttta ctgtaccaca 300

gaggtcgcta gaactccgaa ctactggggc cggggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 1602
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1602

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ile Asn Ala
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Arg Ile Lys Ser Ile Ser Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala
50 55 60

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

Leu Phe Leu Glu Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Phe
85 90 95

Tyr Cys Thr Thr Glu Val Ala Arg Thr Pro Asn Tyr Trp Gly Arg Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 1603
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1603
ggattctctt tcattaacgc ctgg 24

<210> 1604
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1604

Gly Phe Ser Phe Ile Asn Ala Trp

1 5

<210> 1605
<211> 30
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1605
attaaaagca taagtgatgg tgggacaaca 30

<210> 1606
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1606

Ile Lys Ser Ile Ser Asp Gly Gly Thr Thr
1 5 10

<210> 1607
<211> 30
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1607
accacagagg tcgctagaac tccgaactac 30

<210> 1608
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1608

Thr Thr Glu Val Ala Arg Thr Pro Asn Tyr
1 5 10

<210> 1609
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1609
gaagtacagc ttgtagaatc cggcggagga ctggtacaac ctggaagaag tcttagactg 60

agttgcgcag ctagtgggtt tacattcgac gattacagca tgcattgggt gaggcaagct 120

cctggtaaag gattggaatg ggttagcggg atatcatgga actcaggaag caagggatac 180

gccgacagcg tgaaaggccg atttacaata tctagggaca acgcaaaaaa ctctctctac 240

cttcaaatga actctcttag ggcagaagac acagcattgt attattgcgc aaaatacggc 300

agtggttatg gcaagtttta tcattatgga ctggacgtgt ggggacaagg gacaacagtg 360

acagtgagta gc 372

<210> 1610
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1610

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys Gly Tyr Ala 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 Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Tyr Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr His Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1611
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1611
gggtttacat tcgacgatta cagc 24

<210> 1612
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1612

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ser
1 5

<210> 1613
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1613
atatcatgga actcaggaag caag 24

<210> 1614
<211> 8
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1614

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys
1 5

<210> 1615
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1615
gcaaaatacg gcagtggtta tggcaagttt tatcattatg gactggacgt g 51

<210> 1616
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1616

Ala Lys Tyr Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr His Tyr Gly Leu Asp
1 5 10 15

Val

<210> 1617
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1617
gaagtacaac tggtcgaatc tggaggaggt cttgttcaac ctggtcgatc acttcgcctt 60

tcttgtgccg cttctggttt cactttcgac gattatagca tgcattgggt acgacaggct 120

cccggaaaag ggctggaatg ggtgtcagga attagttgga actcaggaag tattggatac 180

gctgattcag tcaaaggacg cttcacaatc tcaagggaca acgctaaaaa ctcactttat 240

ttgcaaatga actctctccg cgctgaagat accgctctct attattgcgc caaagatggg 300

tctggttacg gttattttta ctactatgga atggacgttt ggggccaagg aacaactgtc 360

acagtatcat cc 372

<210> 1618
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1618

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala 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 Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly Tyr Phe Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1619

<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1619
ggtttcactt tcgacgatta tagc 24

<210> 1620
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1620

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ser
1 5

<210> 1621
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1621
attagttgga actcaggaag tatt 24

<210> 1622
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1622

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 1623
<211> 51
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1623
gccaaagatg ggtctggtta cggttatttt tactactatg gaatggacgt t 51

<210> 1624
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1624

Ala Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly Tyr Phe Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 1625
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1625
gaagtgcaac tcgttgaaag cggaggagga ctggtccagc ccggcagatc tctcagattg 60

tcttgcgctg catccggatt tacatttgac gactattcaa tgcactgggt acggcaagcc 120

ccaggtaaag gactcgaatg ggtaagcggc atatcttgga actcaggcag tattggctac 180

gcagattcag taaaaggaag attcactatt tcaagggata atgctaagaa cagtctctac 240

ttgcaaatga atagcttgcg cgcagaagat acagcacttt attattgtgc aaaagatgga 300

agcggttatg ggaaatttta ttattatggt atggatgtat ggggtcaagg tacaacagtt 360

actgtgtcaa gt 372

<210> 1626
<211> 124
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1626

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala 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 Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1627
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1627
ggatttacat ttgacgacta ttca 24

<210> 1628
<211> 8
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1628

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ser
1 5

<210> 1629
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1629
atatcttgga actcaggcag tatt 24

<210> 1630
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1630

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 1631
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1631
gcaaaagatg gaagcggtta tgggaaattt tattattatg gtatggatgt a 51

<210> 1632
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1632

Ala Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 1633
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1633
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccgtca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta cccctccgat caccttcggc 300

caagggacac gactggagat taaa 324

<210> 1634
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1634

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro
85 90 95

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 1635
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1635
cagagcatta gcagctat 18

<210> 1636
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1636

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 1637
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1637

gctgcatcc 9

<210> 1638
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1638

Ala Ala Ser
1

<210> 1639
<211> 30
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1639
caacagagtt acagtacccc tccgatcacc 30

<210> 1640
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1640

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Ile Thr
1 5 10

<210> 1641
<211> 369
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1641
gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatacca tgcactgggt ccggcaagct 120

ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtag tataggctat 180

gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa gtccctgtat 240

ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagataat 300

agtggctacg gtcactacta ctacggaatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtcgcctca 369

<210> 1642
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1642

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Asn Ser Gly Tyr Gly His Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ala Ser
115 120

<210> 1643
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1643
ggattcacct ttgatgatta tacc 24

<210> 1644
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1644

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Thr
1 5

<210> 1645
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1645
attagttgga atagtggtag tata 24

<210> 1646
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1646

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 1647

<211> 48
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1647
gcaaaagata atagtggcta cggtcactac tactacggaa tggacgtc 48

<210> 1648
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1648

Ala Lys Asp Asn Ser Gly Tyr Gly His Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 1649
<211> 320
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1649
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcaaaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcac tatattaact ggcctctcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa 320

<210> 1650
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1650

Ala Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro
1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser
20 25 30

Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ile Asn Trp Pro
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1651
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1651
cagagtgtta gcagcaac 18

<210> 1652
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1652

Gln Ser Val Ser Ser Asn

1 5

<210> 1653
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1653
ggtgcatcc 9

<210> 1654
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1654

Gly Ala Ser
1

<210> 1655
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1655
cagcactata ttaactggcc tctcact 27

<210> 1656
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1656

Gln His Tyr Ile Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 1657
<211> 369
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1657
gaagtgcaac tggtggagtc tgggggaggc ttagtacagc ctggcgggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag ccactggatt cacctttgat gattttacca tgcactgggt ccggcaagct 120

ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt atcagttgga atagtggtag cataggctat 180

gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240

ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt actactgtgc aaaagataat 300

agtggctacg gctattatta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 1658
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1658

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 Thr Gly Phe Thr Phe Asp Asp Phe
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly 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 Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Asn Ser Gly Tyr Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1659
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1659
ggattcacct ttgatgattt tacc 24

<210> 1660
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1660

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Phe Thr
1 5

<210> 1661
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1661
atcagttgga atagtggtag cata 24

<210> 1662
<211> 8
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1662

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 1663
<211> 48
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1663
gcaaaagata atagtggcta cggctattat tactacggta tggacgtc 48

<210> 1664
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1664

Ala Lys Asp Asn Ser Gly Tyr Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 1665
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1665
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca cagtgttagc aggaactcag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg caatttatta ctgtcagcag tataataatt ggcctctcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 1666
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1666

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser His Ser Val Ser Arg Asn
20 25 30

Ser Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Ile Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1667
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1667
cacagtgtta gcaggaac 18

<210> 1668
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1668

His Ser Val Ser Arg Asn
1 5

<210> 1669
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1669
ggtgcatcc 9

<210> 1670
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1670

Gly Ala Ser
1

<210> 1671
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1671
cagcagtata ataattggcc tctcact 27

<210> 1672

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

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1672

Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 1673
<211> 369
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1673
gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatacca tgcactgggt ccggcaagct 120

ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtag tataggctat 180

gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa gtccctgtat 240

ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagataat 300

agtggctacg gtcactacta ctacggaatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtcgcctca 369

<210> 1674
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1674

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Asn Ser Gly Tyr Gly His Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ala Ser
115 120

<210> 1675
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1675
ggattcacct ttgatgatta tacc 24

<210> 1676
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1676

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Thr
1 5

<210> 1677
<211> 24
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1677
attagttgga atagtggtag tata 24

<210> 1678
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1678

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 1679
<211> 48
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1679
gcaaaagata atagtggcta cggtcactac tactacggaa tggacgtc 48

<210> 1680
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1680

Ala Lys Asp Asn Ser Gly Tyr Gly His Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 1681
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1681
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcaaaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcac tatattaact ggcctctcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 1682
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1682

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ile Asn Trp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1683
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1683
cagagtgtta gcagcaac 18

<210> 1684
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1684

Gln Ser Val Ser Ser Asn
1 5

<210> 1685
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1685
ggtgcatcc 9

<210> 1686
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1686

Gly Ala Ser
1

<210> 1687

<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1687
cagcactata ttaactggcc tctcact 27

<210> 1688
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1688

Gln His Tyr Ile Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 1689
<211> 354
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1689
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgctg cgtctggatt taccttcaga agttatgcca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcaatg gtatactatg atggaaataa tcaatactat 180

gcagactccg tgaggggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgatgac acggctgtgt atttctgtgc gcgagggcct 300

gggtacaact ggctcgaccc ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 1690
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1690

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Met Val Tyr Tyr Asp Gly Asn Asn Gln Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Arg 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 Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Pro Gly Tyr Asn Trp Leu Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 1691
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1691
ggatttacct tcagaagtta tgcc 24

<210> 1692
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1692

Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Ala
1 5

<210> 1693
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1693
gtatactatg atggaaataa tcaa 24

<210> 1694
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1694

Val Tyr Tyr Asp Gly Asn Asn Gln
1 5

<210> 1695
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1695
gcgcgagggc ctgggtacaa ctggctcgac ccc 33

<210> 1696
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1696

Ala Arg Gly Pro Gly Tyr Asn Trp Leu Asp Pro
1 5 10

<210> 1697
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1697
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc aggaacttgg cctggtacca gcaaaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccggcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggcctctcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggtgatcaa a 321

<210> 1698
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1698

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Val Ile Lys
100 105

<210> 1699
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1699
cagagtgtta gcaggaac 18

<210> 1700
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1700

Gln Ser Val Ser Arg Asn
1 5

<210> 1701
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1701
ggtgcatcc 9

<210> 1702
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1702

Gly Ala Ser
1

<210> 1703
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1703
cagcagtata ataactggcc tctcact 27

<210> 1704
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1704

Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 1705
<211> 354
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1705
caggtgcagt tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

gcctgtgttg cgtctggatt caccttcaga agttatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg gactgcagtg ggtggcaatg atttactatg atggtaagaa taaatattat 180

gcagactccg tgaggggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacactgtat 240

ctgcaaatga acaatctgag agtcgaggac acggctatgt atttctgtgc gcgagggcct 300

gggtacaatt ggctcgaccc ctggggccag ggaaccctgg tcactgtttc ctca 354

<210> 1706
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1706

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ala Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Gln Trp Val
35 40 45

Ala Met Ile Tyr Tyr Asp Gly Lys Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Pro Gly Tyr Asn Trp Leu Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 1707
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1707

ggattcacct tcagaagtta tggc 24

<210> 1708
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1708

Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Gly
1 5

<210> 1709
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1709
atttactatg atggtaagaa taaa 24

<210> 1710
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1710

Ile Tyr Tyr Asp Gly Lys Asn Lys
1 5

<210> 1711
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1711
gcgcgagggc ctgggtacaa ttggctcgac ccc 33

<210> 1712
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1712

Ala Arg Gly Pro Gly Tyr Asn Trp Leu Asp Pro
1 5 10

<210> 1713
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1713
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagaattagc agcaacttgg cctggtacca gcaaaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tagcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaggatgttg cagtttatta ctgtcagcaa catcataact ggcctctcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 1714
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1714

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Arg Ile Ser Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ser Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His His Asn Trp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1715
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1715
cagagaatta gcagcaac 18

<210> 1716
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1716

Gln Arg Ile Ser Ser Asn
1 5

<210> 1717
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1717
ggtgcatcc 9

<210> 1718
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1718

Gly Ala Ser
1

<210> 1719
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1719
cagcaacatc ataactggcc tctcact 27

<210> 1720
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1720

Gln Gln His His Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 1721
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1721

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
            20                  25                  30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Thr Thr Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 1722
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1722

```
Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Thr
1               5
```

<210> 1723
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1723

Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr
1 5

<210> 1724
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1724

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 1725
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1725

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1726
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1726

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Tyr
1 5 10

<210> 1727
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1727

Asp Thr Ser
1

<210> 1728
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1728

Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
1 5

<210> 1729
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1729
gaagtacagc ttgtagaatc cggcggagga ctggtacaac ctggaagaag tcttagactg 60

agttgcgcag ctagtgggtt tacattcgac gattacagca tgcattgggt gaggcaagct 120

cctggtaaag gattggaatg ggttagcggg atatcatgga actcaggaag caagggatac 180

gccgacagcg tgaaaggccg atttacaata tctagggaca acgcaaaaaa ctctctctac 240

cttcaaatga actctcttag ggcagaagac acagcattgt attattgcgc aaaatacggc 300

agtggttatg gcaagtttta tcattatgga ctggacgtgt ggggacaagg gacaacagtg 360

acagtgagta gc 372

<210> 1730
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1730

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys Gly Tyr Ala 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 Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Tyr Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr His Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1731
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1731
gggtttacat tcgacgatta cagc 24

<210> 1732
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1732

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ser
1 5

<210> 1733
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1733
atatcatgga actcaggaag caag 24

<210> 1734
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1734

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys

1 5

<210> 1735
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1735
gcaaaatacg gcagtggtta tggcaagttt tatcattatg gactggacgt g 51

<210> 1736
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1736

Ala Lys Tyr Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr His Tyr Gly Leu Asp
1 5 10 15

Val

<210> 1737
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1737
gaagtacagt tggtagaatc tggaggagga ctcgtgcaac caggacgatc attgcggttg 60

agttgtgctg ctagtggatt cacattcgac gactatgcta tgcattgggt aagacaggct 120

ccaggaaaag gactcgaatg ggtgtcagga ataagttgga actccggaag cattgggtac 180

gcagattcag tcaaagggcg attcaccata tcccgagata acgctaagaa ctcactttac 240

cttcaaatga actctcttcg agcagaggac actgcacttt attattgcgc taaggacggc 300

tccggttatg gatattttta ttattatgga atggacgtat ggggacaagg cactactgtt 360

accgttagtt cc 372

<210> 1738
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1738

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala 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 Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly Tyr Phe Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1739
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1739

ggattcacat tcgacgacta tgct 24

<210> 1740
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1740

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

<210> 1741
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1741
ataagttgga actccggaag catt 24

<210> 1742
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1742

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 1743
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1743
gctaaggacg gctccggtta tggatatttt tattattatg gaatggacgt a 51

<210> 1744
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1744

Ala Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly Tyr Phe Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 1745
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1745
gaagtacaac tggtcgaatc tggaggaggt cttgttcaac ctggtcgatc acttcgcctt 60

tcttgtgccg cttctggttt cactttcgac gattatagca tgcattgggt acgacaggct 120

cccggaaaag ggctggaatg ggtgtcagga attagttgga actcaggaag tattggatac 180

gctgattcag tcaaaggacg cttcacaatc tcaagggaca acgctaaaaa ctcactttat 240

ttgcaaatga actctctccg cgctgaagat accgctctct attattgcgc caaagatggg 300

tctggttacg gttattttta ctactatgga atggacgttt ggggccaagg aacaactgtc 360

acagtatcat cc 372

<210> 1746
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1746

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala 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 Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly Tyr Phe Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1747
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1747
ggtttcactt tcgacgatta tagc 24

<210> 1748
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1748

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ser

1 5

<210> 1749
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1749
attagttgga actcaggaag tatt 24

<210> 1750
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1750

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 1751
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1751
gccaaagatg ggtctggtta cggttatttt tactactatg gaatggacgt t 51

<210> 1752
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1752

Ala Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly Tyr Phe Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 1753
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1753
gaagttcaac ttgtggaaag tggcggagga ttggttcaac caggacgttc attgaggctt 60

tcatgcgcag cttccggatt tacatttgac gattacgcaa tgcactgggt tagacaggca 120

ccaggaaaag gactggagtg ggtgagcggg atttcatgga acagcggcag tatcggttat 180

gcagactcag ttaaaggaag attcaccatc agtagagaca acgcaaaaaa ttccctttat 240

ctccaaatga actctcttag ggccgaagat acagcattgt actactgcgc aaaagacgga 300

tcaggttacg gaaaatttta ctactatggt atggatgtat ggggtcaggg aaccacagta 360

actgtatcaa gc 372

<210> 1754
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1754

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala 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 Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1755
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1755
ggatttacat ttgacgatta cgca 24

<210> 1756
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1756

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

<210> 1757
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1757
atttcatgga acagcggcag tatc 24

<210> 1758
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1758

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 1759
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1759
gcaaaagacg gatcaggtta cggaaaattt tactactatg gtatggatgt a 51

<210> 1760
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1760

Ala Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 1761
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1761

gaagtgcaac tcgttgaaag cggaggagga ctggtccagc ccggcagatc tctcagattg 60

tcttgcgctg catccggatt tacatttgac gactattcaa tgcactgggt acggcaagcc 120

ccaggtaaag gactcgaatg ggtaagcggc atatcttgga actcaggcag tattggctac 180

gcagattcag taaaaggaag attcactatt tcaagggata atgctaagaa cagtctctac 240

ttgcaaatga atagcttgcg cgcagaagat acagcacttt attattgtgc aaaagatgga 300

agcggttatg ggaaatttta ttattatggt atggatgtat ggggtcaagg tacaacagtt 360

actgtgtcaa gt 372

<210> 1762
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1762

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala 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 Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 1763
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1763
ggatttacat ttgacgacta ttca 24

<210> 1764
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1764

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ser
1 5

<210> 1765
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1765
atatcttgga actcaggcag tatt 24

<210> 1766
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1766

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 1767
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1767
gcaaaagatg gaagcggtta tgggaaattt tattattatg gtatggatgt a 51

<210> 1768
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1768

Ala Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 1769
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1769
gaagtacagc ttgtagaatc cggcggagga ctggtacaac ctggaagaag tcttagactg 60

agttgcgcag ctagtgggtt tacattcgac gattacagca tgcattgggt gaggcaagct 120

cctggtaaag gattggaatg ggttagcggg atatcatgga actcaggaag catcggatac 180

gccgacagcg tgaaaggccg atttacaata tctagggaca acgcaaaaaa ctctctctac 240

cttcaaatga actctcttag ggcagaagac acagcattgt attattgcgc aaaatacggc 300

agtggttatg gcaagtttta tcattatgga ctggacgtgt ggggacaagg gacaacagtg 360

acagtgagta gc 372

<210> 1770
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1770

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala 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 Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Tyr Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr His Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1771
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1771
gggtttacat tcgacgatta cagc 24

<210> 1772
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1772

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ser
1 5

<210> 1773
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1773
atatcatgga actcaggaag catc 24

<210> 1774
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1774

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 1775
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1775
gcaaaatacg gcagtggtta tggcaagttt tatcattatg gactggacgt g 51

<210> 1776

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

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1776

Ala Lys Tyr Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr His Tyr Gly Leu Asp
1 5 10 15

Val

<210> 1777
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1777
gaagtacagc ttgtagaatc cggcggagga ctggtacaac ctggaagaag tcttagactg 60

agttgcgcag ctagtgggtt tacattcgac gattacagca tgcattgggt gaggcaagct 120

cctggtaaag gattggaatg ggttagcggg atatcatgga actcaggaag caagggatac 180

gccgacagcg tgaaaggccg atttacaata tctagggaca acgcaaaaaa ctctctctac 240

cttcaaatga actctcttag ggcagaagac acagcattgt attattgcgc aaaagacggc 300

agtggttatg gcaagtttta tcattatgga ctggacgtgt ggggacaagg gacaacagtg 360

acagtgagta gc 372

<210> 1778
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1778

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys Gly Tyr Ala 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 Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr His Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1779
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1779
gggtttacat tcgacgatta cagc 24

<210> 1780
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1780

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ser
1 5

<210> 1781
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1781
atatcatgga actcaggaag caag 24

<210> 1782
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1782

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys
1 5

<210> 1783
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1783
gcaaaagacg gcagtggtta tggcaagttt tatcattatg gactggacgt g 51

<210> 1784
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1784

Ala Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr His Tyr Gly Leu Asp
1 5 10 15

Val

<210> 1785
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1785
gaagtacagc ttgtagaatc cggcggagga ctggtacaac ctggaagaag tcttagactg 60

agttgcgcag ctagtgggtt tacattcgac gattacagca tgcattgggt gaggcaagct 120

cctggtaaag gattggaatg ggttagcggg atatcatgga actcaggaag caagggatac 180

gccgacagcg tgaaaggccg atttacaata tctagggaca acgcaaaaaa ctctctctac 240

cttcaaatga actctcttag ggcagaagac acagcattgt attattgcgc aaaatacggc 300

agtggttatg gcaagtttta ttattatgga ctggacgtgt ggggacaagg gacaacagtg 360

acagtgagta gc 372

<210> 1786
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1786

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys Gly Tyr Ala 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 Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Tyr Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr Tyr Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1787
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1787
gggtttacat tcgacgatta cagc 24

<210> 1788
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1788

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ser
1 5

<210> 1789
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1789
atatcatgga actcaggaag caag 24

<210> 1790

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

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1790

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys
1 5

<210> 1791
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1791
gcaaaatacg gcagtggtta tggcaagttt tattattatg gactggacgt g 51

<210> 1792
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1792

Ala Lys Tyr Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr Tyr Tyr Gly Leu Asp
1 5 10 15

Val

<210> 1793
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1793
gaagtacagc ttgtagaatc cggcggagga ctggtacaac ctggaagaag tcttagactg 60

agttgcgcag ctagtgggtt tacattcgac gattacagca tgcattgggt gaggcaagct 120

cctggtaaag gattggaatg ggttagcggg atatcatgga actcaggaag caagggatac 180

gccgacagcg tgaaaggccg atttacaata tctagggaca acgcaaaaaa ctctctctac 240

cttcaaatga actctcttag ggcagaagac acagcattgt attattgcgc aaaatacggc 300

agtggttatg gcaagtttta tcattatgga atggacgtgt ggggacaagg gacaacagtg 360

acagtgagta gc 372

<210> 1794
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1794

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys Gly Tyr Ala 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 Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Tyr Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr His Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1795
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1795
gggtttacat tcgacgatta cagc 24

<210> 1796
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1796

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ser
1 5

<210> 1797
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1797
atatcatgga actcaggaag caag 24

<210> 1798
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1798

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys
1 5

<210> 1799

<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1799
gcaaaatacg gcagtggtta tggcaagttt tatcattatg gaatggacgt g 51

<210> 1800
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1800

Ala Lys Tyr Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr His Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 1801
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1801
gaagtacagc ttgtagaatc cggcggagga ctggtacaac ctggaagaag tcttagactg 60

agttgcgcag ctagtgggtt tacattcgac gattacagca tgcattgggt gaggcaagct 120

cctggtaaag gattggaatg ggttagcggg atatcatgga actcaggaag catcggatac 180

gccgacagcg tgaaaggccg atttacaata tctagggaca acgcaaaaaa ctctctctac 240

cttcaaatga actctcttag ggcagaagac acagcattgt attattgcgc aaaagacggc 300

agtggttatg gcaagtttta tcattatgga ctggacgtgt ggggacaagg gacaacagtg 360

acagtgagta gc 372

<210> 1802

<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1802

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala 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 Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr His Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1803
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1803
gggtttacat tcgacgatta cagc 24

<210> 1804

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

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1804

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ser
1 5

<210> 1805
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1805
atatcatgga actcaggaag catc 24

<210> 1806
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1806

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 1807
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1807
gcaaaagacg gcagtggtta tggcaagttt tatcattatg gactggacgt g 51

<210> 1808
<211> 17
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1808

Ala Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr His Tyr Gly Leu Asp
1 5 10 15

Val

<210> 1809
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1809
gaagtacagc ttgtagaatc cggcggagga ctggtacaac ctggaagaag tcttagactg 60

agttgcgcag ctagtgggtt tacattcgac gattacagca tgcattgggt gaggcaagct 120

cctggtaaag gattggaatg ggttagcggg atatcatgga actcaggaag catcggatac 180

gccgacagcg tgaaaggccg atttacaata tctagggaca acgcaaaaaa ctctctctac 240

cttcaaatga actctcttag ggcagaagac acagcattgt attattgcgc aaaatacggc 300

agtggttatg gcaagtttta ttattatgga ctggacgtgt ggggacaagg gacaacagtg 360

acagtgagta gc 372

<210> 1810
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1810

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr

20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala 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 Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Tyr Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr Tyr Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1811
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1811
gggtttacat tcgacgatta cagc 24

<210> 1812
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1812

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ser
1 5

<210> 1813

<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1813
atatcatgga actcaggaag catc 24

<210> 1814
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1814

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 1815
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1815
gcaaaatacg gcagtggtta tggcaagttt tattattatg gactggacgt g 51

<210> 1816
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1816

Ala Lys Tyr Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr Tyr Tyr Gly Leu Asp
1 5 10 15

Val

<210> 1817
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1817
gaagtacagc ttgtagaatc cggcggagga ctggtacaac ctggaagaag tcttagactg 60

agttgcgcag ctagtgggtt tacattcgac gattacagca tgcattgggt gaggcaagct 120

cctggtaaag gattggaatg ggttagcggg atatcatgga actcaggaag catcggatac 180

gccgacagcg tgaaaggccg atttacaata tctagggaca acgcaaaaaa ctctctctac 240

cttcaaatga actctcttag ggcagaagac acagcattgt attattgcgc aaaatacggc 300

agtggttatg gcaagtttta tcattatgga atggacgtgt ggggacaagg gacaacagtg 360

acagtgagta gc 372

<210> 1818
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1818

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala 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 Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Tyr Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr His Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1819
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1819
gggtttacat tcgacgatta cagc 24

<210> 1820
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1820

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ser
1 5

<210> 1821
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1821
atatcatgga actcaggaag catc 24

<210> 1822
<211> 8
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1822

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 1823
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1823
gcaaaatacg gcagtggtta tggcaagttt tatcattatg gaatggacgt g 51

<210> 1824
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1824

Ala Lys Tyr Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr His Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 1825
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1825
gaagtacagc ttgtagaatc cggcggagga ctggtacaac ctggaagaag tcttagactg 60

agttgcgcag ctagtgggtt tacattcgac gattacagca tgcattgggt gaggcaagct 120

cctggtaaag gattggaatg ggttagcggg atatcatgga actcaggaag caagggatac 180

gccgacagcg tgaaaggccg atttacaata tctagggaca acgcaaaaaa ctctctctac 240

cttcaaatga actctcttag ggcagaagac acagcattgt attattgcgc aaaagacggc 300

agtggttatg gcaagtttta ttattatgga ctggacgtgt ggggacaagg gacaacagtg 360

acagtgagta gc 372

<210> 1826
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1826

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys Gly Tyr Ala 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 Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr Tyr Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1827

<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1827
gggtttacat tcgacgatta cagc 24

<210> 1828
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1828

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ser
1 5

<210> 1829
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1829
atatcatgga actcaggaag caag 24

<210> 1830
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1830

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys
1 5

<210> 1831
<211> 51
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1831
gcaaaagacg gcagtggtta tggcaagttt tattattatg gactggacgt g 51

<210> 1832
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1832

Ala Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr Tyr Tyr Gly Leu Asp
1 5 10 15

Val

<210> 1833
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1833
gaagtacagc ttgtagaatc cggcggagga ctggtacaac ctggaagaag tcttagactg 60

agttgcgcag ctagtgggtt tacattcgac gattacagca tgcattgggt gaggcaagct 120

cctggtaaag gattggaatg ggttagcggg atatcatgga actcaggaag caagggatac 180

gccgacagcg tgaaaggccg atttacaata tctagggaca acgcaaaaaa ctctctctac 240

cttcaaatga actctcttag ggcagaagac acagcattgt attattgcgc aaaagacggc 300

agtggttatg gcaagtttta tcattatgga atggacgtgt ggggacaagg gacaacagtg 360

acagtgagta gc 372

<210> 1834
<211> 124
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1834

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys Gly Tyr Ala 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 Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr His Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1835
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1835
gggtttacat tcgacgatta cagc 24

<210> 1836
<211> 8
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1836

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ser
1 5

<210> 1837
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1837
atatcatgga actcaggaag caag 24

<210> 1838
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1838

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys
1 5

<210> 1839
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1839
gcaaaagacg gcagtggtta tggcaagttt tatcattatg gaatggacgt g 51

<210> 1840
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1840

Ala Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr His Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 1841
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1841
gaagtacagc ttgtagaatc cggcggagga ctggtacaac ctggaagaag tcttagactg 60

agttgcgcag ctagtgggtt tacattcgac gattacagca tgcattgggt gaggcaagct 120

cctggtaaag gattggaatg ggttagcggg atatcatgga actcaggaag caagggatac 180

gccgacagcg tgaaaggccg atttacaata tctagggaca acgcaaaaaa ctctctctac 240

cttcaaatga actctcttag ggcagaagac acagcattgt attattgcgc aaaatacggc 300

agtggttatg gcaagtttta ttattatgga atggacgtgt ggggacaagg gacaacagtg 360

acagtgagta gc 372

<210> 1842
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1842

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys Gly Tyr Ala 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 Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Tyr Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1843
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1843
gggtttacat tcgacgatta cagc 24

<210> 1844
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1844

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ser
1 5

<210> 1845
<211> 24
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1845
atatcatgga actcaggaag caag 24

<210> 1846
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1846

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys
1 5

<210> 1847
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1847
gcaaaatacg gcagtggtta tggcaagttt tattattatg gaatggacgt g 51

<210> 1848
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1848

Ala Lys Tyr Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 1849

<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1849
gaagtacagc ttgtagaatc cggcggagga ctggtacaac ctggaagaag tcttagactg 60

agttgcgcag ctagtgggtt tacattcgac gattacagca tgcattgggt gaggcaagct 120

cctggtaaag gattggaatg ggttagcggg atatcatgga actcaggaag catcggatac 180

gccgacagcg tgaaaggccg atttacaata tctagggaca acgcaaaaaa ctctctctac 240

cttcaaatga actctcttag ggcagaagac acagcattgt attattgcgc aaaagacggc 300

agtggttatg gcaagtttta ttattatgga ctggacgtgt ggggacaagg gacaacagtg 360

acagtgagta gc 372

<210> 1850
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1850

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala 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 Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr Tyr Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1851
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1851
gggtttacat tcgacgatta cagc 24

<210> 1852
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1852

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ser
1 5

<210> 1853
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1853
atatcatgga actcaggaag catc 24

<210> 1854
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1854

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 1855
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1855
gcaaaagacg gcagtggtta tggcaagttt tattattatg gactggacgt g 51

<210> 1856
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1856

Ala Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr Tyr Tyr Gly Leu Asp
1 5 10 15

Val

<210> 1857
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1857
gaagtacagc ttgtagaatc cggcggagga ctggtacaac ctggaagaag tcttagactg 60

agttgcgcag ctagtgggtt tacattcgac gattacagca tgcattgggt gaggcaagct 120

cctggtaaag gattggaatg ggttagcggg atatcatgga actcaggaag catcggatac 180

gccgacagcg tgaaaggccg atttacaata tctagggaca acgcaaaaaa ctctctctac 240

cttcaaatga actctcttag ggcagaagac acagcattgt attattgcgc aaaagacggc 300

agtggttatg gcaagtttta tcattatgga atggacgtgt ggggacaagg gacaacagtg 360

acagtgagta gc 372

<210> 1858
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1858

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala 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 Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr His Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1859
<211> 24
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1859
gggtttacat tcgacgatta cagc 24

<210> 1860
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1860

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ser
1 5

<210> 1861
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1861
atatcatgga actcaggaag catc 24

<210> 1862
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1862

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 1863
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1863
gcaaaagacg gcagtggtta tggcaagttt tatcattatg gaatggacgt g 51

<210> 1864
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1864

Ala Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr His Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 1865
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1865
gaagtacagc ttgtagaatc cggcggagga ctggtacaac ctggaagaag tcttagactg 60

agttgcgcag ctagtgggtt tacattcgac gattacagca tgcattgggt gaggcaagct 120

cctggtaaag gattggaatg ggttagcggg atatcatgga actcaggaag catcggatac 180

gccgacagcg tgaaaggccg atttacaata tctagggaca acgcaaaaaa ctctctctac 240

cttcaaatga actctcttag ggcagaagac acagcattgt attattgcgc aaaatacggc 300

agtggttatg gcaagtttta ttattatgga atggacgtgt ggggacaagg gacaacagtg 360

acagtgagta gc 372

<210> 1866
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1866

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala 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 Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Tyr Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1867
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1867
gggtttacat tcgacgatta cagc 24

<210> 1868
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1868

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ser
1 5

<210> 1869
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1869
atatcatgga actcaggaag catc 24

<210> 1870
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1870

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 1871
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1871
gcaaaatacg gcagtggtta tggcaagttt tattattatg gaatggacgt g 51

<210> 1872
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1872

Ala Lys Tyr Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 1873
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1873
gaagtacagc ttgtagaatc cggcggagga ctggtacaac ctggaagaag tcttagactg 60

agttgcgcag ctagtgggtt tacattcgac gattacagca tgcattgggt gaggcaagct 120

cctggtaaag gattggaatg ggttagcggg atatcatgga actcaggaag caagggatac 180

gccgacagcg tgaaaggccg atttacaata tctagggaca acgcaaaaaa ctctctctac 240

cttcaaatga actctcttag ggcagaagac acagcattgt attattgcgc aaaagacggc 300

agtggttatg gcaagtttta ttattatgga atggacgtgt ggggacaagg gacaacagtg 360

acagtgagta gc 372

<210> 1874
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1874

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys Gly Tyr Ala 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 Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1875
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1875
gggtttacat tcgacgatta cagc 24

<210> 1876
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1876

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ser
1 5

<210> 1877
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1877
atatcatgga actcaggaag caag 24

<210> 1878
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1878

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys
1 5

<210> 1879
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1879
gcaaaagacg gcagtggtta tggcaagttt tattattatg gaatggacgt g 51

<210> 1880
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1880

Ala Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 1881
<211> 372
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1881
gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60

tcctgtgtag cctctggatt cacctttgat gattattcca tgcactgggt ccggcaagct 120

ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtag caaagactat 180

gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240

ctgcaaatga acagtctgag agctgaagac acggccttgt attactgtgc aaaatatgga 300

agtggctacg ggaagttcta ccactacggt ttggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 1882
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1882

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys Asp Tyr Ala 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 Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Tyr Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr His Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1883
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1883
ggattcacct ttgatgatta ttcc 24

<210> 1884
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1884

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ser
1 5

<210> 1885
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1885
attagttgga atagtggtag caaa 24

<210> 1886
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1886

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys
1 5

<210> 1887
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1887
gcaaaatatg gaagtggcta cgggaagttc taccactacg gtttggacgt c 51

<210> 1888
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1888

Ala Lys Tyr Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr His Tyr Gly Leu Asp
1 5 10 15

Val

<210> 1889
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1889
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgttggaga cagcgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattaac aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatact gcatccagtt tgctaagtgg ggtcccttca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcgg tctgcaccct 240

gaagattttg caacttactt ctgtcaacag agtttcagta cccctccgat caccttcggc 300

caagggacac gactggacat taaa 324

<210> 1890
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1890

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Ser Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Thr Ala Ser Ser Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Leu His Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Phe Ser Thr Pro Pro
85 90 95

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Asp Ile Lys
100 105

<210> 1891
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1891
cagagcatta acaactat 18

<210> 1892
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1892

Gln Ser Ile Asn Asn Tyr
1 5

<210> 1893
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1893
actgcatcc 9

<210> 1894
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1894

Thr Ala Ser
1

<210> 1895
<211> 30
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1895
caacagagtt tcagtacccc tccgatcacc 30

<210> 1896

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

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1896

Gln Gln Ser Phe Ser Thr Pro Pro Ile Thr
1 5 10

<210> 1897
<211> 207
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1897

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> 1898
<211> 171
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1898

Met Glu His Ser Thr Phe Leu Ser Gly Leu Val Leu Ala Thr Leu Leu
1 5 10 15

Ser Gln Val Ser Pro Phe Lys Ile Pro Ile Glu Glu Leu Glu Asp Arg
20 25 30

Val Phe Val Asn Cys Asn Thr Ser Ile Thr Trp Val Glu Gly Thr Val
35 40 45

Gly Thr Leu Leu Ser Asp Ile Thr Arg Leu Asp Leu Gly Lys Arg Ile
50 55 60

Leu Asp Pro Arg Gly Ile Tyr Arg Cys Asn Gly Thr Asp Ile Tyr Lys
65 70 75 80

Asp Lys Glu Ser Thr Val Gln Val His Tyr Arg Met Cys Gln Ser Cys
85 90 95

Val Glu Leu Asp Pro Ala Thr Val Ala Gly Ile Ile Val Thr Asp Val
100 105 110

Ile Ala Thr Leu Leu Leu Ala Leu Gly Val Phe Cys Phe Ala Gly His
115 120 125

Glu Thr Gly Arg Leu Ser Gly Ala Ala Asp Thr Gln Ala Leu Leu Arg
130 135 140

Asn Asp Gln Val Tyr Gln Pro Leu Arg Asp Arg Asp Asp Ala Gln Tyr
145 150 155 160

Ser His Leu Gly Gly Asn Trp Ala Arg Asn Lys
165 170

<210> 1899
<211> 490
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 1899

Met Glu Ser Ile Ser Met Met Gly Ser Pro Lys Ser Leu Ser Glu Thr
1 5 10 15

Phe Leu Pro Asn Gly Ile Asn Gly Ile Lys Asp Ala Arg Lys Val Thr
20 25 30

Val Gly Val Ile Gly Ser Gly Asp Phe Ala Lys Ser Leu Thr Ile Arg
35 40 45

Leu Ile Arg Cys Gly Tyr His Val Val Ile Gly Ser Arg Asn Pro Lys
50 55 60

Phe Ala Ser Glu Phe Phe Pro His Val Val Asp Val Thr His His Glu
65 70 75 80

Asp Ala Leu Thr Lys Thr Asn Ile Ile Phe Val Ala Ile His Arg Glu
85 90 95

His Tyr Thr Ser Leu Trp Asp Leu Arg His Leu Leu Val Gly Lys Ile
100 105 110

```
Leu Ile Asp Val Ser Asn Asn Met Arg Ile Asn Gln Tyr Pro Glu Ser
        115                 120                 125

Asn Ala Glu Tyr Leu Ala Ser Leu Phe Pro Asp Ser Leu Ile Val Lys
    130                 135                 140

Gly Phe Asn Val Val Ser Ala Trp Ala Leu Gln Leu Gly Pro Lys Asp
145                 150                 155                 160

Ala Ser Arg Gln Val Tyr Ile Cys Ser Asn Asn Ile Gln Ala Arg Gln
                165                 170                 175

Gln Val Ile Glu Leu Ala Arg Gln Leu Asn Phe Ile Pro Ile Asp Leu
            180                 185                 190

Gly Ser Leu Ser Ser Ala Arg Glu Ile Glu Asn Leu Pro Leu Arg Leu
        195                 200                 205

Phe Thr Leu Trp Arg Gly Pro Val Val Val Ala Ile Ser Leu Ala Thr
    210                 215                 220

Phe Phe Phe Leu Tyr Ser Phe Val Arg Asp Val Ile His Pro Tyr Ala
225                 230                 235                 240

Arg Asn Gln Gln Ser Asp Phe Tyr Lys Ile Pro Ile Glu Ile Val Asn
                245                 250                 255

Lys Thr Leu Pro Ile Val Ala Ile Thr Leu Leu Ser Leu Val Tyr Leu
            260                 265                 270

Ala Gly Leu Leu Ala Ala Ala Tyr Gln Leu Tyr Tyr Gly Thr Lys Tyr
        275                 280                 285

Arg Arg Phe Pro Pro Trp Leu Glu Thr Trp Leu Gln Cys Arg Lys Gln
    290                 295                 300

Leu Gly Leu Leu Ser Phe Phe Phe Ala Met Val His Val Ala Tyr Ser
305                 310                 315                 320
```

```
Leu Cys Leu Pro Met Arg Arg Ser Glu Arg Tyr Leu Phe Leu Asn Met
                325                 330                 335

Ala Tyr Gln Gln Val His Ala Asn Ile Glu Asn Ser Trp Asn Glu Glu
            340                 345                 350

Glu Val Trp Arg Ile Glu Met Tyr Ile Ser Phe Gly Ile Met Ser Leu
        355                 360                 365

Gly Leu Leu Ser Leu Leu Ala Val Thr Ser Ile Pro Ser Val Ser Asn
    370                 375                 380

Ala Leu Asn Trp Arg Glu Phe Ser Phe Ile Gln Ser Thr Leu Gly Tyr
385                 390                 395                 400

Val Ala Leu Leu Ile Ser Thr Phe His Val Leu Ile Tyr Gly Trp Lys
                405                 410                 415

Arg Ala Phe Glu Glu Glu Tyr Tyr Arg Phe Tyr Thr Pro Pro Asn Phe
            420                 425                 430

Val Leu Ala Leu Val Leu Pro Ser Ile Val Ile Leu Gly Lys Ile Ile
        435                 440                 445

Leu Phe Leu Pro Cys Ile Ser Arg Lys Leu Lys Arg Ile Lys Lys Gly
    450                 455                 460

Trp Glu Lys Ser Gln Phe Leu Glu Glu Gly Met Gly Gly Thr Ile Pro
465                 470                 475                 480

His Val Ser Pro Glu Arg Val Thr Val Met
                485                 490
```

<210> 1900
<211> 207
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1900

```
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> 1901
<211> 171

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1901

Met Glu His Ser Thr Phe Leu Ser Gly Leu Val Leu Ala Thr Leu Leu
1 5 10 15

Ser Gln Val Ser Pro Phe Lys Ile Pro Ile Glu Glu Leu Glu Asp Arg
20 25 30

Val Phe Val Asn Cys Asn Thr Ser Ile Thr Trp Val Glu Gly Thr Val
35 40 45

Gly Thr Leu Leu Ser Asp Ile Thr Arg Leu Asp Leu Gly Lys Arg Ile
50 55 60

Leu Asp Pro Arg Gly Ile Tyr Arg Cys Asn Gly Thr Asp Ile Tyr Lys
65 70 75 80

Asp Lys Glu Ser Thr Val Gln Val His Tyr Arg Met Cys Gln Ser Cys
85 90 95

Val Glu Leu Asp Pro Ala Thr Val Ala Gly Ile Ile Val Thr Asp Val
100 105 110

Ile Ala Thr Leu Leu Leu Ala Leu Gly Val Phe Cys Phe Ala Gly His
115 120 125

Glu Thr Gly Arg Leu Ser Gly Ala Ala Asp Thr Gln Ala Leu Leu Arg
130 135 140

Asn Asp Gln Val Tyr Gln Pro Leu Arg Asp Arg Asp Asp Ala Gln Tyr
145 150 155 160

Ser His Leu Gly Gly Asn Trp Ala Arg Asn Lys
165 170

<210> 1902

<400> 1902
000

<210> 1903
<211> 25
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1903

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
20 25

<210> 1904
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1904

Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
1 5 10 15

Gly

<210> 1905
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1905

Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
1 5 10 15

Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp

20 25 30

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
35

<210> 1906
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1906

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 1907
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<220>
<221> BI?N TH?
<222> (8)..(8)
<223> Xaa = Axit amin b?t k?

<400> 1907

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Xaa
1 5

<210> 1908
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<220>
<221> BI?N TH?
<222> (8)..(8)
<223> Xaa = Axit amin b?t k?

<400> 1908

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Xaa
1 5

<210> 1909
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<220>
<221> BI?N TH?
<222> (3)..(3)
<223> Xaa = Axit amin b?t k?

<220>
<221> BI?N TH?
<222> (12)..(12)
<223> Xaa = Axit amin b?t k?

<220>
<221> BI?N TH?
<222> (15)..(15)
<223> Xaa = Axit amin b?t k?

<400> 1909

Ala Lys Xaa Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr Xaa Tyr Gly Xaa Asp
1 5 10 15

Val

<210> 1910
<211> 125
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1910

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

```
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
            20                  25                  30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala 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 Leu Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Lys Asp Gly Tyr Ser Gly Tyr Gly Tyr Phe Tyr Tyr Tyr Gly Met
            100                 105                 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
```

<210> 1911
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1911

```
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> 1912
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1912

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 Arg Phe Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 1913
<211> 326
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1913

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> 1914
<211> 326
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1914

```
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 Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 1915
<211> 327
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1915

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> 1916
<211> 327
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1916

```
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 Arg Phe Thr Gln Lys Ser
305                 310                 315                 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
                325
```

<210> 1917

<211> 329
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1917

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 Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
115 120 125

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
130 135 140

Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
145 150 155 160

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
165 170 175

Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

180 185 190

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
195 200 205

Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
210 215 220

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
225 230 235 240

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
245 250 255

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
260 265 270

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
275 280 285

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
290 295 300

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
305 310 315 320

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 1918
<211> 329
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1918

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 Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
        115                 120                 125

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
    130                 135                 140

Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
145                 150                 155                 160

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
                165                 170                 175

Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
            180                 185                 190

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
        195                 200                 205

Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    210                 215                 220

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
225                 230                 235                 240
```

```
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                245                 250                 255

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            260                 265                 270

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        275                 280                 285

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    290                 295                 300

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln
305                 310                 315                 320

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325
```

<210> 1919
<211> 326
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1919

```
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 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 Gln 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 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu 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

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
    210                 215                 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn
225                 230                 235                 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
                245                 250                 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
            260                 265                 270

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg
        275                 280                 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu 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 Leu Gly Lys
325

<210> 1920
<211> 326
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1920

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 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 Gln 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 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu 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

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
    210                 215                 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn
225                 230                 235                 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
                245                 250                 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
            260                 265                 270

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg
        275                 280                 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys
    290                 295                 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu
305                 310                 315                 320

Ser Leu Ser Leu Gly Lys
                325

<210>  1921
<211>  232
<212>  PRT
```

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1921

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 1922
<211> 232
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1922

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 1923
<211> 228
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1923

Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
1 5 10 15

Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

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

Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ser Val
145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
165 170 175

Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
180 185 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
195 200 205

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
210 215 220

Ser Pro Gly Lys
225

<210> 1924
<211> 228
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1924

```
Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
1               5                  10                  15

Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
            20                  25                  30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
        35                  40                  45

His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
    50                  55                  60

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

Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn
                85                  90                  95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro
            100                 105                 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
        115                 120                 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
    130                 135                 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ser Val
145                 150                 155                 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
                165                 170                 175

Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
            180                 185                 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
        195                 200                 205

Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
```

210 215 220

Ser Pro Gly Lys
225

<210> 1925
<211> 229
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1925

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe
1 5 10 15

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60

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

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly Lys
225

<210> 1926
<211> 229
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1926

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe
1 5 10 15

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60

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

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly Lys
225

<210> 1927
<211> 231
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1927

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
100 105 110

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 1928
<211> 231
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1928

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
100 105 110

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 1929
<211> 228
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1929

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
1 5 10 15

Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

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

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
165 170 175

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
180 185 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
195 200 205

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
210 215 220

Ser Leu Gly Lys
225

<210> 1930
<211> 228
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1930

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
1 5 10 15

Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

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

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
165 170 175

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
180 185 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
195 200 205

Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
210 215 220

Ser Leu Gly Lys
225

<210> 1931
<211> 227
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1931

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys
225

<210> 1932
<211> 227
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1932

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys
225

<210> 1933
<211> 233
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1933

Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro
1 5 10 15

Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys
20 25 30

Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val
35 40 45

Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe
50 55 60

Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu

65 70 75 80

Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His
85 90 95

Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys
100 105 110

Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser
115 120 125

Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met
130 135 140

Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro
145 150 155 160

Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn
165 170 175

Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met
180 185 190

Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser
195 200 205

Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn Arg Phe Thr Thr
210 215 220

Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
225 230

<210> 1934
<211> 233
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1934

Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro

1 5 10 15

Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys
20 25 30

Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val
35 40 45

Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe
50 55 60

Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu
65 70 75 80

Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His
85 90 95

Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys
100 105 110

Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser
115 120 125

Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met
130 135 140

Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro
145 150 155 160

Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn
165 170 175

Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met
180 185 190

Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser
195 200 205

Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr
210 215 220

Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
225 230

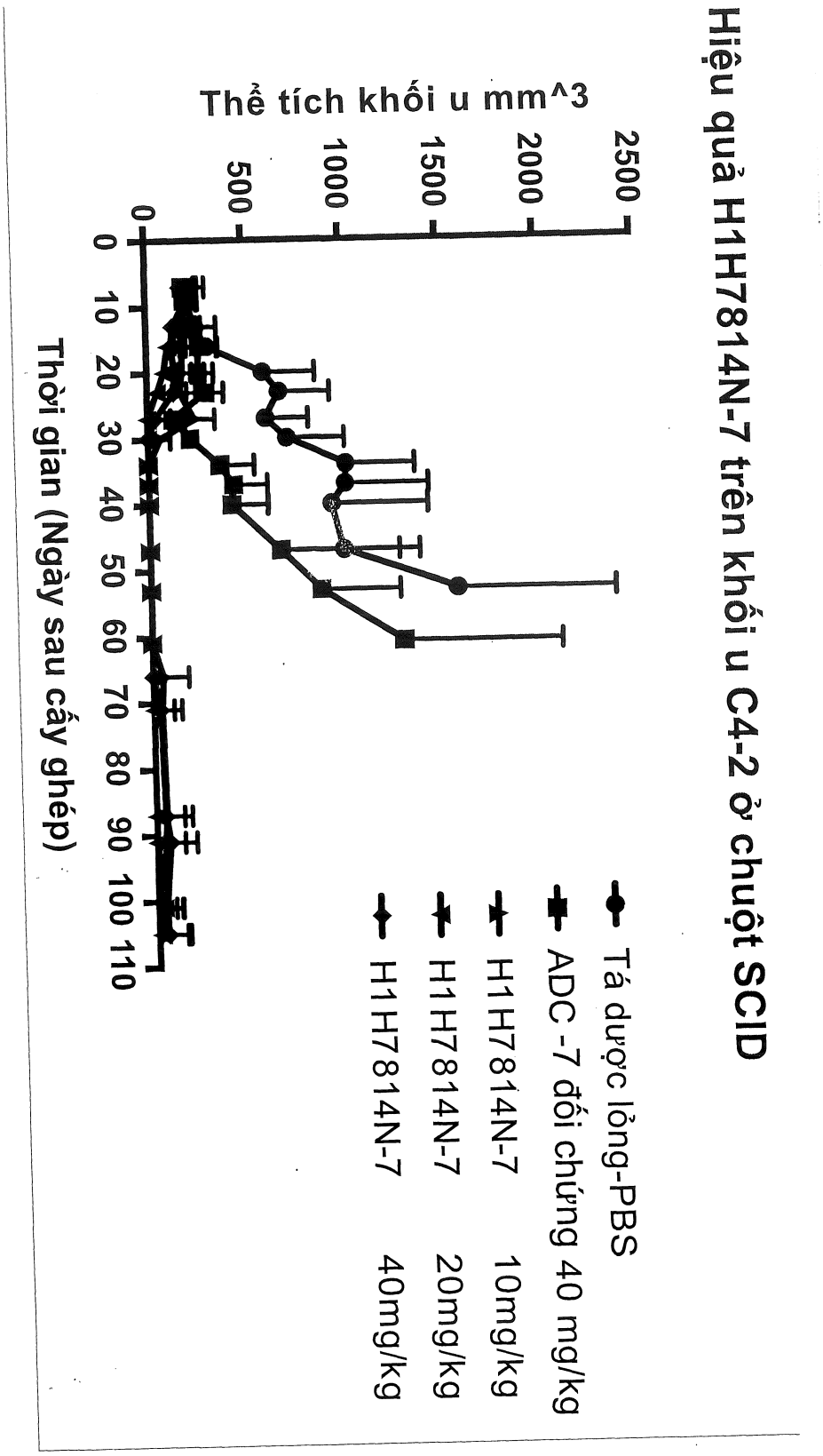

Hiệu quả H1H7814N-7 trên khối u C4-2 ở chuột SCID
Thể tích khối u mm^3
2500
2000
1500
1000
500
0
0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110
Thời gian (Ngày sau cấy ghép)
Tá dược lỏng-PBS
ADC -7 đối chứng 40 mg/kg
H1H7814N-7 10mg/kg
H1H7814N-7 20mg/kg
H1H7814N-7 40mg/kg

FIG. 1

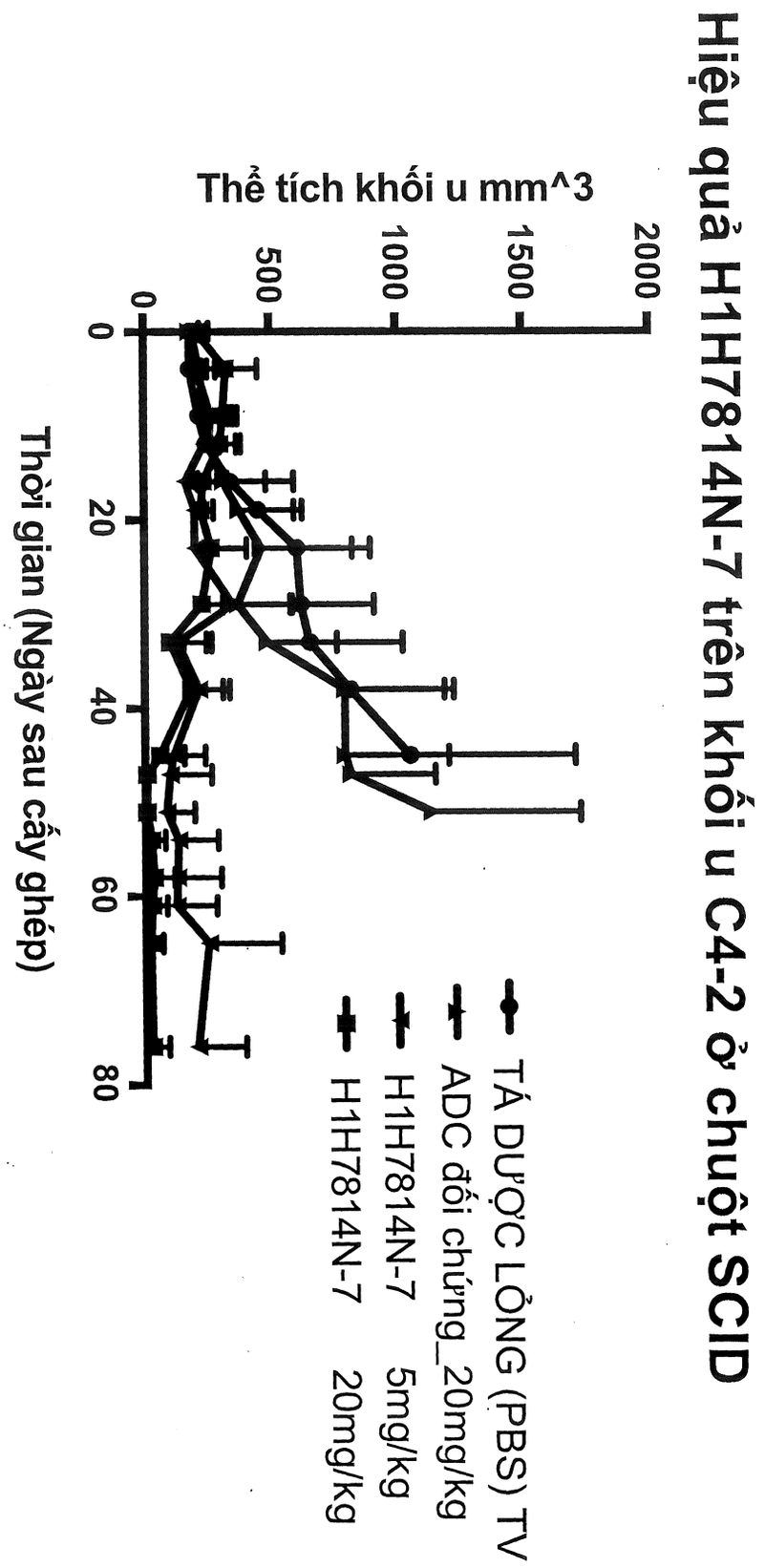

Hiệu quả H1H7814N-7 trên khối u C4-2 ở chuột SCID
Thể tích khối u mm^3
2000
1500
1000
500
0
0
20
40
60
80
Thời gian (Ngày sau cấy ghép)
TÁ DƯỢC LỎNG (PBS) TV
ADC đối chứng_20mg/kg
H1H7814N-7 5mg/kg
H1H7814N-7 20mg/kg

FIG. 2

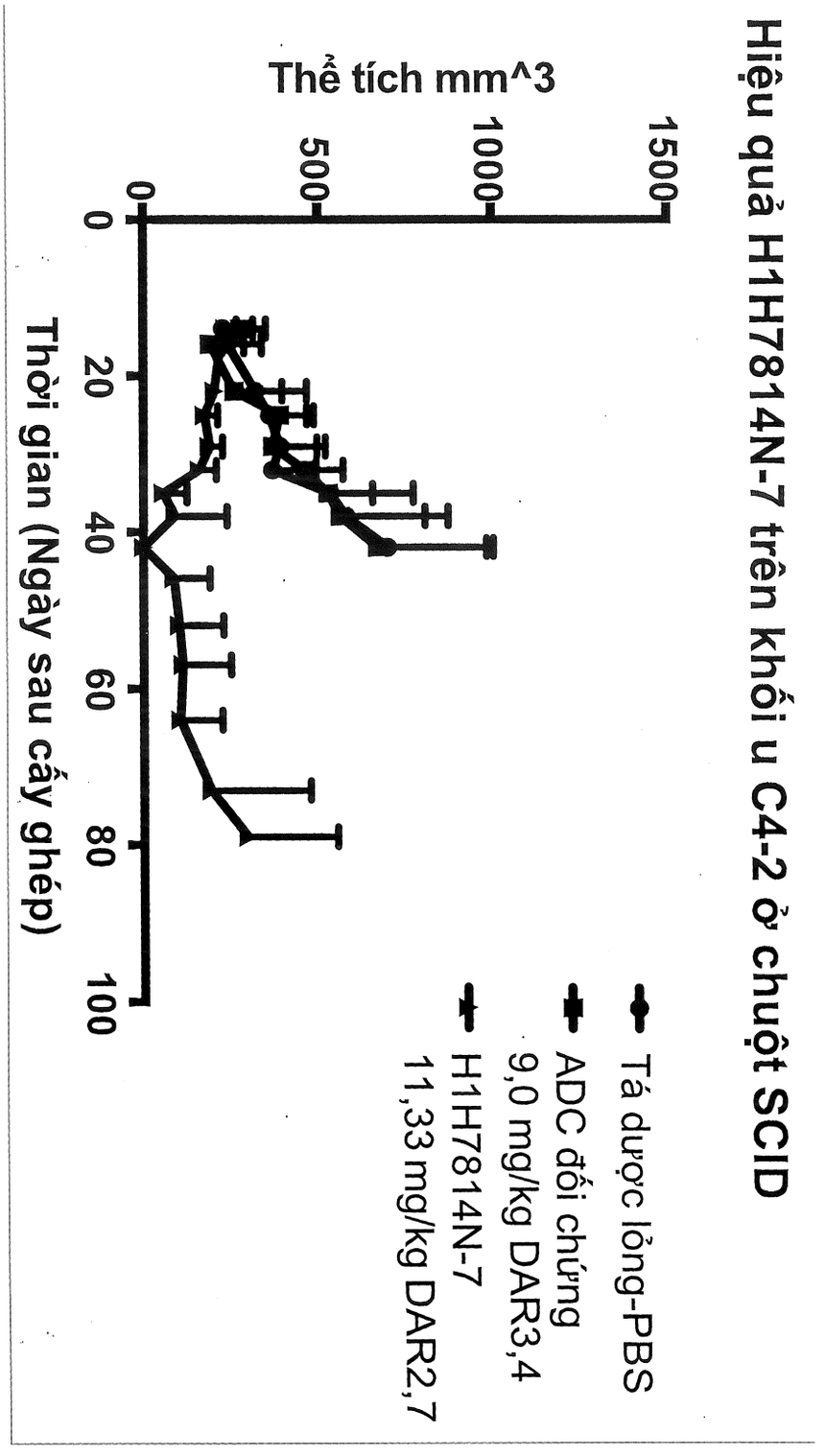

Hiệu quả H1H7814N-7 trên khối u C4-2 ở chuột SCID
Thể tích mm^3
1500
1000
500
0
0
20
40
60
80
100
Thời gian (Ngày sau cấy ghép)
Tá dược lỏng-PBS
ADC đối chứng
9,0 mg/kg DAR3,4
H1H7814N-7
11,33 mg/kg DAR2,7

FIG. 3

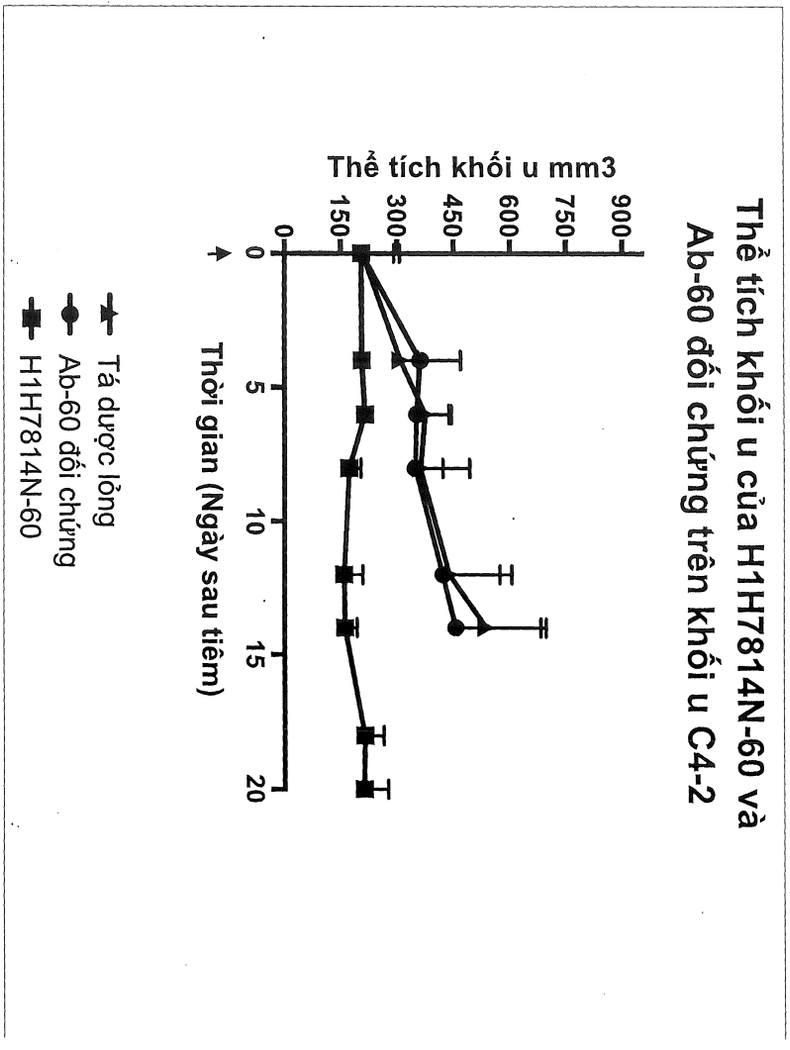

Thể tích khối u của H1H7814N-60 và Ab-60 đối chứng trên khối u C4-2
Thể tích khối u mm3
900
750
600
450
300
150
0
0
5
10
15
20
Thời gian (Ngày sau tiêm)
Tá dược lỏng
Ab-60 đối chứng
H1H7814N-60
Tiêm vào Ngày 29 sau khi cấy ghép tế bào khối u C4-2

FIG. 4

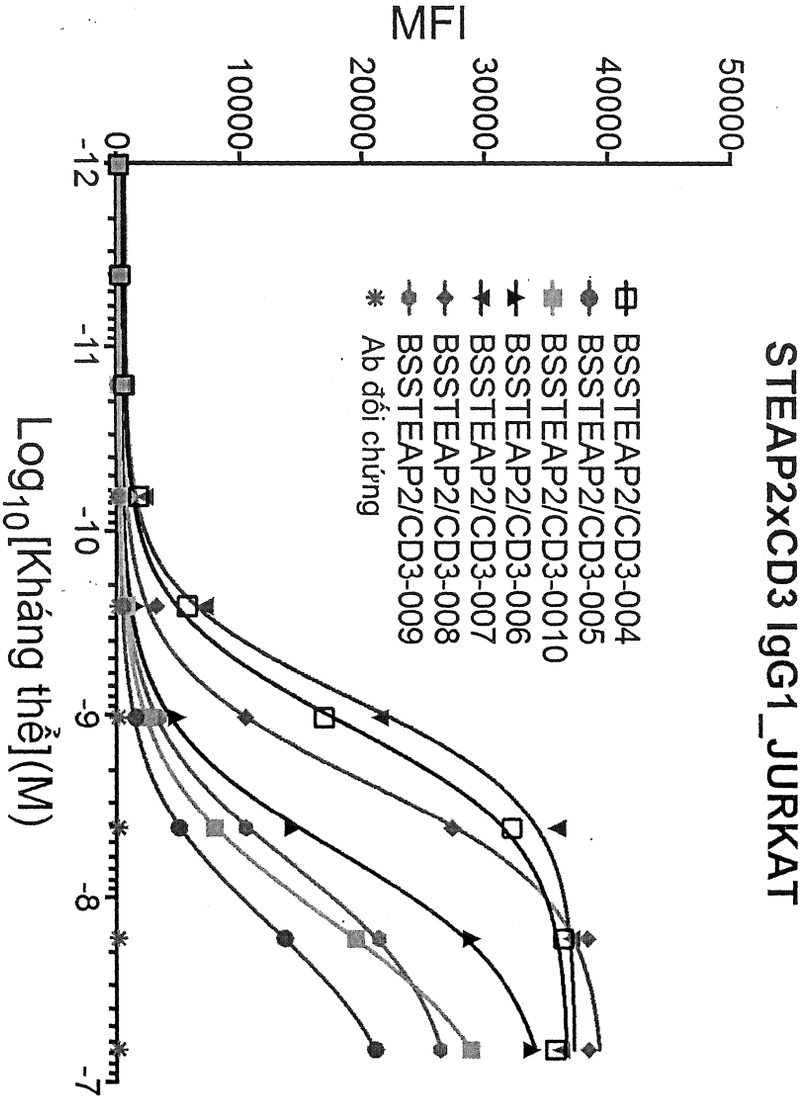

STEAP2xCD3 IgG1_JURKAT
MFI
50000
40000
30000
20000
10000
0
-12
-11
-10
-9
-8
-7
Log10[Kháng thể](M)
BSSTEAP2/CD3-004
BSSTEAP2/CD3-005
BSSTEAP2/CD3-0010
BSSTEAP2/CD3-006
BSSTEAP2/CD3-007
BSSTEAP2/CD3-008
BSSTEAP2/CD3-009
Ab đối chứng

FIG. 5

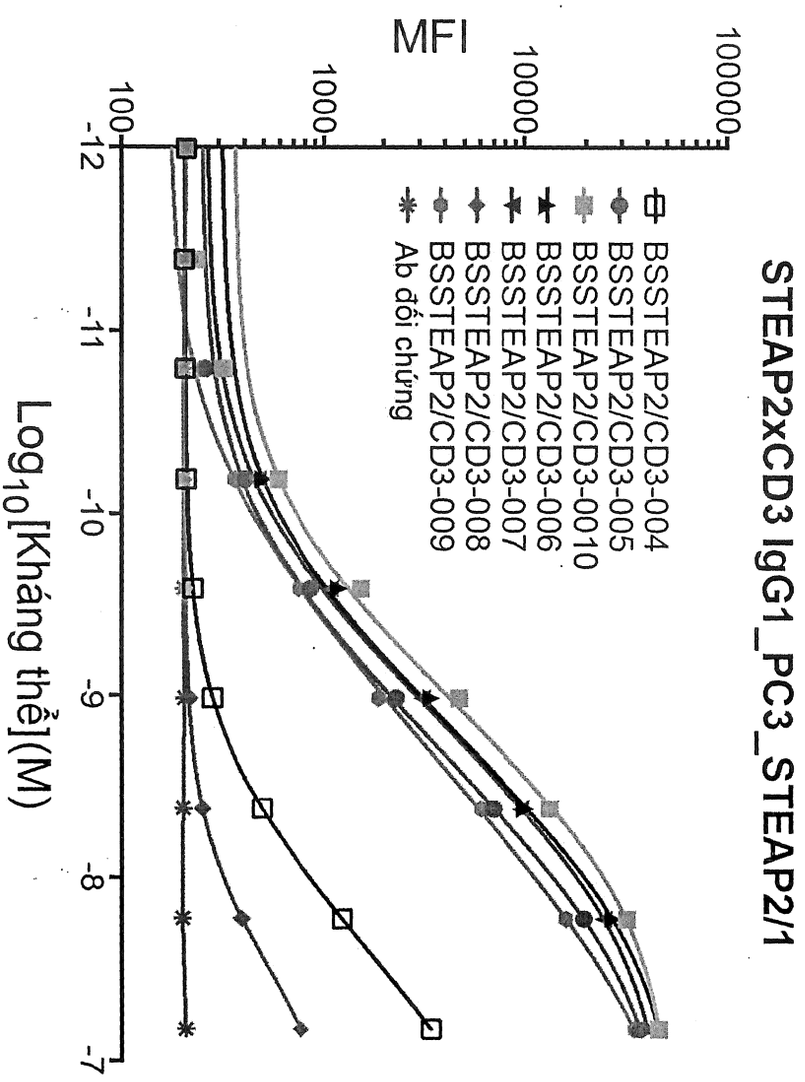

STEAP2xCD3 IgG1_PC3_STEAP2/1
MFI
100000
10000
1000
100
-12
-11
-10
-9
-8
-7
Log10[Kháng thể](M)
BSSTEAP2/CD3-004
BSSTEAP2/CD3-005
BSSTEAP2/CD3-0010
BSSTEAP2/CD3-006
BSSTEAP2/CD3-007
BSSTEAP2/CD3-008
BSSTEAP2/CD3-009
Ab đối chứng

FIG. 6

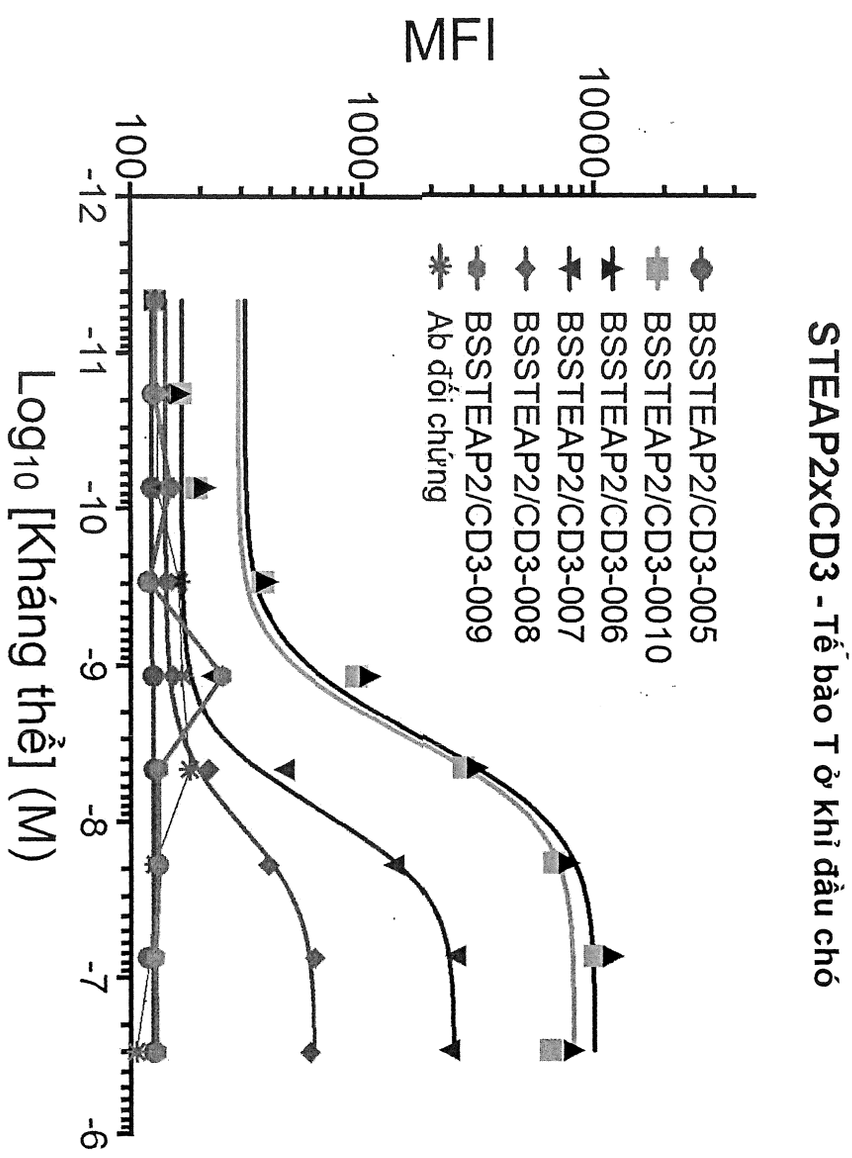

STEAP2xCD3 - Tế bào T ở khỉ đầu chó
MFI
10000
1000
100
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
Log10 [Kháng thể] (M)
BSSTEAP2/CD3-005
BSSTEAP2/CD3-0010
BSSTEAP2/CD3-006
BSSTEAP2/CD3-007
BSSTEAP2/CD3-008
BSSTEAP2/CD3-009
Ab đối chứng

FIG. 7

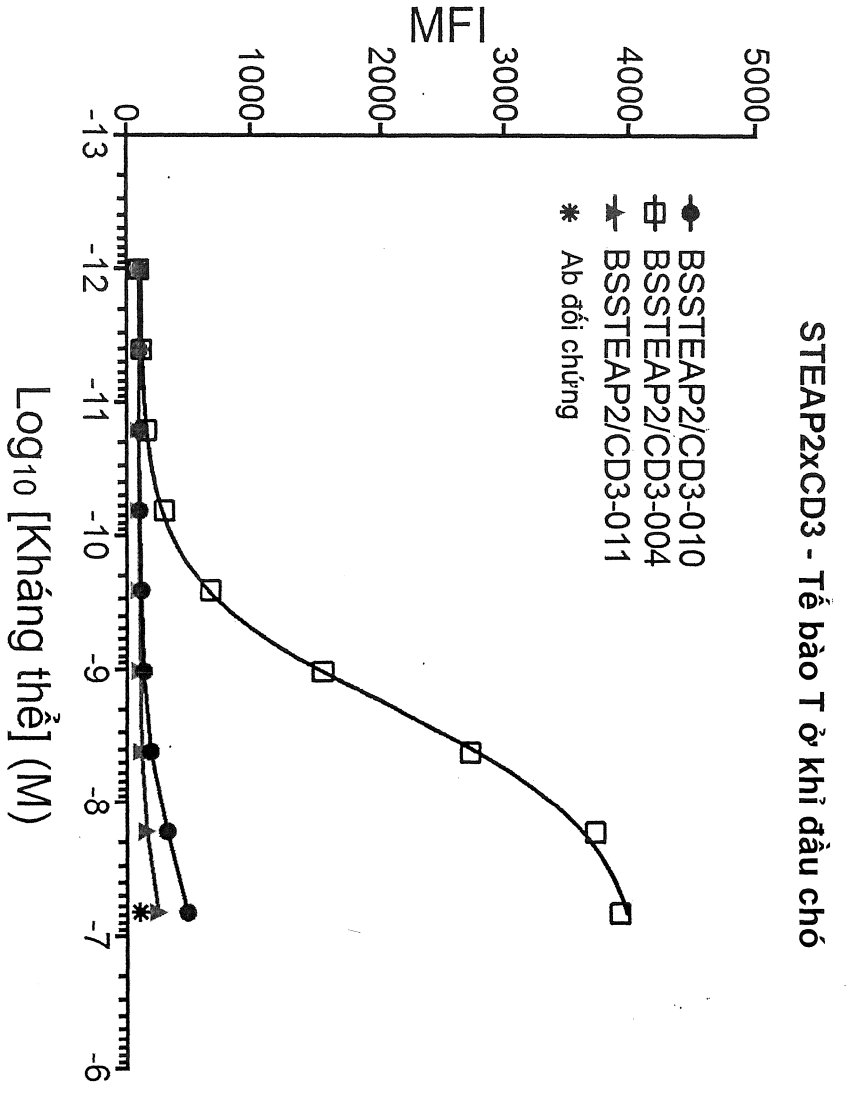

STEAP2xCD3 - Tế bào T ở khỉ đầu chó
MFI
5000
4000
3000
2000
1000
0
BSSTEAP2/CD3-010
BSSTEAP2/CD3-004
BSSTEAP2/CD3-011
Ab đối chứng
-13
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
Log10 [Kháng thể] (M)

FIG. 8

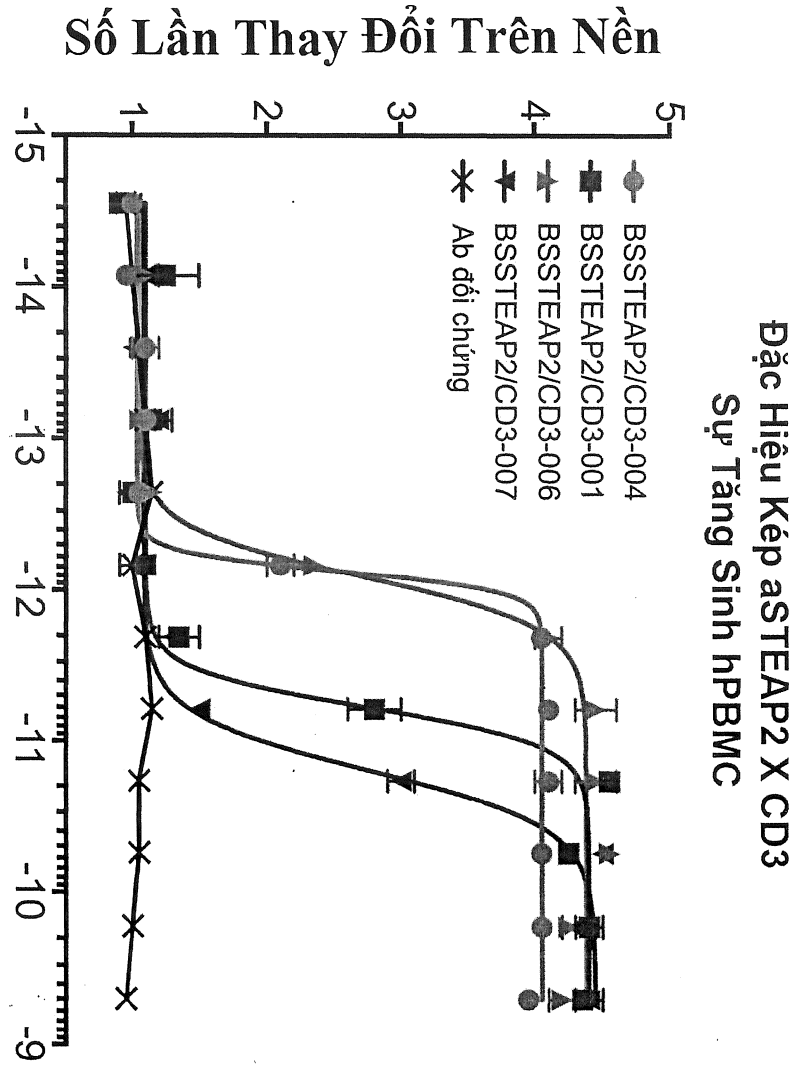

Đặc Hiệu Kép aSTEAP2 X CD3
Sự Tăng Sinh hPBMC
Số Lần Thay Đổi Trên Nền
BSSTEAP2/CD3-004
BSSTEAP2/CD3-001
BSSTEAP2/CD3-006
BSSTEAP2/CD3-007
Ab đối chứng
1
2
3
4
5
-15
-14
-13
-12
-11
-10
-9
Log10 [Kháng thể] (M)

FIG. 9

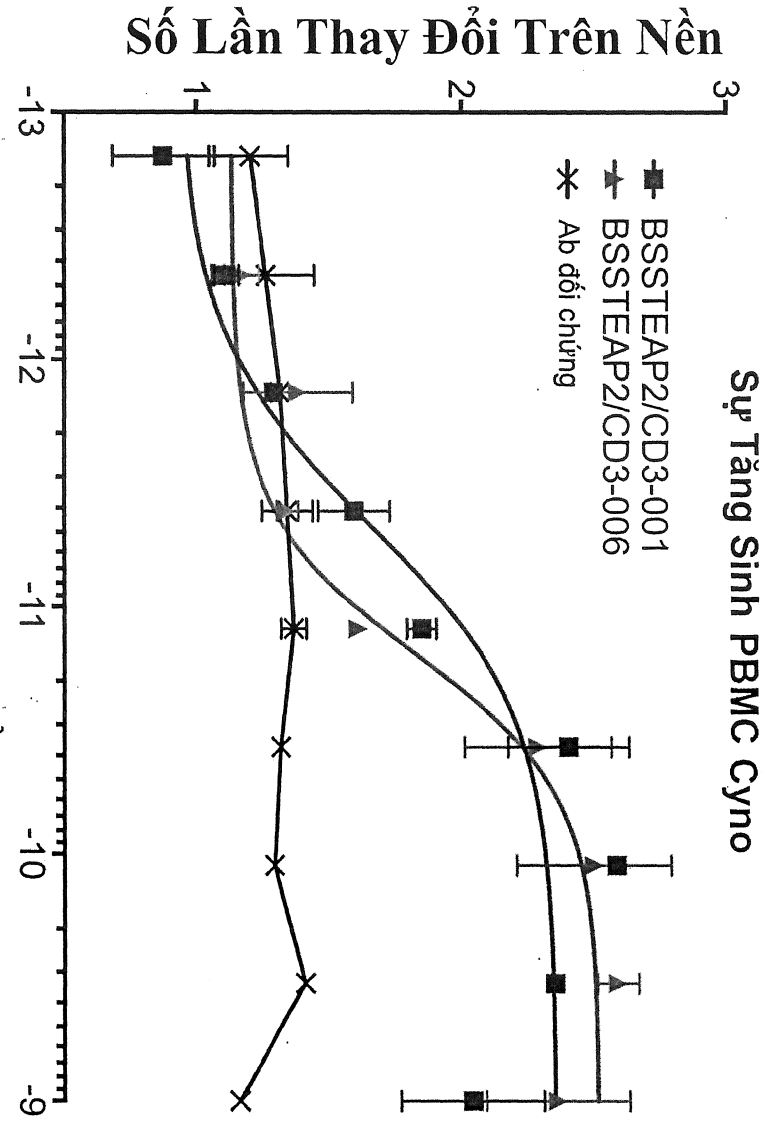

Đặc Hiệu Kép aSTEAP2xCD3
Sự Tăng Sinh PBMC Cyno
BSSTEAP2/CD3-001
BSSTEAP2/CD3-006
Ab đối chứng
Số Lần Thay Đổi Trên Nền
1
2
3
-13
-12
-11
-10
-9
Log10 [Kháng thể] (M)

FIG. 10

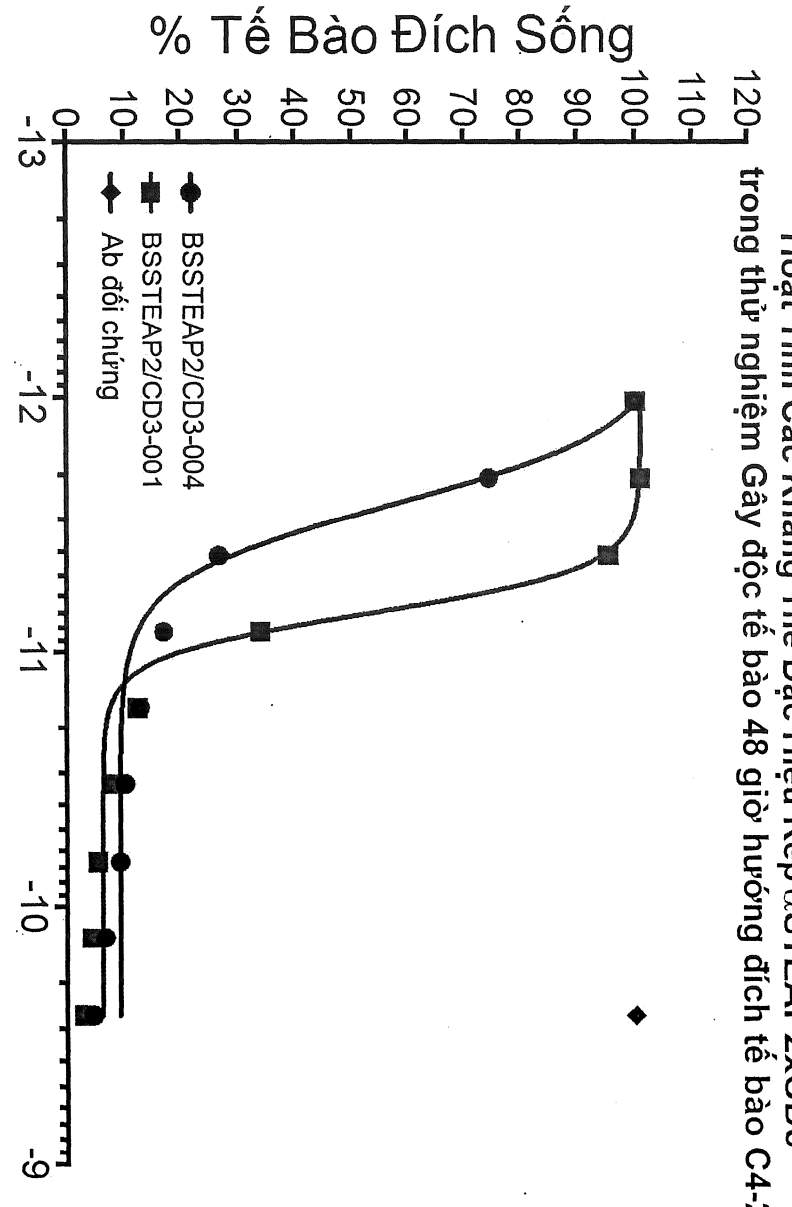

Hoạt Tính Các Kháng Thể Đặc Hiệu Kép αSTEAP2xCD3
trong thử nghiệm Gây độc tế bào 48 giờ hướng đích tế bào C4-2
% Tế Bào Đích Sống
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
-13
-12
-11
-10
-9
Log10 [Kháng thể] (M)
BSSTEAP2/CD3-004
BSSTEAP2/CD3-001
Ab đối chứng

FIG. 11

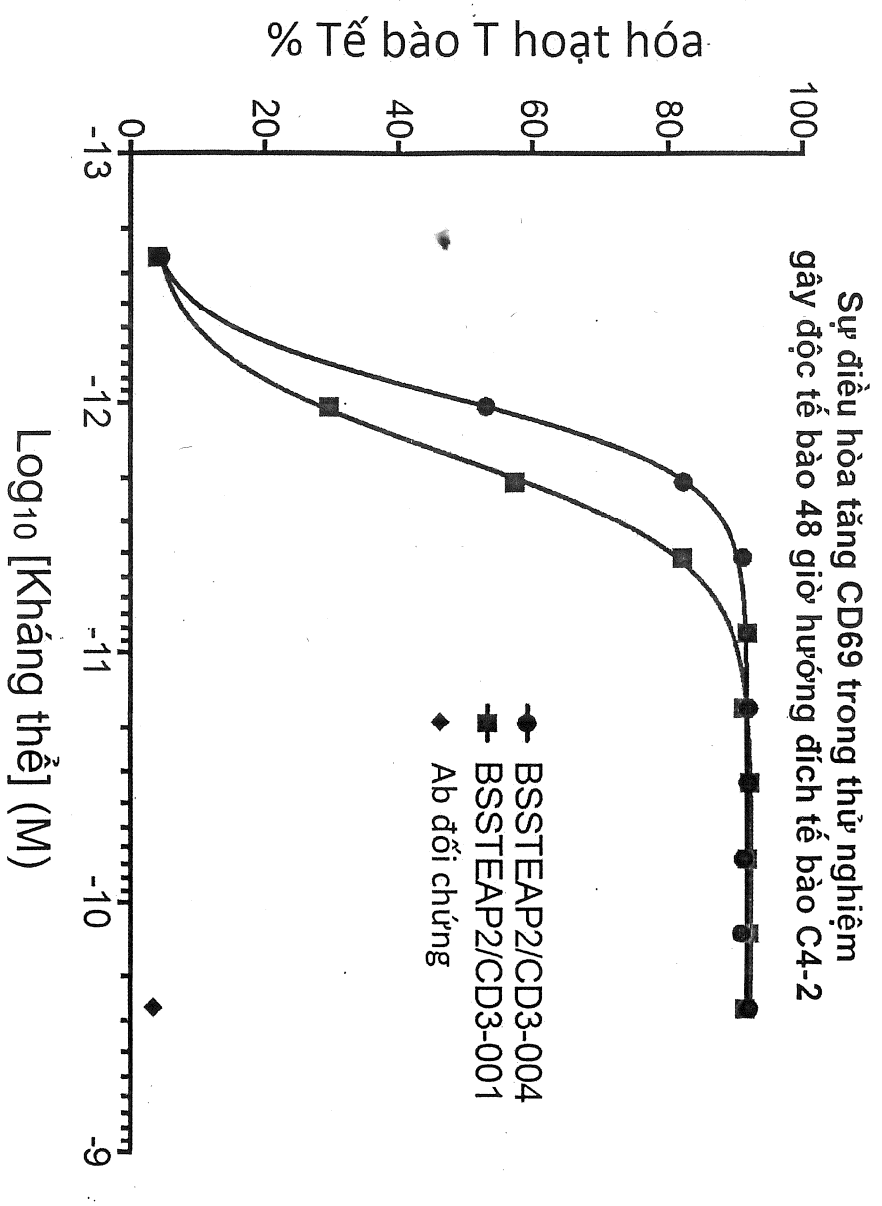

Sự điều hòa tăng CD69 trong thử nghiệm
gây độc tế bào 48 giờ hướng đích tế bào C4-2
% Tế bào T hoạt hóa
0
20
40
60
80
100
-13
-12
-11
-10
-9
Log10 [Kháng thể] (M)
BSSTEAP2/CD3-004
BSSTEAP2/CD3-001
Ab đối chứng

FIG. 12