



(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) 
1-0020014

(51)⁷ **C07K 16/28, A61P 37/08**

(13) **B**

(21) 1-2011-01372

(22) 27.10.2009

(86) PCT/US2009/062168 27.10.2009

(87) WO2010/053751 14.05.2010

(30) 12/260,307 29.10.2008 US

(45) 26.11.2018 368

(43) 27.02.2012 287

(73) REGENERON PHARMACEUTICALS, INC. (US)

777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, United States of America

(72) MARTIN, Joel, H. (US), HUANG, Tammy, T. (US), FAIRHURST, Jeanette, L. (US),
PAPADOPOULOS, Nicholas, J. (US)

(74) Công ty TNHH T&T INVENMARK Sở hữu trí tuệ Quốc tế (T&T INVENMARK
CO., LTD.)

(54) **KHÁNG THỂ LIÊN KẾT ĐẶC HIỆU VỚI THỤ THỂ INTERLEUKIN-4 CỦA
NGƯỜI VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA KHÁNG THỂ NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến kháng thể liên kết đặc hiệu với thụ thể interleukin-4 của người (hIL-4R) với ái lực cao (K_D) có khả năng ức chế hoạt tính của hIL-4 và hIL-13. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến phân tử axit nucleic mã hóa kháng thể, vectơ chứa phân tử axit nucleic, tế bào chủ phân lập được chứa vectơ, dược phẩm chứa kháng thể và phương pháp sản xuất kháng thể này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến kháng thể hoặc đoạn kháng thể của nó mà liên kết đặc hiệu với thụ thể interleukin-4 alpha của người (hIL-4R α) với ái lực cao (K_D), có khả năng ức chế hoạt tính của hIL-4 và hIL-13.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Interleukin-4 (IL-4, còn được gọi là yếu tố kích thích tế bào B hoặc BSF-1: B cell stimulating factor-1) được đặc trưng đầu tiên bằng khả năng kích thích tăng sinh các tế bào B đáp ứng lại với các nồng độ kháng thể thấp hướng vào globulin miễn dịch bề mặt. IL-4 thể hiện là có phổ hoạt tính sinh học rộng, bao gồm kích thích phát triển các tế bào T, dưỡng bào, bạch cầu hạt, tế bào nhân khổng lồ và hồng cầu. IL-4 gây ra sự biểu hiện của các phân tử phức hợp tương hợp mô chính nhóm II trong các tế bào B nghỉ và tăng cường bài tiết các isotyp IgE và IgG1 bởi các tế bào B đã được kích thích.

Hoạt tính sinh học của IL-4 được gây ra bởi các thụ thể bề mặt của tế bào đặc hiệu với IL-4. Thụ thể IL-4 alpha của người (hIL-4R) (trình tự nêu trong SEQ ID NO:274) được mô tả, ví dụ, trong các US 5.599.905, 5.767.065 và 5.840.869. Các kháng thể của hIL-4R được mô tả trong các US 5.717.072 và 7.186.809.

Các phương pháp sản xuất kháng thể hữu dụng để điều trị bệnh cho người bao gồm việc tạo ra các kháng thể khảm và các kháng thể được làm cho giống với của người (ví dụ, xem US 6.949.245). Ví dụ, WO 94/02602 và US 6.596.541 mô tả các phương pháp tạo ra chuột biến đổi gen không phải của người có khả năng sản xuất kháng thể của người.

Các phương pháp sử dụng các kháng thể liên kết với hIL-4R được mô tả trong các US 5.714.146; 5.985.280 và 6.716.587.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến kháng thể của người, tốt hơn là kháng thể tái tổ hợp của người liên kết đặc hiệu với thụ thể interleukin-4 của người (hIL-4R: human interleukin-4 receptor). Kháng thể của người này được đặc trưng bởi sự liên kết với hIL-4R với ái lực cao và bởi khả năng trung hòa hoạt tính hIL-4. Theo các phương án cụ thể, kháng thể của người có khả năng ức chế phức hợp hIL-13/hIL-13R1 liên kết với hIL-4R và do đó ức chế sự truyền tín hiệu bởi hIL-13. Các kháng thể này có thể có chiều dài đầy đủ (ví dụ, kháng thể IgG1 hoặc IgG4) hoặc có thể chỉ chứa đoạn liên kết kháng nguyên (ví dụ, đoạn Fab, F(ab')₂ hoặc scFv) và có thể được biến đổi để tác động lên chức năng, ví dụ, để loại bỏ các chức năng tác động còn lại (Reddy et al. (2000) J. Immunol. 164:1925-1933).

Theo một phương án chung, sáng chế đề cập đến kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó liên kết đặc hiệu với hIL-4R (trình tự nêu trong SEQ ID NO:274) với K_D nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 300 pM, khi được đo bằng phương pháp cộng hưởng plasmon bề mặt trong thử nghiệm monome hoặc dime. Theo một phương án cụ thể hơn, kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó có K_D nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 200 pM, nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 150 pM, nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 100 pM hoặc bằng khoảng 50 pM. Theo các phương án khác, kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó ức chế hoạt tính của hIL-4 với IC_{50} nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 100 pM, khi được đo bằng thử nghiệm sinh học luxiferaza. Theo các phương án cụ thể hơn, kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên có IC_{50} nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 50 pM, nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 30 pM hoặc nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 25 pM, khi được đo bằng thử nghiệm luxiferaza STAT6. Theo các phương án khác, kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên ức chế hoạt tính của hIL-13 với IC_{50} nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 100 pM, nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 90 pM, nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 50 pM hoặc nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 20 pM, khi được đo bằng thử nghiệm sinh học luxiferaza STAT6.

Theo khía cạnh thứ hai, kháng thể theo sáng chế chứa trình tự của vùng biến đổi của chuỗi nặng (HCVR: high chain variable region) được chọn từ nhóm bao gồm các trình tự nêu trong SEQ ID NO:2, 18, 22, 26, 42, 46, 50, 66, 70, 74, 90, 94, 98, 114, 118, 122, 138, 142, 146, 162, 166, 170, 186, 190, 194, 210, 214, 218, 234, 238, 242, 258 và 262 hoặc trình tự gần giống các trình tự này.

Theo khía cạnh thứ ba, kháng thể theo sáng chế chứa trình tự của vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (LCVR: light chain variable region) được chọn từ nhóm bao gồm các trình tự nêu trong SEQ ID NO:10, 20, 24, 34, 44, 48, 58, 68, 72, 82, 92, 96, 106, 116, 120, 130, 140, 144, 154, 164, 168, 178, 188, 192, 202, 212, 216, 226, 236, 240, 250, 260 và 264 hoặc trình tự gần giống các trình tự này.

Theo một phương án, kháng thể hoặc đoạn kháng thể theo sáng chế chứa cặp trình tự HCVR và LCVR (HCVR/LCVR) được chọn từ nhóm bao gồm các cặp trình tự nêu trong SEQ ID NO:2/10, 18/20, 22/24, 26/34, 42/44, 46/48, 50/58, 66/68, 70/72, 74/82, 90/92, 94/96, 98/106, 114/116, 118/120, 122/130, 138/140, 142/144, 146/154, 162/164, 166/168, 170/178, 186/188, 190/192, 194/202, 210/212, 214/216, 218/226, 234/236, 238/240, 242/250, 258/260 và 262/264. Theo phương án được ưu tiên, kháng thể hoặc đoạn kháng thể chứa cặp trình tự HCVR/LCVR nêu trong SEQ ID NO:162/164, 210/212 hoặc 18/20; các kháng thể mẫu có các cặp trình tự HCVR/LCVR này bao gồm các kháng thể H4H098P (cặp trình tự nêu trong SEQ ID NO:162/164), H4H083P (cặp trình tự nêu trong SEQ ID NO.:210/212) và H4H095P (cặp trình tự nêu trong SEQ ID NO.:18/20) đã chọn.

Theo khía cạnh thứ tư, sáng chế đề cập đến phân tử axit nucleic mã hóa HCVR, trong đó phân tử axit nucleic này là trình tự nucleotit được chọn từ nhóm bao gồm các trình tự nêu trong SEQ ID NO:1, 17, 21, 25, 41, 45, 49, 65, 69, 73, 89, 93, 97, 113, 117, 121, 137, 141, 145, 161, 165, 169, 185, 189, 193, 209, 213, 217, 233, 237, 241, 257 và 261 hoặc trình tự gần giống các trình tự này với độ tương đồng ít nhất bằng 95%.

Theo khía cạnh thứ năm, sáng chế đề xuất phân tử axit nucleic mã hóa

LCVR, trong đó phân tử axit nucleic là trình tự được chọn từ nhóm bao gồm các trình tự nêu trong SEQ ID NO:9, 19, 23, 33, 43, 47, 57, 67, 71, 81, 91, 95, 105, 115, 119, 129, 139, 143, 153, 163, 167, 177, 187, 191, 201, 211, 215, 225, 235, 239, 249, 259 và 263 hoặc trình tự gần giống các trình tự này với độ tương đồng ít nhất bằng 95%.

Theo một phương án, kháng thể theo sáng chế chứa HCVR và LCVR được mã hóa bằng cặp trình tự nucleotit được chọn từ nhóm bao gồm các cặp trình tự nêu trong SEQ ID NO:1/9, 17/19, 21/22, 25/33, 41/43, 45/47, 49/57, 65/67, 69/71, 73/81, 89/91, 93/95, 97/105, 113/115, 117/119, 121/129, 137/139, 141/143, 145/153, 161/163, 165/167, 169/177, 185/187, 189/191, 193/201, 209/211, 213/215, 217/225, 233/235, 237/239, 241/249, 257/259 và 261/263. Theo phương án được ưu tiên, kháng thể hoặc đoạn kháng thể chứa các trình tự HCVR/LCVR được mã hóa bằng trình tự axit nucleic được chọn từ các cặp trình tự nêu trong SEQ ID NO:161/163, 209/211 và 17/19. Theo một phương án được ưu tiên hơn, kháng thể hoặc đoạn kháng thể chứa HCVR/LCVR được mã hóa bằng trình tự axit nucleic nêu trong SEQ ID NO:161/163.

Theo khía cạnh thứ sáu, sáng chế đề cập đến kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên chứa HCDR3 và LCDR3, trong đó vùng HCDR3 được chọn từ nhóm bao gồm các trình tự nêu trong SEQ ID NO:8, 32, 56, 80, 104, 128, 152, 176, 200, 224 và 248; và vùng LCDR3 được chọn từ nhóm bao gồm các trình tự nêu trong SEQ ID NO:16, 40, 64, 88, 112, 136, 160, 184, 208, 232 và 256. Theo phương án được ưu tiên, các trình tự HCDR3/LCDR3 là trình tự nêu trong SEQ ID NO:152/160, 8/16 hoặc 200/208. Theo một phương án được ưu tiên hơn, trình tự HCDR3 và LCDR3 là trình tự nêu trong SEQ ID NO:152 và 160.

Theo một phương án khác, kháng thể hoặc đoạn kháng thể còn chứa trình tự HCDR1 được chọn từ nhóm bao gồm các trình tự nêu trong SEQ ID NO:4, 28, 52, 76, 100, 124, 148, 172, 196, 220 và 244 hoặc trình tự gần giống các trình tự này; trình tự HCDR2 được chọn từ nhóm bao gồm các trình tự nêu trong SEQ ID NO:6, 30, 54, 78, 102, 126, 150, 174, 198, 222 và 246 hoặc trình tự gần

giống các trình tự này; trình tự HCDR3 được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO:8, 32, 56, 80, 104, 128, 152, 176, 200, 224 và 248, hoặc trình tự gần giống các trình tự này; trình tự LCDR1 được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO:12, 36, 60, 84, 108, 132, 156, 180, 204, 228 và 252, hoặc trình tự gần giống các trình tự này; trình tự LCDR2 được chọn từ nhóm bao gồm các trình tự nêu trong SEQ ID NO:14, 38, 62, 86, 110, 134, 158, 182, 206, 230 và 252 hoặc trình tự gần giống các trình tự này; và trình tự LCDR3 được chọn từ nhóm bao gồm các trình tự nêu trong SEQ ID NO:16, 40, 64, 88, 112, 136, 160, 184, 208, 232 và 256 hoặc các trình tự gần giống các trình tự này. Theo phương án được ưu tiên, kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên chứa các trình tự HCDR nêu trong SEQ ID NO:148, 150 và 152 và các trình tự LCDR nêu trong SEQ ID NO:156, 158 và 160; các trình tự HCDR nêu trong SEQ ID NO:4, 6 và 8 và các trình tự LCDR nêu trong SEQ ID NO:12, 14 và 16; và các trình tự HCDR nêu trong SEQ ID NO:196, 198 và 200 và các trình tự LCDR nêu trong SEQ ID NO:204, 206 và 208.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến các kháng thể kháng hIL-4R hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của chúng có các trình tự HCDR1/HCDR2/HCDR3/LCDR1/LCDR2/LCDR3 được chọn từ nhóm bao gồm các trình tự nêu trong SEQ ID NO:148/150/152/156/158/160; 4/6/8/12/14/16 và 196/198/200/204/206/208. Các kháng thể mẫu có các trình tự HCDR1/HCDR2/HCDR3/LCDR1/LCDR2/LCDR3 này bao gồm các kháng thể H4H098P (các trình tự nêu trong SEQ ID NO:148/150/152/156/158/160), H4H083P (các trình tự nêu trong SEQ ID NO:196/198/200/204/206/208) và H4H095P (các trình tự nêu trong SEQ ID NO:4/6/8/12/14/16) đã cho.

Theo khía cạnh thứ bảy, sáng chế đề cập đến kháng thể hoặc đoạn kháng thể của người chứa HCDR3 và LCDR3, trong đó HCDR3 được mã hóa bằng trình tự nucleotit được chọn từ nhóm bao gồm các trình tự nêu trong SEQ ID NO:7, 31, 55, 79, 103, 127, 151, 175, 199, 223 và 247 hoặc trình tự gần giống các trình tự này với độ tương đồng ít nhất bằng 95%; và LCDR3 được mã hóa

bằng trình tự nucleotit được chọn từ nhóm bao gồm các trình tự nêu trong SEQ ID NO:15, 39, 63, 87, 111, 135, 159, 183, 207, 231 và 255 hoặc trình tự gần giống các trình tự này với độ tương đồng ít nhất bằng 95%.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến kháng thể hoặc đoạn kháng thể của người chứa vùng HCDR1 được mã hóa bằng trình tự nucleotit được chọn từ nhóm bao gồm các trình tự nêu trong SEQ ID NO:3, 27, 51, 75, 99, 123, 147, 171, 195, 219 và 243 hoặc trình tự gần giống các trình tự này với độ tương đồng ít nhất bằng 95%; vùng HCDR2 được mã hóa bằng trình tự nucleotit được chọn từ nhóm bao gồm các trình tự nêu trong SEQ ID NO:5, 29, 53, 77, 101, 125, 149, 173, 197, 221 và 245 hoặc trình tự gần giống các trình tự này với độ tương đồng ít nhất bằng 95%; vùng HCDR3 được mã hóa bằng trình tự nucleotit được chọn từ nhóm bao gồm các trình tự nêu trong SEQ ID NO:7, 31, 55, 79, 103, 127, 151, 175, 199, 223 và 247 hoặc trình tự gần giống các trình tự này với độ tương đồng ít nhất bằng 95%; vùng LCDR1 được mã hóa bằng trình tự nucleotit được chọn từ nhóm bao gồm các trình tự nêu trong SEQ ID NO:11, 35, 59, 83, 107, 131, 155, 179, 203, 227 và 251 hoặc trình tự gần giống các trình tự này với độ tương đồng ít nhất bằng 95%; vùng LCDR2 được mã hóa bằng trình tự nucleotit được chọn từ nhóm bao gồm các trình tự nêu trong SEQ ID NO:13, 37, 61, 85, 109, 133, 157, 181, 205, 229 và 253 hoặc trình tự gần giống các trình tự này với độ tương đồng ít nhất bằng 95%; và vùng LCDR3 được mã hóa bằng trình tự nucleotit được chọn từ nhóm bao gồm các trình tự nêu trong SEQ ID NO:15, 39, 63, 87, 111, 135, 159, 183, 207, 231 và 255 hoặc trình tự gần giống các trình tự này với độ tương đồng ít nhất bằng 95%. Theo phương án được ưu tiên, kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên chứa các trình tự HCDR và LCDR được mã hóa bằng các trình tự nucleotit nêu trong SEQ ID NO:147, 149, 151, 155, 157 và 159; 195, 197, 199, 203, 205 và 207; và 3, 5, 7, 11, 13 và 15.

Theo một phương án cụ thể, kháng thể kháng hIL-4R hoặc đoạn liên kết kháng nguyên theo sáng chế chứa HCVR chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ

ID NO:162 và LCVR chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:164, và được đặc trưng bằng K_D nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 100 pM (cơ chất monome) hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 70 pM (cơ chất dime); K_D nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 160 pM (cơ chất monome) hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 40 pM (cơ chất dime) tương ứng ở 25°C và 37°C; và IC_{50} nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 10 pM (cơ chất dime 25 pM) hoặc nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 100 pM (cơ chất monome 200 pM), mà có khả năng ngăn cản cả hoạt tính hIL-4 và hIL-13 với IC_{50} nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 30 pM (như được đo bằng thử nghiệm sinh học) và phản ứng chéo với IL-4R của khi.

Theo một phương án đặc biệt, kháng thể kháng hIL-4R hoặc đoạn liên kết kháng nguyên theo sáng chế chứa HCVR chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:18 và LCVR chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:20 và được đặc trưng bởi K_D nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 450 pM (cơ chất monome hoặc dime); và IC_{50} nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 40 pM (cơ chất dime 25 pM) hoặc nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 100 pM (cơ chất monome 200pM), mà có thể ức chế cả hoạt tính của hIL-4 và hIL-13 với IC_{50} nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 100 pM (như được đo bằng thử nghiệm sinh học).

Theo một phương án đặc biệt, kháng thể kháng hIL-4R hoặc đoạn liên kết kháng nguyên theo sáng chế chứa HCVR chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:210 và LCVR chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:212 và được đặc trưng bởi K_D nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 50 pM (cơ chất monome) hoặc nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 30 pM (cơ chất dime); K_D nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 200 pM (cơ chất monome) hoặc nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 40 pM (cơ chất dime) tương ứng ở 25°C và 37°C; và IC_{50} nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 10 pM (cơ chất dime 25 pM) hoặc nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 90 pM (cơ chất monome 200 pM), mà có khả năng ngăn cản cả hoạt tính hIL-4 và hIL-13 với IC_{50} nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 25 pM (như được đo bằng thử nghiệm sinh học) và không phản ứng chéo với IL-4R của khi.

Theo khía cạnh thứ tám, sáng chế đề cập đến kháng thể hoặc đoạn liên

kết kháng nguyên của kháng thể liên kết đặc hiệu với hIL-4R chứa ba vùng xác định hỗ trợ của chuỗi nặng và ba vùng xác định hỗ trợ của chuỗi nhẹ (HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, LCDR3), trong đó HCDR1 chứa trình tự axit amin có công thức $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8$ (trình tự nêu trong SEQ ID NO:265), trong đó $X^1 = \text{Gly}$; $X^2 = \text{Phe}$; $X^3 = \text{Thr}$; $X^4 = \text{Phe}$; $X^5 = \text{Asp}$ hoặc Arg ; $X^6 = \text{Asp}$ hoặc Ser ; $X^7 = \text{Tyr}$; và $X^8 = \text{Ala}$ hoặc Gly ; HCDR2 chứa trình tự axit amin có công thức $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8$ (trình tự nêu trong SEQ ID NO:266), trong đó $X^1 = \text{Ile}$ hoặc Leu , $X^2 = \text{Ser}$, $X^3 = \text{Gly}$, Tyr hoặc Arg , $X^4 = \text{Ser}$, Asp hoặc Thr , $X^5 = \text{Gly}$ hoặc Ser , $X^6 = \text{Gly}$, Ser hoặc Val , $X^7 = \text{Ser}$ hoặc Asn , và $X^8 = \text{Thr}$, Lys hoặc Ile ; the HCDR3 chứa trình tự axit amin có công thức $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9 - X^{10} - X^{11} - X^{12} - X^{13} - X^{14} - X^{15} - X^{16} - X^{17} - X^{18}$ (trình tự nêu trong SEQ ID NO:267) trong đó $X^1 = \text{Ala}$, $X^2 = \text{Lys}$, $X^3 = \text{Asp}$, Glu hoặc Trp , $X^4 = \text{Gly}$ hoặc Arg , $X^5 = \text{Leu}$, Thr hoặc Arg , $X^6 = \text{Gly}$, Arg hoặc Ser , $X^7 = \text{Ile}$ hoặc Gly , $X^8 = \text{Thr}$, Phe hoặc Tyr , $X^9 = \text{Ile}$, Asp hoặc Phe , $X^{10} = \text{Arg}$, Tyr hoặc Asp , $X^{11} = \text{Pro}$, Tyr hoặc không có mặt, $X^{12} = \text{Arg}$ hoặc không có mặt, $X^{13} = \text{Tyr}$ hoặc không có mặt, $X^{14} = \text{Tyr}$ hoặc không có mặt, $X^{15} = \text{Gly}$ hoặc không có mặt, $X^{16} = \text{Leu}$ hoặc không có mặt, $X^{17} = \text{Asp}$ hoặc không có mặt, và $X^{18} = \text{Val}$ hoặc không có; LCDR1 chứa trình tự axit amin có công thức $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9 - X^{10} - X^{11}$ (trình tự nêu trong SEQ ID NO:268) trong đó $X^1 = \text{Gln}$, $X^2 = \text{Asp}$, Ser hoặc Val , $X^3 = \text{Ile}$ hoặc Leu , $X^4 = \text{Ser}$, Leu hoặc Asn , $X^5 = \text{Asn}$, Tyr hoặc Ile , $X^6 = \text{Trp}$, Ser hoặc Tyr ; $X^7 = \text{Ile}$ hoặc không có; $X^8 = \text{Gly}$ hoặc không có; $X^9 = \text{Tyr}$ hoặc không có; $X^{10} = \text{Asn}$ hoặc không có; và $X^{11} = \text{Tyr}$ hoặc không có; LCDR2 chứa trình tự axit amin có công thức $X^1 - X^2 - X^3$ (trình tự nêu trong SEQ ID NO:269) trong đó $X^1 = \text{Leu}$, Ala hoặc Val , $X^2 = \text{Ala}$ hoặc Gly , và $X^3 = \text{Ser}$; và LCDR3 chứa trình tự axit amin có công thức $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9$ (trình tự nêu trong SEQ ID NO:270) trong đó $X^1 = \text{Gln}$ hoặc Met , $X^2 = \text{Gln}$, $X^3 = \text{Ala}$ hoặc Tyr , $X^4 = \text{Leu}$ hoặc Asn , $X^5 = \text{Gln}$ hoặc Ser , $X^6 = \text{Thr}$, Phe hoặc His , $X^7 = \text{Pro}$, $X^8 = \text{Tyr}$, Ile hoặc Trp , và $X^9 = \text{Thr}$.

Theo một phương án cụ thể hơn, HCDR1 chứa trình tự axit amin có công

thức $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8$ (trình tự nêu trong SEQ ID NO:265), trong đó $X^1 = \text{Gly}$; $X^2 = \text{Phe}$; $X^3 = \text{Thr}$; $X^4 = \text{Phe}$; $X^5 = \text{Arg}$; $X^6 = \text{Asp}$ hoặc Ser ; $X^7 = \text{Tyr}$; và $X^8 = \text{Ala}$ hoặc Gly ; HCDR2 chứa trình tự axit amin có công thức $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8$ (trình tự nêu trong SEQ ID NO:266), trong đó $X^1 = \text{Ile}$, $X^2 = \text{Ser}$, $X^3 = \text{Gly}$ hoặc Tyr , $X^4 = \text{Ser}$ hoặc Thr , $X^5 = \text{Gly}$, $X^6 = \text{Gly}$ hoặc Ser , $X^7 = \text{Asn}$, và $X^8 = \text{Thr}$ hoặc Lys ; HCDR3 chứa trình tự axit amin có công thức $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9 - X^{10} - X^{11} - X^{12} - X^{13} - X^{14} - X^{15} - X^{16} - X^{17} - X^{18}$ (trình tự nêu trong SEQ ID NO:267) trong đó $X^1 = \text{Ala}$, $X^2 = \text{Lys}$, $X^3 = \text{Asp}$ hoặc Glu , $X^4 = \text{Gly}$ hoặc Arg , $X^5 = \text{Leu}$ hoặc Arg , $X^6 = \text{Gly}$ hoặc Ser , $X^7 = \text{Ile}$ hoặc Gly , $X^8 = \text{Thr}$ hoặc Phe , $X^9 = \text{Ile}$ hoặc Asp , $X^{10} = \text{Arg}$ hoặc Tyr , $X^{11} = \text{Pro}$ hoặc không có mặt, $X^{12} = \text{Arg}$ hoặc không có mặt, $X^{13} = \text{Tyr}$ hoặc không có mặt, $X^{14} = \text{Tyr}$ hoặc không có mặt, $X^{15} = \text{Gly}$ hoặc không có mặt, $X^{16} = \text{Leu}$ hoặc không có mặt, $X^{17} = \text{Asp}$ hoặc không có mặt, và $X^{18} = \text{Val}$ hoặc không có; LCDR1 chứa trình tự axit amin có công thức $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9 - X^{10} - X^{11}$ (trình tự nêu trong SEQ ID NO:268) trong đó $X^1 = \text{Gln}$, $X^2 = \text{Ser}$ hoặc Val , $X^3 = \text{Ile}$ hoặc Leu , $X^4 = \text{Leu}$ hoặc Asn , $X^5 = \text{Asn}$ hoặc Tyr , $X^6 = \text{Ser}$ hoặc Tyr ; $X^7 = \text{Ile}$ hoặc không có; $X^8 = \text{Gly}$ hoặc không có; $X^9 = \text{Tyr}$ hoặc không có; $X^{10} = \text{Asn}$ hoặc không có; và $X^{11} = \text{Tyr}$ hoặc không có; LCDR2 chứa trình tự axit amin có công thức $X^1 - X^2 - X^3$ (trình tự nêu trong SEQ ID NO:269) trong đó $X^1 = \text{Leu}$ hoặc Ala , $X^2 = \text{Ala}$ hoặc Gly , và $X^3 = \text{Ser}$; và LCDR3 chứa trình tự axit amin có công thức $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9$ (trình tự nêu trong SEQ ID NO:270) trong đó $X^1 = \text{Gln}$ hoặc Met , $X^2 = \text{Gln}$, $X^3 = \text{Ala}$ hoặc Tyr , $X^4 = \text{Leu}$ hoặc Asn , $X^5 = \text{Gln}$ hoặc Ser , $X^6 = \text{Thr}$ hoặc His , $X^7 = \text{Pro}$, $X^8 = \text{Tyr}$ hoặc Trp , và $X^9 = \text{Thr}$.

Theo một phương án cụ thể hơn khác, HCDR1 chứa trình tự axit amin có công thức $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8$ (trình tự nêu trong SEQ ID NO:265), trong đó $X^1 = \text{Gly}$; $X^2 = \text{Phe}$; $X^3 = \text{Thr}$; $X^4 = \text{Phe}$; $X^5 = \text{Asp}$ hoặc Arg ; $X^6 = \text{Asp}$; $X^7 = \text{Tyr}$; và $X^8 = \text{Ala}$; HCDR2 chứa trình tự axit amin có công thức $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8$ (trình tự nêu trong SEQ ID

NO:266), trong đó X^1 = Ile hoặc Leu, X^2 = Ser, X^3 = Gly hoặc Arg, X^4 = Ser hoặc Thr, X^5 = Gly hoặc Ser, X^6 = Gly hoặc Val, X^7 = Ser hoặc Asn, và X^8 = Thr hoặc Ile; HCDR3 chứa trình tự axit amin có công thức $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9 - X^{10} - X^{11} - X^{12} - X^{13} - X^{14} - X^{15} - X^{16} - X^{17} - X^{18}$ (trình tự nêu trong SEQ ID NO:267) trong đó X^1 = Ala, X^2 = Lys, X^3 = Asp hoặc Trp, X^4 = Gly hoặc Arg, X^5 = Leu hoặc Thr, X^6 = Arg hoặc Ser, X^7 = Ile hoặc Gly, X^8 = Thr hoặc Tyr, X^9 = Ile hoặc Phe, X^{10} = Arg hoặc Asp, X^{11} = Pro, Tyr hoặc không có mặt, X^{12} = Arg hoặc không có mặt, X^{13} = Tyr hoặc không có mặt, X^{14} = Tyr hoặc không có mặt, X^{15} = Gly hoặc không có mặt, X^{16} = Leu hoặc không có mặt, X^{17} = Asp hoặc không có mặt, và X^{18} = Val hoặc không có; LCDR1 chứa trình tự axit amin có công thức $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9 - X^{10} - X^{11}$ (trình tự nêu trong SEQ ID NO:268) trong đó X^1 = Gln, X^2 = Asp hoặc Ser, X^3 = Ile hoặc Leu, X^4 = Ser hoặc Leu, X^5 = Tyr hoặc Ile, X^6 = Trp hoặc Ser; X^7 = Ile hoặc không có; X^8 = Gly hoặc không có; X^9 = Tyr hoặc không có; X^{10} = Asn hoặc không có; và X^{11} = Tyr hoặc không có; LCDR2 chứa trình tự axit amin có công thức $X^1 - X^2 - X^3$ (trình tự nêu trong SEQ ID NO:269) trong đó X^1 = Leu hoặc Val, X^2 = Ala hoặc Gly, và X^3 = Ser; và LCDR3 chứa trình tự axit amin có công thức $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9$ (trình tự nêu trong SEQ ID NO:270) trong đó X^1 = Gln hoặc Met, X^2 = Gln, X^3 = Ala, X^4 = Leu hoặc Asn, X^5 = Gln hoặc Ser, X^6 = Thr hoặc Phe, X^7 = Pro, X^8 = Tyr hoặc Ile và X^9 = Thr.

Theo khía cạnh thứ chín, sáng chế đề xuất kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên chứa các trình tự HCDR1/HCDR2/HCDR3/LCDR1/LCDR2/LCDR3 từ cặp HCVR và LCVR, trong đó các trình tự HCVR/LCVR được chọn từ nhóm bao gồm các trình tự nêu trong SEQ ID NO:162/164, 210/212 và 18/20. Theo một phương án cụ thể hơn, các trình tự CDR của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ là các trình tự được chứa trong HCVR SEQ ID NO:162 và LCVR SEQ ID NO:164. Theo một phương án cụ thể hơn khác, các trình tự CDR của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ là các trình tự được chứa trong HCVR SEQ ID NO:18 và LCVR SEQ ID NO:20. Theo một phương án cụ thể khác nữa, các trình tự

CDR của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ là các trình tự được chứa trong HCVR SEQ ID NO:210 và LCVR SEQ ID NO:212.

Sáng chế bao gồm các kháng thể kháng hIL-4R có kiểu glycosyl hóa biến đổi. Theo một số ứng dụng, sự biến đổi để loại bỏ các vị trí glycosyl hóa không mong muốn có thể có lợi hoặc kháng thể thiếu gốc fucosa trên chuỗi oligosacarit, ví dụ, để làm tăng chức năng gây độc tế bào qua trung gian tế bào phụ thuộc kháng thể (ADCC: antibody dependent cellular cytotoxicity) (xem Shield et al. (2002) JBC 277:26733). Theo các ứng dụng khác, sự biến đổi của galactosyl hóa có thể được tạo ra để biến đổi tính gây độc tế bào phụ thuộc bổ thể (CDC: complement dependent cytotoxicity).

Theo khía cạnh thứ mười, sáng chế đề xuất vectơ biểu hiện tái tổ hợp mang phân tử axit nucleic theo sáng chế và tế bào chủ mang các vectơ này, làm phương pháp tạo ra kháng thể hoặc đoạn gắn kết kháng nguyên theo sáng chế thu được bằng cách nuôi cấy các tế bào chủ theo sáng chế. Tế bào chủ có thể là tế bào không nhân hoặc tế bào có nhân điển hình, tốt hơn là tế bào chủ là tế bào *E. coli* hoặc tế bào động vật có vú, như tế bào CHO.

Theo khía cạnh thứ mười một, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa kháng thể tái tổ hợp của người gắn kết đặc hiệu với hIL-4R và chất mang có thể chấp nhận được.

Theo khía cạnh thứ mười hai, sáng chế đề cập đến các phương pháp ức chế hoạt tính của hIL-4 bằng cách sử dụng kháng thể hoặc đoạn gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế. Theo các phương án cụ thể, các kháng thể theo sáng chế cũng ức chế phức hợp hIL-13/hIL-13R1 gắn kết với hIL-4R. Theo một phương án, phương pháp này bao gồm bước cho hIL-4R tiếp xúc với kháng thể theo sáng chế hoặc đoạn gắn kết kháng nguyên của nó để ức chế hoạt tính hIL-4 hoặc hIL-4/hIL-13. Theo một phương án khác, phương pháp này bao gồm bước cho người mắc rối loạn bệnh được cải thiện bằng cách ức chế hoạt tính hIL-4 hoặc hIL-4/hIL-13 sử dụng kháng thể theo sáng chế hoặc đoạn gắn kết kháng nguyên của nó. Rối loạn bệnh được điều trị là bệnh hoặc tình trạng bệnh bất kỳ

mà được cải thiện, được ức chế hoặc được phòng ngừa bằng việc loại trừ, ức chế hoặc khử hoạt tính của hIL-4 hoặc hIL-4/hIL-13.

Các rối loạn bệnh liên quan đến IL-4 được điều trị bằng các kháng thể hoặc các đoạn kháng thể theo sáng chế, ví dụ, bao gồm bệnh viêm khớp (bao gồm bệnh viêm khớp nhiễm khuẩn), bệnh viêm da dạng eczema, bệnh mề đay vô căn mạn tính, bệnh xơ cứng bì, sẹo phì đại, bệnh Whipple, bệnh tăng sản tuyến tiền liệt lành tính, các rối loạn thuộc phổi như bệnh hen nhẹ, trung bình hoặc nặng, các tình trạng viêm như bệnh viêm ruột, phản ứng dị ứng, bệnh Kawasaki, bệnh hồng cầu lưỡi liềm, hội chứng Churg-Strauss, bệnh Grave, chứng tiền sản giật, hội chứng Sjogren, hội chứng tăng sinh mô bạch huyết tự miễn, bệnh thiếu máu tan huyết tự miễn, bệnh thực quản Barrett, viêm màng mạch nhỏ tự miễn, bệnh lao và bệnh thận hư.

Các đối tượng và lợi ích khác sẽ trở nên rõ ràng khi xem phần mô tả chi tiết tiếp theo.

Mô tả chi tiết sáng chế

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

Trừ khi được định nghĩa khác, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học được sử dụng ở đây đều có nghĩa như thường được hiểu bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực mà sáng chế đề cập. Mặc dù các phương pháp và nguyên liệu bất kỳ tương tự hoặc tương đương với các phương pháp và nguyên liệu được mô tả ở đây có thể được sử dụng trong thực hành hoặc kiểm tra sáng chế, các phương pháp và nguyên liệu được ưu tiên được mô tả dưới đây.

Định nghĩa

Thuật ngữ "IL4R của người" (hIL-4R), như được sử dụng ở đây, được dùng để chỉ thụ thể xytokin của người liên kết đặc hiệu với interleukin-4 (IL-4), IL-4R α (trình tự nêu trong SEQ ID NO:274). Thuật ngữ "interleukin-13 của người" (hIL-13) được dùng để chỉ xytokin liên kết đặc hiệu với thụ thể IL-13 và "phức hợp hIL-13/hIL-13R1" được dùng để chỉ phức hợp được tạo ra bởi hIL-13 liên kết với phức hợp hIL-13R1, mà phức hợp này liên kết với thụ thể hIL-4 để khơi mào hoạt tính sinh học.

Thuật ngữ "kháng thể", như được sử dụng ở đây, được dùng để chỉ phân tử globulin miễn dịch chứa bốn chuỗi polypeptit, hai chuỗi nặng (H) và hai chuỗi nhẹ (L) liên kết với nhau bằng các liên kết disulfua. Mỗi chuỗi nặng chứa vùng biến đổi của chuỗi nặng (HCVR hoặc VH) và vùng cố định của chuỗi nặng. Vùng cố định của chuỗi nặng chứa ba vùng CH1, CH2 và CH3. Mỗi chuỗi nhẹ chứa vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (LCVR hoặc VL) và vùng cố định của chuỗi nhẹ. Vùng cố định của chuỗi nhẹ chứa một vùng (CL1). Vùng VH và VL có thể còn được chia nhỏ thành các vùng siêu biến đổi, được gọi là vùng xác định bổ trợ (CDR: complementary determining region), đặt rải rác với các vùng được bảo tồn hơn, được gọi là vùng khung (FR: framework region). Mỗi VH và VL gồm có ba CDR và bốn FR, được sắp xếp từ đầu amino đến đầu carboxy theo thứ tự sau: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4.

Thuật ngữ "đoạn liên kết kháng nguyên" của kháng thể (hoặc đơn giản là "phần kháng thể" hoặc "đoạn kháng thể"), như được sử dụng ở đây, được dùng để chỉ một hoặc nhiều đoạn kháng thể mà vẫn có khả năng liên kết đặc hiệu với kháng nguyên (ví dụ, hIL-4R). Nhận thấy rằng chức năng liên kết kháng nguyên của kháng thể có thể được thực hiện bởi các đoạn kháng thể có chiều dài đầy đủ. Ví dụ về các đoạn liên kết được bao hàm trong thuật ngữ "đoạn liên kết kháng nguyên" của kháng thể bao gồm (i) đoạn Fab, đoạn đơn trị bao gồm vùng VL, VH, CL1 và CH1; (ii) đoạn F(ab')₂, đoạn lưỡng trị chứa hai đoạn F(ab)' được liên kết bởi cầu nối disulfua ở vùng bản lề; (iii) đoạn Fd bao gồm vùng VH và

CH1; (iv) đoạn Fv bao gồm vùng VL và VH của nhánh đơn của kháng thể, (v) đoạn dAb (Ward et al. (1989) *Nature* 241:544-546), mà bao gồm vùng VH; và (vi) CDR. Ngoài ra, mặc dù hai vùng của đoạn Fv, VL và VH, được mã hóa bằng các gen riêng biệt, nhưng chúng có thể được liên kết với nhau, bằng cách sử dụng các phương pháp tái tổ hợp, bằng tác nhân liên kết tổng hợp cho phép chúng được tạo ra dưới dạng chuỗi kế tiếp đơn trong đó các vùng VL và VH cặp đôi để tạo ra các phân tử có hóa trị một (được biết là chuỗi đơn Fv (scFv); ví dụ xem, Bird et al. (1988) *Science* 242:423-426; và Huston et al. (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883. Các kháng thể của chuỗi đơn này cũng được dự định để bao hàm trong thuật ngữ "đoạn liên kết kháng nguyên" của kháng thể. Các dạng khác của các kháng thể của chuỗi đơn, như là đoạn kháng thể đặc hiệu kép và có hóa trị hai nhỏ, cũng được bao gồm (xem ví dụ, Holliger et al. (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:6444-6448).

Thuật ngữ kháng thể "trung hòa" hoặc "ức chế" như được sử dụng ở đây để chỉ kháng thể liên kết với hIL-4R dẫn đến ức chế hoạt tính sinh học của hIL-4 và/hoặc hIL-13. Sự ức chế hoạt tính sinh học của hIL-4 và/hoặc IL-13 này có thể được đánh giá bằng việc đo một hoặc nhiều chỉ thị của hoạt tính sinh học của hIL-4 và/hoặc hIL-13 đã được biết trong lĩnh vực, như sự hoạt hóa tế bào gây ra bởi hIL-4- và/hoặc IL-13 và liên kết của hIL-4 với hIL-4R (xem các ví dụ dưới đây).

"CDR" hoặc vùng xác định bổ trợ là vùng siêu biến đổi được đặt rải rác trong các vùng được bảo toàn hơn, được gọi là "vùng khung" (FR). Theo các phương án khác về kháng thể kháng hIL-4R hoặc đoạn của nó theo sáng chế, các FR có thể giống hệt các trình tự dòng mầm người hoặc có thể được biến đổi tự nhiên hoặc nhân tạo.

Thuật ngữ "cộng hưởng plasmon bề mặt" như được sử dụng ở đây để chỉ hiện tượng quang học cho phép phân tích các tương tác theo thời gian thực bằng việc phát hiện các thay đổi về nồng độ protein trong khuôn cảm biến sinh học, ví dụ, bằng cách sử dụng hệ BIACORE™ (Pharmacia Biosensor AB).

Thuật ngữ “epitop” được dùng để chỉ thể xác định kháng nguyên tương tác với vị trí liên kết kháng nguyên đặc hiệu trong vùng biến đổi của phân tử kháng thể được biết là căn vị. Kháng nguyên đơn có thể có hơn một epitop. Các epitop có thể có cấu hình riêng hoặc thẳng. Epitop cấu hình riêng được tạo ra bởi các axit amin kề nhau trong không gian từ các đoạn khác nhau của chuỗi polypeptit thẳng. Epitop thẳng là epitop được tạo ra bởi các gốc axit amin liên kề trong chuỗi polypeptit. Trong trường hợp nhất định, epitop có thể bao gồm gốc sacarit, nhóm photphoryl hoặc nhóm sufonyl trên kháng nguyên.

Thuật ngữ "gần giống" khi đề cập đến axit nucleic hoặc đoạn của nó, chỉ ra rằng, khi được sắp thẳng hàng tối ưu với các đoạn xen hoặc đoạn khuyết nucleotit thích hợp với một axit nucleic khác (hoặc sợi bổ trợ của nó), thì có độ đồng nhất trình tự nucleotit bằng ít nhất khoảng 95% và tốt hơn là ít nhất khoảng 96%, 97%, 98% hoặc 99% các bazơ nucleotit, như được đo bằng thuật toán đã biết bất kỳ về độ đồng nhất trình tự, như là FASTA, BLAST hoặc Gap, như được thảo luận dưới đây.

Khi áp dụng cho polypeptit, thuật ngữ "gần giống" nghĩa là hai trình tự peptit, khi được sắp thẳng hàng tối ưu, như bằng các chương trình GAP hoặc BESTFIT bằng cách sử dụng trọng lượng khe hở mặc định, có chung mức độ tương đồng về trình tự ít nhất bằng 95%, thậm chí tốt hơn nữa là mức độ tương đồng về trình tự ít nhất bằng 98% hoặc 99%. Tốt hơn là, các vị trí còn lại không giống mà khác nhau bởi sự thể axit amin bảo toàn. "Sự thể axit amin bảo toàn" là sự thể trong đó gốc axit amin được thế bằng một gốc axit amin khác có chuỗi bên (nhóm R) với các tính chất hóa học tương tự (ví dụ, điện tích hoặc tính kỵ nước). Nói chung, sự thể axit amin bảo toàn sẽ không thay đổi đáng kể các đặc tính chức năng của protein. Trong các trường hợp mà hai hoặc nhiều trình tự axit amin không giống nhau do sự thể bảo toàn, thì phần trăm mức độ tương đồng về trình tự hoặc độ tương đồng có thể được điều chỉnh hướng lên để hiệu chỉnh bản chất bảo toàn của sự thể. Các phương pháp tạo ra sự điều chỉnh là đã biết đến đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Ví dụ, xem

Pearson (1994) *Methods Mol. Biol.* 24: 307-331. Các ví dụ về các nhóm axit amin có mạch bên có tính chất hóa học tương tự bao gồm (1) mạch bên béo: glyxin, alanin, valin, leuxin và isoleuxin; (2) mạch bên béo-hydroxyl: serin và threonin; (3) mạch bên chứa amit: asparagin và glutamin; (4) mạch bên thơm: phenylalanin, tyrosin, và tryptophan; (5) mạch bên bazơ: lysin, arginin và histidin; (6) mạch bên axit: aspartat và glutamat và (7) mạch bên chứa lưu huỳnh là xystein và methionin. Các nhóm thể axit amin bảo toàn được ưu tiên là: valin-leuxin-isoleuxin, phenylalanin-tyrosin, lysin-arginin, alanin-valin, glutamat-aspartat và asparagin-glutamin. Theo một cách khác, sự thể bảo toàn là sự thay đổi bất kỳ có giá trị dương trong ma trận log-likelihood PAM250 được bộc lộ trong Gonnet et al. (1992) *Science* 256: 1443-1445. Sự thể "bảo toàn vừa phải" là sự thay đổi bất kỳ có giá trị không âm trong mô hình theo log PAM250.

Mức độ tương đồng về trình tự của các polypeptit, mà còn được gọi là độ đồng nhất trình tự, thường được đo bằng cách sử dụng phần mềm phân tích trình tự. Phần mềm phân tích protein cặp đôi các trình tự tương tự bằng cách sử dụng các phép đo tương đồng được gán cho nhiều sự thể, sự khuyết đoạn khác nhau và các biến đổi khác, bao gồm sự thể axit amin bảo toàn. Ví dụ, phần mềm GCG bao gồm các chương trình như Gap và Bestfit có thể được sử dụng với các thông số mặc định để xác định mức độ tương đồng về trình tự hoặc độ đồng nhất trình tự giữa các polypeptit có liên quan chặt chẽ, như là các polypeptit tương đồng từ các loài sinh vật khác nhau hoặc giữa protein kiểu đại và thể đột biến của nó. Ví dụ, xem 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 mặc định hoặc được đề nghị, chương trình trong GCG phiên bản 6.1. FASTA (ví dụ, FASTA2 và FASTA3) đề cập đến sự sắp thẳng hàng và phần trăm mức độ tương đồng về trình tự của các vùng có sự chồng chéo tốt nhất giữa các trình tự nghi vấn và tìm kiếm (Pearson (2000) nêu trên). Một thuật toán ưu tiên khác khi so sánh trình tự theo sáng chế với cơ sở dữ liệu chứa một số lượng lớn trình tự từ các sinh vật khác nhau là chương trình máy tính BLAST, đặc biệt là BLASTP hoặc TBLASTN, bằng cách sử dụng các thông số mặc định. Ví dụ, xem Altschul et al. (1990) J.

Mol. Biol. 215:403-410 và Altschul et al. (1997) Nucleic Acids Res. 25:3389-402.

Điều chế kháng thể của người

Các phương pháp sản xuất kháng thể của người bao gồm các phương pháp được mô tả, ví dụ, trong US 6.596.541, Green et al. (1994) Nature Genetics 7:13-21), US 5.545.807, US 6.787.637.

Động vật gặm nhấm có thể được gây miễn dịch bằng phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này (ví dụ, xem Harlow and Lane (1988) *Antibodies: A Laboratory Manual* 1988 Cold Spring Harbor Laboratory; Malik and Lillehoj (1994) *Antibody Techniques*, Academic Press, CA). Tốt hơn là các kháng thể theo sáng chế được điều chế bằng cách sử dụng kỹ thuật VELOCIMMUNE™ (US 6.596.541). Chuột biến đổi gen trong đó các vùng biến đổi của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ globulin miễn dịch nội sinh được thay thế bằng các vùng biến đổi của người tương ứng được kích thích bằng kháng nguyên quan tâm và các tế bào bạch huyết (như là tế bào B) được lấy từ chuột biểu hiện kháng thể. Các tế bào bạch huyết có thể được ngưng tụ với dòng tế bào u tủy để tạo ra các dòng tế bào lai bất tử và các dòng tế bào lai này được sàng lọc và lựa chọn để nhận biết các dòng tế bào lai tạo ra các kháng thể đặc hiệu với kháng nguyên quan tâm. ADN mã hóa các vùng biến đổi của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có thể được phân lập và liên kết với các vùng cố định isotyp mong muốn của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ. Protein kháng thể này có thể được tạo ra trong tế bào, như tế bào CHO. Theo một cách khác, ADN mã hóa các kháng thể khảm đặc hiệu kháng nguyên hoặc các vùng biến đổi của chuỗi nhẹ và chuỗi nặng có thể được phân lập trực tiếp từ các tế bào lympho đặc hiệu kháng nguyên.

ADN mã hóa các vùng biến đổi của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của kháng thể được phân lập và liên kết hoạt động với ADN mã hóa các vùng cố định của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của người. Sau đó, ADN được biểu hiện trong tế bào có khả năng biểu hiện kháng thể của người đầy đủ. Theo một phương án cụ thể, tế bào là tế bào CHO.

Các kháng thể có thể hữu ích trong việc điều trị để ức chế sự tương tác phối tử - thụ thể hoặc ức chế tương tác thành phần thụ thể, hơn là tiêu diệt tế bào nhờ sự cố định bổ thể (tính độc tế bào phụ thuộc bổ thể) (CDC: complement-dependent cytotoxicity) và góp phần vào tính độc tế bào qua trung gian tế bào phụ thuộc kháng thể (ADCC: antibody dependent cell-mediated cytotoxicity). Vùng cố định của kháng thể là quan trọng trong khả năng kháng thể cố định bổ thể và gây độc tế bào phụ thuộc tế bào. Do đó, isotyp của kháng thể có thể được lựa chọn trên cơ sở liệu có mong muốn kháng thể gây độc tế bào hay không.

Globulin miễn dịch của người có thể tồn tại ở hai dạng liên quan đến tính không đồng nhất bản lẻ. Ở dạng thứ nhất, phân tử globulin miễn dịch chứa cấu trúc bốn chuỗi ổn định khoảng 150-160 kDa, trong đó các dime được gắn với nhau bởi liên kết disulfua của chuỗi nặng giữa các chuỗi. Ở dạng thứ hai, các dime không được liên kết qua liên kết disulfua giữa các chuỗi và phân tử khoảng 75-80 kDa được tạo ra gồm có chuỗi nhẹ và chuỗi nặng kết hợp đồng hóa trị (nửa kháng thể). Các dạng này rất khó tách ra, ngay cả sau khi tinh chế ái lực. Tần số xuất hiện dạng thứ hai trong nhiều isotyp IgG nguyên vẹn là do, nhưng không chỉ giới hạn ở, sự khác biệt về cấu trúc có liên quan đến isotyp vùng bản lẻ của kháng thể. Thực ra, sự thế axit amin đơn trong vùng bản lẻ của bản lẻ IgG4 của người có thể làm giảm đáng kể sự xuất hiện của dạng thứ hai (Angal et al. (1993) *Molecular Immunology* 30: 105) đến mức thường được quan sát bằng cách sử dụng bản lẻ IgG1 của người. Sáng chế này bao gồm các kháng thể có một hoặc nhiều đột biến trong vùng bản lẻ, CH2 hoặc CH3, ví dụ, có thể cần thiết trong quy trình điều chế, để cải thiện hiệu suất của dạng kháng thể mong muốn.

Ban đầu, các kháng thể khảm ái lực cao được phân lập có vùng biến đổi của người và vùng cố định của chuột. Như được mô tả dưới đây, các kháng thể được đặc trưng và lựa chọn cho các đặc tính mong muốn, bao gồm ái lực liên kết với hIL-4R, khả năng ngăn cản hIL-4 liên kết với hIL-4R và/hoặc tính chọn lọc đối với protein của người. Các vùng cố định của chuột được thay thế bằng

các vùng cố định của người mong muốn để tạo ra kháng thể của người đầy đủ theo sáng chế, ví dụ, IgG4 hoặc IgG1 kiểu đại hoặc bị biến đổi (ví dụ, các trình tự nêu trong SEQ ID NO:271, 272, 273). Trong khi vùng cố định được lựa chọn có thể thay đổi theo việc sử dụng cụ thể, sự liên kết kháng nguyên ái lực cao và các đặc tính đặc hiệu đích có ở vùng biến đổi.

Lập bản đồ epitop và các kỹ thuật có liên quan

Để sàng lọc các kháng thể liên kết với epitop cụ thể, thử nghiệm ức chế chéo thông thường như thử nghiệm được mô tả trong tài liệu Harlow and Lane, nêu trên có thể được thực hiện. Các phương pháp khác bao gồm đột biến quét alanin, vết peptit (Reineke (2004) *Methods Mol Biol* 248:443-63), hoặc phân tích tách peptit. Ngoài ra, các phương pháp như là cắt epitop, chiết epitop và biến đổi hóa học các kháng nguyên có thể được sử dụng (Tomer (2000) *Protein Science*: 9:487-496).

Định dạng được trợ giúp bởi sự biến đổi (MAP: Modification-Assisted Profiling) còn được gọi là định dạng kháng thể dựa vào cấu trúc kháng nguyên (ASAP: antigen structure-based antibody profiling) là phương pháp mà phân loại số lượng lớn các kháng thể đơn dòng (mAb: monoclonal antibody) trực tiếp chống lại cùng một kháng nguyên theo sự tương đồng của profil liên kết của mỗi kháng thể với bề mặt kháng nguyên bị biến đổi hóa học hoặc bằng enzym (US 2004/0101920). Mỗi loại có thể phản ánh một epitop duy nhất mà khác hẳn, hoặc chồng chéo một phần với epitop được thể hiện bởi một loại khác. Kỹ thuật này cho phép lọc nhanh các kháng thể giống hệt về mặt di truyền sao cho việc xác định đặc tính có thể được tập trung vào các kháng thể khác biệt về mặt di truyền. Khi được sử dụng để sàng lọc tế bào lai, MAP có thể tạo điều kiện thuận lợi cho sự nhận dạng các dòng vô tính lai hiếm với các đặc tính mong muốn. MAP có thể được sử dụng để phân loại các kháng thể hIL-4R theo sáng chế thành các nhóm kháng thể liên kết với các epitop khác nhau.

Các chất có thể được sử dụng để thay đổi cấu trúc của kháng nguyên được cố định là các enzym, ví dụ, các enzym phân giải protein và các chất hóa

học. Protein kháng nguyên có thể được giữ cố định trên bề mặt chip cảm biến sinh học hoặc các hạt polystyren. Hạt này có thể được xử lý, ví dụ, bằng thử nghiệm như thử nghiệm phát hiện LUMINEX™ đa thành phần (Luminex Corp., TX). Bởi vì khả năng của LUMINEX™ xử lý phép phân tích sử dụng phân tích nhiều thành phần đến 100 kiểu hạt khác nhau, nên LUMINEX™ tạo ra gần như các bề mặt kháng nguyên không bị giới hạn với nhiều biến đổi, dẫn đến cải thiện độ chính xác trong quá trình định dạng epitop kháng thể trong thử nghiệm cảm biến sinh học.

Kháng thể đặc hiệu kép

Các kháng thể theo sáng chế có thể là kháng thể đặc hiệu với một kháng nguyên, hai kháng nguyên, hoặc nhiều kháng nguyên. Các kháng thể đặc hiệu với nhiều kháng nguyên có thể đặc hiệu với nhiều epitop khác nhau của một polypeptit đích hoặc có thể chứa vùng liên kết kháng nguyên đặc hiệu với nhiều hơn một polypeptit đích. Ví dụ, xem Tutt et al. (1991) J. Immunol. 147:60-69. Các kháng thể kháng IL-4R của người có thể được liên kết hoặc đồng biểu hiện bằng một phân tử chức năng khác, ví dụ, một peptit hoặc protein khác. Ví dụ, kháng thể hoặc đoạn của nó có thể liên kết về mặt chức năng (ví dụ, bằng cách liên kết hóa học, dung hợp gen, liên kết không đồng hóa trị hoặc bằng cách khác) với một hoặc nhiều thực thể phân tử khác, như kháng thể hoặc đoạn kháng thể khác, để tạo ra kháng thể đặc hiệu với hai kháng nguyên hoặc nhiều kháng nguyên với tính đặc hiệu liên kết thứ hai.

Sử dụng trong điều trị bệnh và dược phẩm

Sáng chế đề cập đến dược phẩm dùng để điều trị bệnh, trong đó dược phẩm này chứa các kháng thể kháng IL-4R hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó theo sáng chế này. Các dược phẩm dùng để điều trị bệnh theo sáng chế sẽ được sử dụng với chất mang, tá dược và các chất khác thích hợp mà được đưa vào dược phẩm để cải thiện sự vận chuyển, phân phối, dung nạp và tính chất tương tự. Nhiều dược phẩm thích hợp có thể được tìm thấy trong công thức bào chế mà các nhà bào chế đã biết: Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack

Publishing Company, Easton, PA. Các dược phẩm này, ví dụ, bao gồm bột, bột nhão, thuốc mỡ, gel, sáp, dầu, lipid, lipid (cation hoặc anion) chứa nang (như là LIPOFECTIN™), thể liên hợp ADN, bột nhão hấp thu ở dạng khan, nhũ tương dầu trong nước và nước trong dầu, nhũ tương cacbovac (các hợp chất polyetylen glycol có trọng lượng phân tử khác nhau), gel bán rắn và hỗn dịch bán rắn chứa cacbovac. Xem Powell et al. "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA (1998) J Pharm Sci Technol 52:238-311.

Liều lượng có thể thay đổi tùy theo tuổi và kích thước của đối tượng sử dụng, bệnh đích, tình trạng bệnh, đường dùng và các yếu tố tương tự. Khi kháng thể theo sáng chế được sử dụng để điều trị các tình trạng bệnh và bệnh có liên quan đến IL-4R, ở bệnh nhân trưởng thành, thuận lợi nếu dùng kháng thể theo sáng chế qua đường tĩnh mạch với liều đơn nằm trong khoảng từ 0,01 đến 20 mg/kg thể trọng, tốt hơn là từ 0,02 đến 7, từ 0,03 đến 5 hoặc từ 0,05 đến 3 mg/kg thể trọng. Tùy vào mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh, tần suất và khoảng thời gian điều trị có thể được điều chỉnh.

Nhiều hệ giải phóng thuốc đã được biết và có thể được sử dụng để giải phóng dược phẩm theo sáng chế, ví dụ, bao nang trong liposom, vi hạt, vi nang, tế bào tái tổ hợp có khả năng biểu hiện các virus đột biến, sự nhập nội bào qua trung gian thụ thể (ví dụ, xem Wu et al. (1987) J. Biol. Chem. 262:4429-4432). Các phương pháp đưa dược phẩm vào cơ thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, trong da, trong cơ, trong màng bụng, trong tĩnh mạch, dưới da, trong mũi, ngoài màng cứng, và qua đường uống. Dược phẩm có thể được dùng bằng con đường thuận tiện bất kỳ, ví dụ, bằng truyền dịch hoặc tiêm liều lớn, bằng cách hấp thu qua các lớp lót 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 chất có hoạt tính sinh học khác. Việc sử dụng này có thể là toàn thân hoặc tại chỗ.

Dược phẩm có thể cũng được phân phối trong nang, cụ thể là liposom (xem Langer (1990) Science 249:1527-1533; Treat et al. (1989) in Liposoms in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez Berestein và Fidler (eds.),

Liss, New York, pp. 353-365; Lopez-Berestein, *ibid.*, pp. 317-327; xem phần tổng quát.

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

Dược phẩm dạng tiêm có thể bao gồm các dạng dùng để sử dụng qua đường tiêm tĩnh mạch, tiêm dưới da, tiêm trong da và tiêm trong cơ, truyền nhỏ giọt, v.v.. Dược phẩm dạng tiêm này có thể được bào chế bằng các phương pháp chung đã biết. Ví dụ, dược phẩm dạng tiêm có thể được bào chế, ví dụ, bằng cách hòa tan, tạo huyền phù hoặc nhũ tương hóa kháng thể hoặc muối của nó được mô tả nêu trên trong môi trường nước vô khuẩn hoặc môi trường dầu thường được sử dụng để tiêm. Môi trường nước để tiêm, ví dụ, nước muối sinh lý, dung dịch đẳng trương chứa glucoza và các chất phụ trợ khác, v.v., có thể được sử dụng kết hợp với chất 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 hydro hóa)], v.v.. Môi trường dầu được sử dụng, ví dụ, dầu vừng, dầu đậu tương, v.v., có thể được sử dụng kết hợp với chất hòa tan như là benzyl benzoat, rượu benzyl, v.v.. Do đó, dược phẩm dạng tiêm được bào chế tốt hơn là được nạp đầy vào ống thuốc tiêm thích hợp.

Thuận lợi là, dược phẩm dùng qua đường uống hoặc dùng ngoài đường

tiêu hóa được mô tả nêu trên được bào chế trong các dạng dùng ở liều đơn vị được làm phù hợp với liều dùng của các hoạt chất. Các dạng dùng này ở liều đơn vị bao gồm, ví dụ, viên nén, viên tròn, viên nang, thuốc tiêm (ống thuốc tiêm), thuốc đạn, v.v.. Nói chung, lượng kháng thể nêu trên có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 500 mg mỗi dạng liều dùng ở liều dùng đơn vị; đặc biệt là ở dạng thuốc tiêm, được ưu tiên là kháng thể nêu trên có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 100 mg và từ 10 đến 250 mg đối với các dạng liều dùng khác.

Liệu pháp điều trị đơn và kết hợp: Các kháng thể và đoạn kháng thể theo sáng chế có thể được dùng để điều trị bệnh và rối loạn bệnh mà được cải thiện, ức chế hoặc giảm thiểu bằng cách làm giảm hoạt tính IL-4. Các rối loạn bệnh này bao gồm các rối loạn được đặc trưng bởi sự biểu hiện bất thường hoặc quá mức IL-4 hoặc bởi một đáp ứng tế bào chủ bất thường với sự sản sinh IL-4. Các rối loạn bệnh liên quan đến IL-4 mà được điều trị bằng các kháng thể hoặc đoạn kháng thể theo sáng chế bao gồm, ví dụ, bệnh viêm khớp (bao gồm viêm khớp nhiễm khuẩn), viêm da dạng eczema, chứng mày đay vô căn mạn tính, bệnh xơ cứng bì, sẹo phì đại, bệnh Whipple, bệnh tăng sản tuyến tiền liệt lành tính, các rối loạn về phổi như bệnh hen (nhẹ, trung bình hoặc nặng), các rối loạn viêm như bệnh viêm ruột, các phản ứng dị ứng, bệnh Kawasaki, bệnh hồng cầu lưỡi liềm, hội chứng Churg-Strauss, bệnh Grave, chứng tiền sản giật, hội chứng Sjogren, hội chứng tăng sinh mô bạch huyết tự miễn, bệnh thiếu máu tan huyết tự miễn, bệnh thực quản Barrett, viêm màng mạch nhỏ tự miễn, bệnh lao, viêm da dị ứng, viêm loét đại tràng, chứng xơ hóa, và bệnh thận hư (xem U.S. 7.186.809).

Sáng chế bao gồm liệu pháp điều trị kết hợp, trong đó kháng thể hoặc đoạn kháng thể kháng IL-4R được dùng kết hợp với chất điều trị thứ hai. Liệu pháp điều trị kết hợp và dùng đồng thời không bị giới hạn ở việc dùng đồng thời, nhưng bao gồm các chế độ điều trị trong đó kháng thể hoặc đoạn kháng thể kháng IL-4R được dùng ít nhất một lần trong đợt điều trị có liên quan đến việc

dùng ít nhất một chất điều trị khác cho bệnh nhân. Chất điều trị thứ hai có thể là một chất đối kháng IL-4 khác, như một kháng thể/đoạn kháng thể khác hoặc thụ thể xytokin tan được, chất đối kháng IgE, thuốc chống hen (corticosteroid, thuốc không phải steroid, chất chủ vận beta, chất đối kháng leukotrien, xanthin, fluticason, salmeterol, albuterol) mà có thể được phân phối bằng cách xông hít hoặc các cách thích hợp khác. Theo một phương án đặc biệt, kháng thể hoặc đoạn kháng thể kháng IL-4R theo sáng chế có thể được dùng cùng với chất đối kháng IL-1, như là rilonacept hoặc chất đối kháng IL-13. Chất điều trị thứ hai có thể bao gồm một hoặc nhiều chất đối kháng thụ thể leukotrien để điều trị các rối loạn bệnh như là bệnh viêm dị ứng, ví dụ, bệnh hen và dị ứng. Các ví dụ về chất đối kháng thụ thể leukotrien bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, montelukast, pranlukast và zafirlukast. Chất điều trị thứ hai có thể bao gồm chất ức chế xytokin như một hoặc nhiều TNF (etanercept, ENBREL™), chất đối kháng IL-9, IL-5 hoặc IL-17.

Sáng chế cũng bao gồm việc sử dụng kháng thể kháng IL-4R bất kỳ hoặc đoạn liên kết kháng nguyên được mô tả ở đây để sản xuất thuốc để điều trị bệnh hoặc rối loạn bệnh, trong đó bệnh hoặc rối loạn bệnh được cải thiện hoặc được ức chế bằng cách loại bỏ, ức chế hoặc giảm bớt hoạt tính interleukin-4 của người (hIL-4). Ví dụ về bệnh hoặc rối loạn bệnh này bao gồm, ví dụ, bệnh viêm khớp, viêm dạng ecpet, chứng mày đay vô căn mạn tính, bệnh xơ cứng bì, sẹo phì đại, bệnh Whipple, bệnh tăng sản tuyến tiền liệt lành tính, các rối loạn thuộc phổi, hen, các rối loạn viêm, phản ứng dị ứng, bệnh Kawasaki, bệnh hồng cầu lưỡi liềm, hội chứng Churg-Strauss, bệnh Grave, chứng tiền sản giật, hội chứng Sjogren, hội chứng tăng sinh mô bạch huyết tự miễn, bệnh thiếu máu tan huyết tự miễn, bệnh thực quản Barrett, viêm màng mạch nho tự miễn, bệnh lao, bệnh thận hư, viêm da dị ứng và bệnh hen.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây được đưa ra để cung cấp cho người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này sự bộc lộ đầy đủ và sự mô tả cách làm thế nào tạo ra và

sử dụng các phương pháp và được phẩm theo sáng chế và không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế. Các cố gắng được tạo ra để đảm bảo tính chính xác về các con số được sử dụng (ví dụ, lượng, nhiệt độ, v.v.) nhưng một số sai số và độ lệch chuẩn thí nghiệm vẫn nên được tính đến. Trừ khi được quy định khác, các phần được tính theo phần trọng lượng, trọng lượng phân tử là trọng lượng phân tử trung bình, nhiệt độ là độ C và áp suất là áp suất khí quyển hoặc gần áp suất khí quyển.

Ví dụ 1: Tạo ra kháng thể của người của thụ thể IL-4 của người.

Chuột VELOCIMMUNE™ (Regeneron Pharmaceuticals, Inc.; US 6.596.541) được gây miễn dịch bằng IL-4R của người (hIL-4R, trình tự nêu trong SEQ ID NO:274) hoặc hỗn hợp của hIL-4R và protein IL-4R (mfIL-4R, trình tự nêu trong SEQ ID NO:275) hoặc ADN của khỉ (*Macaca fascicularis*). Để thu được đáp ứng miễn dịch tối ưu, chuột sau đó được tăng cường miễn dịch cứ mỗi 3-4 tuần và lấy máu sau 10 ngày tăng cường miễn dịch để đánh giá sự tiến triển của đáp ứng kháng kháng nguyên.

Khi chuột đạt được đáp ứng miễn dịch tối đa, các tế bào B biểu hiện kháng thể được thu thập và dung hợp với các tế bào u tủy của chuột để tạo thành thể lai. Theo một cách khác, các kháng thể đặc hiệu kháng nguyên được tách trực tiếp từ các tế bào B không dung hợp với tế bào u tủy, như được mô tả trong US 2007/0280945A1. Các dòng tế bào CHO biểu hiện kháng thể tái tổ hợp ổn định được tạo ra từ các thể tái tổ hợp phân lập thích hợp. Các kháng thể đơn dòng cần thiết về mặt chức năng được lựa chọn bằng cách sàng lọc môi trường chứa thể lai hoặc các tế bào chuyển nhiễm về tính đặc hiệu, ái lực liên kết kháng nguyên và khả năng ức chế hIL-4 liên kết với hIL-4R (được mô tả dưới đây).

Một số kháng thể kháng hIL-4R thu được bằng các phương pháp nêu trên bao gồm các kháng thể mẫu H4H083P, H4H094P và H4H095P, H4H098P và H4H099P đã được tạo ra. Các kháng thể kháng hIL-4R mẫu này và các tính chất sinh học của nó, được mô tả chi tiết hơn trong các ví dụ sau đây.

Ví dụ 2: Xác định ái lực liên kết kháng nguyên

Ái lực liên kết (K_D) của các kháng thể đã chọn đối với hIL-4R ở 25°C hoặc 37°C được xác định bằng cách sử dụng thử nghiệm cộng hưởng plasmon bề mặt cảm biến sinh học thời gian thực (BIACORE™ 2000). Một cách ngắn gọn, kháng thể được bắt giữ trên bề mặt kháng thể đa dòng kháng hFc của đế được tạo ra nhờ việc cặp đôi trực tiếp với chip BIACORE™ để tạo thành bề mặt kháng thể bị bắt giữ. hIL-4R monome (R&D Systems) hoặc hIL-4R-mFc dime ở các nồng độ (nằm trong khoảng từ 50 nM đến 12,5 nM) được tiêm trên bề mặt kháng thể bị bắt giữ ở mức 10 μ l/phút trong 2,5 phút ở 25°C hoặc 37°C. Sự liên kết của kháng nguyên với kháng thể và sự phân ly phức hợp liên kết này, được theo dõi theo thời gian thực. Hằng số phân ly cân bằng (K_D) và hằng số tốc độ phân ly được xác định bằng việc thực hiện phân tích động học bằng cách sử dụng phần mềm đánh giá BIA. Phần mềm đánh giá BIA cũng được sử dụng để tính thời gian bán thải phân ly phức hợp kháng nguyên/kháng thể ($T_{1/2}$). Kết quả được thể hiện trong Bảng 1. NB: Không quan sát thấy sự liên kết kháng thể-kháng nguyên trong điều kiện thí nghiệm. Mẫu đối chứng: kháng thể kháng IL-4R của người đầy đủ (US 7.186. 809; các trình tự nêu trong SEQ ID NO:10 và 12).

Bảng 1

Kháng thể	25°C				37°C			
	Monome		Dime		Monome		Dime	
	K_D (pM)	$T_{1/2}$ (phút)	K_D (pM)	$T_{1/2}$ (phút)	K_D (pM)	$T_{1/2}$ (phút)	K_D (pM)	$T_{1/2}$ (phút)
Mẫu đối chứng	1100	18	94	186	3970	4	114	158
H4H083P	48	361	28	245	183	87	38.1	163
H4H094P	NB	-	NB	-	NB	-	NB	-
H4H095P	274	131	302	156	437	49	314	116
H4H098P	94,1	243	67.6	237	157	129	38.8	158
H4H099P	NB	-	NB	-	NB	-	NB	-

Ái lực liên kết (K_D) của các kháng thể đã chọn đối với IL-4R của khỉ (*Macaca fascicularis*) (mfIL-4R) ở 25°C hoặc 37°C cũng được xác định bằng cách sử dụng thử nghiệm cộng hưởng plasmon bề mặt cảm biến sinh học theo thời gian thực được mô tả nêu trên với mfIL-4R-myc-myc-his (mfIL-4R-mmh) monome hoặc mfIL-4R-mFc dime ở các nồng độ (nằm trong khoảng từ 100 nM đến 25 nM). Chỉ có kháng thể H4H098P có khả năng liên kết với cả monome và mfIL-4R dime ở 25°C với K_D tương ứng bằng 552 nM và 9,08 nM. Ngoài ra, kháng thể H4H098P cũng liên kết với mfIL-4R dime ở 37°C với K_D bằng 24,3 nM. H4H083P có liên kết rất yếu với mfIL-4R dime.

Ái lực liên kết kháng thể-kháng nguyên cũng được đánh giá bằng cách sử dụng thử nghiệm cạnh tranh dung dịch trên cơ sở ELISA. Một cách ngắn gọn, đầu tiên đĩa 96 giếng MAXISORP™ được bao bằng 5 µg/ml avidin qua đêm, tiếp theo ức chế bằng BSA trong 1 giờ. Sau đó, đĩa đã bao avidin được ủ với 250 ng/ml biotin-hIL4 trong 2 giờ. Đĩa này được sử dụng để đo hIL-4R-mFc tự do (hIL-4R dime) hoặc hIL-4R-myc-myc-his tự do (hIL4R-mmh, hIL4R monome) trong các dung dịch mẫu chuẩn độ kháng thể. Để tạo mẫu chuẩn độ kháng thể, lượng không đổi của hIL-4R-mFc 25 pM hoặc hIL-4R-mmh 200 pM được trộn trước với các lượng kháng thể thay đổi, nằm trong khoảng từ 0 đến 10 nM theo cách pha loãng hàng loạt, tiếp đó ủ trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng cho phép liên kết kháng thể-kháng nguyên đạt cân bằng. Sau đó, các dung dịch mẫu đã cân bằng được chuyển vào các đĩa bao hIL-4 để đo hIL-4R-mFc tự do hoặc hIL-4R-mmh tự do. Sau khi liên kết được 1 giờ, đĩa được rửa và hIL-4R-mFc liên kết được phát hiện bằng cách sử dụng kháng thể đa dòng kháng mFc của chuột liên hợp với HRP hoặc các kháng thể đa dòng kháng myc của dê liên hợp với HRP. Giá trị IC_{50} được xác định (Bảng 2).

Bảng 2

Kháng thể	IC ₅₀ (pM)	
	hIL-4R-mFc 25 pM	hIL-4R-mmh 200 pM
Mẫu đối chứng	8,2	87
H4H083P	9,6	80
H4H094P	>10,000	>10,000
H4H095P	40	90
H4H098P	8,8	74
H4H099P	>10000	>10000

Thử nghiệm cạnh tranh dung dịch trên cơ sở ELISA cũng được sử dụng để xác định độ phản ứng chéo của các kháng thể với IL-4R của khỉ. Kháng thể H4H098P biểu thị IC₅₀ với mIL-4R-mFc bằng 300 pM và IC₅₀ với mIL-4R-mmh bằng 20 nM.

Ví dụ 3: Trung hòa tác dụng sinh học của hIL-4 và hIL-13 *in vitro*

Thử nghiệm sinh học được phát triển để xác định khả năng của các kháng thể kháng hIL-4R tinh khiết để trung hòa chức năng tế bào qua trung gian hIL-4R *in vitro* bằng cách sử dụng dòng tế bào HK293 được tạo ra chứa STAT6 của người và chất thông báo STAT6 luxiferaza. Sự ức chế hoạt tính luxiferaza gây ra do hIL-4R được xác định như sau: các tế bào được rắc vào các đĩa 96 giếng ở nồng độ 1×10^4 tế bào/giếng trong môi trường và được ủ qua đêm ở 37°C, 5% CO₂. Protein kháng thể nằm trong khoảng từ 0 đến 20 nM trong hàng loạt nồng độ pha loãng được thêm vào tế bào cùng với hIL-4 10 pM hoặc hIL-13 40 pM. Sau đó, các tế bào được ủ ở 37°C, 5% CO₂ trong 6 giờ. Mức độ đáp ứng tế bào được đo bằng thử nghiệm luxiferaza (Promega Biotech). Kết quả được thể hiện trong Bảng 3. NB: Hoạt tính luxiferaza không bị ức chế trong điều kiện thí nghiệm được mô tả ở trên. Ngoài ra, H4H098P cũng có khả năng ức chế chức năng tế bào qua trung gian mIL-4R với sự có mặt của 360 fM mIL-4 với IC₅₀

bằng 150 nM.

Bảng 3

Kháng thể	IC ₅₀ (pM)	
	hIL-4 10pM	hIL-13 40pM
Mẫu đối chứng	47	38
H4H083P	25	19
H4H094P	NB	NB
H4H095P	98	86
H4H098P	27	25
H4H099P	NB	11000

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Kháng thể hoặc đoạn gắn kết kháng nguyên của nó liên kết đặc hiệu với thụ thể interleukin-4 của người (hIL-4R) (trình tự nêu trong SEQ ID NO:274), trong đó kháng thể hoặc đoạn gắn kết kháng nguyên này chứa vùng biến đổi của chuỗi nặng (HCVR) chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:162 và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (LCVR) chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:164.
2. Kháng thể hoặc đoạn gắn kết kháng nguyên của nó liên kết đặc hiệu với thụ thể interleukin-4 của người (hIL-4R) (trình tự nêu trong SEQ ID NO:274), trong đó kháng thể hoặc đoạn gắn kết kháng nguyên này chứa ba trình tự của vùng xác định hỗ trợ của chuỗi nặng (HCDR) tương ứng bao gồm các trình tự nêu trong SEQ ID NO:148, 150 và 152 và ba trình tự của vùng xác định hỗ trợ của chuỗi nhẹ (LCDR) tương ứng bao gồm các trình tự nêu trong SEQ ID NO:156, 158 và 160.
3. Kháng thể hoặc đoạn gắn kết kháng nguyên theo điểm 2, trong đó kháng thể hoặc đoạn gắn kết kháng nguyên này chứa vùng biến đổi của chuỗi nặng (HCVR) chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:162.
4. Kháng thể hoặc đoạn gắn kết kháng nguyên theo điểm 2, trong đó kháng thể hoặc đoạn gắn kết kháng nguyên này chứa vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (LCVR) chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 164.
5. Phân tử axit nucleic mã hóa kháng thể hoặc đoạn gắn kết kháng nguyên theo điểm 2.
6. Vector chứa phân tử axit nucleic theo điểm 5.
7. Tế bào chủ phân lập được chứa vector theo điểm 6.
8. Phương pháp sản xuất kháng thể hoặc đoạn gắn kết kháng nguyên của nó liên kết đặc hiệu với thụ thể interleukin-4 của người (hIL-4R), trong đó phương pháp này bao gồm bước phát triển các tế bào chủ theo điểm 7 trong các điều kiện trong đó kháng thể hoặc đoạn gắn kết kháng nguyên này được biểu hiện và bước

thu hồi kháng thể hoặc đoạn gắn kết kháng nguyên đã được biểu hiện này.

9. Phương pháp theo điểm 8, trong đó tế bào chủ là tế bào không nhân hoặc tế bào có nhân điển hình.

10. Phương pháp theo điểm 8 hoặc 9, trong đó tế bào chủ là tế bào *E. coli* hoặc tế bào CHO.

11. Dược phẩm chứa kháng thể hoặc đoạn gắn kết kháng nguyên theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 và chất mang dược dụng.

12. Dược phẩm theo điểm 11, trong đó dược phẩm này còn chứa chất điều trị thứ hai được chọn từ nhóm bao gồm montelukast, pranlukast, zafirlukast và rilonacept.

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

<120> Kháng thể liên kết đặc hiệu với thụ thể interleukin-4 của người và được phẩm chứa kháng thể này

<130> 6030B-WO

<140> được gán

<141> 2009-10-28

<150> 12/260,307

<151> 2008-10-29

<160> 275

<170> FastSEQ cho phiên bản Windows 4.0

<210> 1

<211> 351

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 1

```
caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcgc tcttatggca tgcactgggt cggccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcggtc atatcatatg atggaagtaa taaatattat 180
atagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgaat 240
ctgcaaataga acagcctgag acttgaggac acggctgtat attactgtgc gaaagagggg 300
aggggggggat ttgactactg gggccaggga atcccgggtca ccgtctcctc a 351
```

<210> 2

<211> 117

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 2

```
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1          5          10          15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr
 20          25          30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35          40          45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ile Asp Ser Val
 50          55          60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Asn
 65          70          75          80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Leu Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85          90          95
Ala Lys Glu Gly Arg Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ile Pro
100          105          110
Val Thr Val Ser Ser
```

<210> 3
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 3
 ggattcacct tccgctctta tggc

24

<210> 4
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 4
 Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Gly
 1 5

<210> 5
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 5
 atatcatatg atggaagtaa taaa

24

<210> 6
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 6
 Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
 1 5

<210> 7
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 7
 gcgaaagagg ggaggggggg atttgactac

30

<210> 8
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 8
 Ala Lys Glu Gly Arg Gly Gly Phe Asp Tyr
 1 5 10

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

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 9
 gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcgagtc ggtcataaac aattatttag cctgggtttca gcagaaacca 120
 gggaaagtcc ctaagtccct gatccatgct gcacccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
 aagttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtc acccgtggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa acga 324

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

<220>
 <223> Tổng hợp

<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 Val Ile Asn Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Ser Leu Ile
 35 40 45
 His 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 His Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

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

<220>
 <223> Tổng hợp

 <400> 11
 caggtcataa acaattat 18

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

 <220>
 <223> Tổng hợp

 <400> 12
 Gln Val Ile Asn Asn 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> 27
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

 <220>
 <223> Tổng hợp

 <400> 15
 caacagtata atagtcaccc gtggacg 27

 <210> 16
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

 <220>

<223> Tổng hợp

<400> 16

Gln Gln Tyr Asn Ser His Pro Trp Thr
1 5

<210> 17

<211> 351

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 17

caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttccgc tcttatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcggtc atatcatatg atggaagtaa taaatattat 180
atagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgaat 240
ctgcaaatac acagcctgag acttgaggac acggctgtat attactgtgc gaaagagggg 300
aggggggggat ttgactactg gggccaggga accctggtca ccgtctctc a 351

<210> 18

<211> 117

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 18

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ile Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Asn
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Leu Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Glu Gly Arg Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 19

<211> 321

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 19

gacatccaga tgaccacgac tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtc ggtcataaac aattatttag cctgggtttca gcagaaacca 120
 gggaaagtcc ctaagtccct gatccatgct gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
 aagttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtc acccgtggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 20
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 20
 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 Asn Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Ser Leu Ile
 35 40 45
 His 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 His Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 21
 <211> 351
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 21
 caggtgcagc tgggtggagtc tgggggagggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttccgc tcttatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaataga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaagagggg 300
 aggggggggat ttgactactg gggccagggga accctggtca ccgtctcctc a 351

<210> 22
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 22
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr
 20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Ser 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 Lys Glu Gly Arg Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 23
 <211> 322
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 23
 gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgct gggcgagtc ggtcataaac aattatttag cctgggtttca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagtcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtgatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtc accogtggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaatcaa ac 322

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

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 24
 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 Asn 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 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 Tyr Asn Ser His Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 25
 <211> 351
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 25

```

caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcaga agctatggca tacactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacactgtat 240
ctgcaaataa acagcctgat aactgaggac acggctgtgt attattgtgt gaaagagggg 300
aggggggggt ttgactactg gggccaggga accacgggtca ccgtctcctc a 351

```

<210> 26

<211> 117

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 26

```

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 Ile 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 Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
      65           70           75           80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Ile Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85           90           95
Val Lys Glu Gly Arg Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
      100          105          110
Val Thr Val Val Ser Ser
      115

```

<210> 27

<211> 24

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 27

ggattcacct tcagaagcta tggc

24

<210> 28

<211> 8

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 28

```

Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Gly
 1           5

```


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

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 29
 atatcatatg atggaagtaa taaa

24

<210> 30
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 30
 Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
 1 5

<210> 31
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 31
 gtgaaagagg ggaggggggg gtttgactac

30

<210> 32
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 32
 Val Lys Glu Gly Arg Gly Gly Phe Asp Tyr
 1 5 10

<210> 33
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 33
 gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

```

atcacttgtc gggcgagtca ggtcattaat aattatttag cctgggtttca gcagaaacca 120
gggaaagtcc ctaagtccct gatccatgct gcatccagtt tgcaaagagg ggtcccatca 180
aagttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcaacag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacaa tataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acga                                     324

```

<210> 34
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 34

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	Asn	Asn	Tyr
		20						25					30		
Leu	Ala	Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Val	Pro	Lys	Ser	Leu	Ile
		35					40					45			
His	Ala	Ala	Ser	Ser	Leu	Gln	Arg	Gly	Val	Pro	Ser	Lys	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		
Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Asn	Ser	Tyr	Pro	Trp
			85					90					95		
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg				
			100					105							

<210> 35
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 35
 caggtcatta ataattat 18

<210> 36
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 36
 Gln Val Ile Asn Asn Tyr
 1 5

<210> 37
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 37

gctgcatcc

9

<210> 38

<211> 3

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 38

Ala Ala Ser

1

<210> 39

<211> 27

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 39

caacaatata atagttaccc gtggacg

27

<210> 40

<211> 9

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 40

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp Thr

1

5

<210> 41

<211> 351

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 41

caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcaga agctatggca tacactgggt ccgccagggt 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacactgtat 240
ctgcaaataa acagcctgat aactgaggac acggctgtgt attattgtgt gaaagagggg 300
aggggggggt ttgactactg gggccaggga accctggtca ccgtctctc a 351

<210> 42

<211> 117
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 42
 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 Ile 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 Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Ile Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Val Lys Glu Gly Arg Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 43
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 43
 gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttggtc gggcgagtca ggatcattaat aattatttag cctgggtttca gcagaaacca 120
 gggaaagtcc ctaagtcctt gatccatgct gcatccagtt tgcaaagagg ggtcccatca 180
 aagttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcaactctca ccatcaacag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgccaacaa tataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 44
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 44
 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 Asn Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Ser Leu Ile
 35 40 45
 His Ala Ala Ser Ser Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Lys 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
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 45
 <211> 351
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 45
 cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggagggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcaga agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaataga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgt gaaagagggg 300
 agggggggggt ttgactactg gggccaggga accctgggtca ccgtctctc a 351

<210> 46
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 46
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Ser 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
 Val Lys Glu Gly Arg Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 47
 <211> 322
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 47

```

gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc ggtcattaat aattatttag cctgggtttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtcctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactcttca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacaa tataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaatcaa ac 322

```

<210> 48
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 48

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	Asn	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	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	Tyr	Asn	Ser	Tyr	Pro	Trp
			85					90					95		
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys					
			100					105							

<210> 49
 <211> 375
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 49

```

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggaacagc cggggggggtc cttgagactc 60
tcctgtgcag gctctggatt cacgtttaga gactatgcc a tgacctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtcgcacatc attagtggtt ccggtggtaa cacatacttc 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatac acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgccc acgctattat ggtttgagac tctggggcca aggggtccacg 360
gtcaccgtct cctca 375

```

<210> 50
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 50

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Ser Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Phe 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 Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Ser Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 51
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 51
 ggattcacgt ttagagacta tgcc

24

<210> 52
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 52
 Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr Ala
 1 5

<210> 53
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 53
 attagtgggt ccggtggtaa caca

24

<210> 54
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 54

Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr
1 5

<210> 55
<211> 54
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 55
gcgaaagatc gactctctat aacaattcgc ccacgctatt atggtttgga cgtc 54

<210> 56
<211> 18
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 56
Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
1 5 10 15
Asp Val

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

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 57
gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgttgaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc gccattaac aatcatttag cctgggttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtccct gatctttgct gtatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aagttcagcg gcagtggatc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaatcaa acga 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 Ala Ile Asn Asn His
20 25 30


```

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
    35                40                45
Phe Ala Val 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 Trp
    85                90                95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
    100                105

```

<210> 59
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 59
 caggccatta acaatcat

18

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

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 60
 Gln Ala Ile Asn Asn His
 1 5

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

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 61
 gctgtatcc

9

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

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 62
 Ala Val Ser
 1

<210> 63
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 63
 caacagtata atagttaccc gtggacg

27

<210> 64
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 64
 Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
 1 5

<210> 65
 <211> 372
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 65
 gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggaacagc cggggggggtc cttgagactc 60
 tcctgtgcag gctctggatt cacgtttaga gactatgcca tgacctgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg ggctggagtg ggtcgcatcg attagtgggt ccggtggtaa cacatacttc 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
 ctctctataa caattcgccc acgctattat ggtttggacg tctggggcca agggaccacg 360
 gtcaccgtct cc 372

<210> 66
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 66
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Glu Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Ser Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Phe 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 Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
 115 120

<210> 67
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 67
 gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgttggaga cagagtcacc 60
 atcaattgtc gggcgagtc gccattaac aatcatttag cctggtttca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagtcct gatctttgct gtatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aagttcagcg gcagtggatc tgggacagac ttcaactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 68
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 68
 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 Ala Ile Asn Asn His
 20 25 30
 Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
 35 40 45
 Phe Ala Val 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 Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 69
 <211> 373
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 69
 gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacgtttaga gactatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

```

ccaggaagg ggctggagt ggtctcagct attagtgggt ccggtggtaa cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatac acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgccc acgctattat ggtttggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cct 373

```

<210> 70
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

```

<400> 70
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1           5           10           15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
          20           25           30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
          35           40           45
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn 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 Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
          100          105          110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
          115          120

```

<210> 71
 <211> 322
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

```

<400> 71
gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc gccattaac aatcatttag cctgggttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtccct gatctatgct gtatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

```

<210> 72
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

```

<400> 72
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 Ala Ile Asn Asn His
 20 25 30
 Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Val 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 Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

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

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 73
 caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggaacagc cggggggggtc cttgagactc 60
 tcctgtgcag gctctggatt cacgtttaga gactatgcc a tgacctgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg ggctggagtg ggtcgcatcg attagtgggt ccggtggtaa cacatacttc 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatac acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
 ctctctataa caattcgccc acgctattat ggtttggacg tctggggcca aggggtccacg 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 Glu Ser Gly Gly Gly Leu Glu Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Ser Ile Ser Gly Ser Gly Asn Thr Tyr Phe 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 Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Ser 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
 ggattcacgt ttagagacta tgcc

24

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

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 76
 Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr Ala
 1 5

<210> 77
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 77
 attagtgggt ccggtggtaa caca

24

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

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 78
 Ile Ser Gly Ser Gly Asn Thr
 1 5

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

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 79
 gcgaaagatc gactctctat aacaattcgc ccacgctatt atggtttgga cgtc

54

<210> 80
 <211> 18
 <212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 80

Ala	Lys	Asp	Arg	Leu	Ser	Ile	Thr	Ile	Arg	Pro	Arg	Tyr	Tyr	Gly	Leu
1				5				10						15	
Asp	Val														

<210> 81

<211> 339

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 81

gaaatagtgt	tgacgcagtc	tccactctcc	ctgcccgtca	cccctggaga	gccggcctcc	60
atctcctgca	ggctctagtca	gagcctcctg	tatagtattg	gatacaacta	tttggattgg	120
tacctgcaga	agtcagggca	gtctccacag	ctccttatct	atttgggttc	taatcgggcc	180
tccgggggtcc	ctgacaggtt	cagtggcagt	ggatcaggca	cagattttac	actgaaaatc	240
agcagagtgg	aggctgagga	tggtgggttt	tattactgca	tgcaagctct	acaaactccg	300
tacacttttg	gcccggggac	caagctggag	atcaaacga			339

<210> 82

<211> 113

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 82

Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Gly
1				5				10					15		
Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	Tyr	Ser
			20					25				30			
Ile	Gly	Tyr	Asn	Tyr	Leu	Asp	Trp	Tyr	Leu	Gln	Lys	Ser	Gly	Gln	Ser
		35				40					45				
Pro	Gln	Leu	Leu	Ile	Tyr	Leu	Gly	Ser	Asn	Arg	Ala	Ser	Gly	Val	Pro
	50				55					60					
Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile
65				70				75						80	
Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Phe	Tyr	Tyr	Cys	Met	Gln	Ala
			85					90						95	
Leu	Gln	Thr	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Pro	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
			100					105					110		
Arg															

<210> 83

<211> 33

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 83

cagagcctcc tgtatagtat tggatacaac tat

33

<210> 84

<211> 11

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 84

Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Ile Gly Tyr Asn Tyr
1 5 10

<210> 85

<211> 9

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 85

ttgggttct

9

<210> 86

<211> 3

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 86

Leu Gly Ser

1

<210> 87

<211> 27

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 87

atgcaagctc tacaaactcc gtacact

27

<210> 88

<211> 9

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 88

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 89

<211> 372

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 89

gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggaacagc cggggggggtc cttgagactc 60
tcctgtgcag gctctggatt cacgtttaga gactatgcca tgacctgggt ccgccaggct 120
ccaggaagg ggctggagtg ggtcgcatcg attagtgggt ccggtggtaa cacatacttc 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatac acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgccc acgctattat ggtttggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cc 372

<210> 90

<211> 124

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 90

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Glu Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
20 25 30
Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Phe 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 Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
100 105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120

<210> 91

<211> 336

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 91

```

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtc gagcctcctg tatagtattg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agtcagggca gtctccacag ctcttatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccgggggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggttt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
tacacttttg gcccggggac caagctggag atcaaa 336

```

<210> 92
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

```

<400> 92
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1           5           10          15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
          20          25          30
Ile Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Ser Gly Gln Ser
          35          40          45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
          50          55          60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65          70          75          80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Phe Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
          85          90          95
Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
          100         105         110

```

<210> 93
 <211> 373
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

```

<400> 93
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacgtttaga gactatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtgggt ccggtggtaa cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatac acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgccc acgctattat ggtttggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cct 373

```

<210> 94
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

```

<400> 94
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1           5           10          15

```

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn 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 Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
 115 120

<210> 95
 <211> 337
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 95
 gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg tatagtattg gatacaacta ttgggattgg 120
 tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatctc atttgggttc taatcggggcc 180
 tccgggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
 agcagagtgg aggctgagga tggtggggtt tattactgca tgcaagctct acaaaactccg 300
 tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaac 337

<210> 96
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 96
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20 25 30
 Ile Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
 85 90 95
 Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 97
 <211> 375
 <212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 97

```
caggtgcagc tgggtggagtc tgaggggactc ttggaacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caactttaga gactttgcca tgacctgggt ccgccaggct 120
ccaggaagg ggctggagtg ggtctcatct attagtggta gtggtagtaa tacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaacca cacgctgtat 240
ctgcgaatga acagcctgag agccgaagac acggccgtgt attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgccc acgctattac ggtctggacg tctggggcca aggggtccacg 360
gtcaccgtct cctca 375
```

<210> 98

<211> 125

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 98

```
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Glu Gly Leu Leu Glu Gln Pro Gly Gly
1          5          10          15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Phe Arg Asp Phe
20          25          30
Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35          40          45
Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50          55          60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Asn His Thr Leu Tyr
65          70          75          80
Leu Arg Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85          90          95
Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
100          105          110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Ser Thr Val Thr Val Ser Ser
115          120          125
```

<210> 99

<211> 24

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 99

ggattcaact ttagagactt tgcc

24

<210> 100

<211> 8

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 100

Gly Phe Asn Phe Arg Asp Phe Ala
1 5

<210> 101

<211> 24

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 101

attagtggtgta gtggtagtaa taca

24

<210> 102

<211> 8

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 102

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asn Thr
1 5

<210> 103

<211> 54

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 103

gcgaaagatc gactctctat aacaattcgc ccacgctatt acggtctgga cgtc

54

<210> 104

<211> 18

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 104

Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
1 5 10 15
Asp Val

<210> 105

<211> 324

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 105

```

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcgagtca ggacattagc aattattttg cctgggtatca gcagaagcca 120
gggaaagtgc ctaagctcct gatctttgct gcatccactt tgcattccagg ggtcccatct 180
cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccattcgag cctgcagcct 240
gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaaa tatgacagtg ccccgtagac ttttggccag 300
gggaccaagg tggaaatcaa acga                                     324

```

<210> 106

<211> 108

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 106

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1           5           10           15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
          20           25           30
Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
          35           40           45
Phe Ala Ala Ser Thr Leu His Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
          50           55           60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Arg Ser Leu Gln Pro
65           70           75           80
Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Pro Tyr
          85           90           95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
          100           105

```

<210> 107

<211> 18

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 107

caggacatta gcaattat

18

<210> 108

<211> 6

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 108

```

Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 1           5

```

<210> 109
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 109
 gctgcatcc

9

<210> 110
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 110
 Ala Ala Ser
 1

<210> 111
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 111
 caaaaatatg acagtgcgcc gtacact

27

<210> 112
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 112
 Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Pro Tyr Thr
 1 5

<210> 113
 <211> 372
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 113
 gaggtgcagc tgggtggagtc tgaggggactc ttggaacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caactttaga gactttgcca tgacctgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatct attagtggtg gtggtagtaa tacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaacca cacgctgtat 240
 ctgcgaatga acagcctgag agcgaagac acggccgtgt attactgtgc gaaagatoga 300
 ctctctataa caattcgccc acgctattac ggtctggacg tctggggcca agggaccacg 360
 gtcaccgtct cc 372

<210> 114
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 114
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Glu Gly Leu Leu Glu Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Phe Arg Asp Phe
 20 25 30
 Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Asn His Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Arg Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
 115 120

<210> 115
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 115
 gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcgagtca ggacattagc aattatittg cctgggtatca gcagaagcca 120
 gggaaagttc ctaagctcct gatctttgct gcatccactt tgcattccagg ggtcccatct 180
 cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccattcgcag cctgcagcct 240
 gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaaa tatgacagtg ccccgtagac ttttggccag 300
 gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 116
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 116
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Phe Ala Ala Ser Thr Leu His Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Arg Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 117
 <211> 373
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 117
 gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggct cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caactttaga gactttgcc a tgagctgggt ccgccaggct 120
 ccaggggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtagtaa tacatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaataa acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
 ctctctataa caattcgccc acgctattac ggtctggacg tctggggcca agggaccacg 360
 gtcaccgtct cct 373

<210> 118
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 118
 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 Asn Phe Arg Asp Phe
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asn 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 Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
 115 120

<210> 119
 <211> 322

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 119
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcgagtc ggacattagc aattatttag cctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagttc ctaagctcct gatctatgct gcatccactt tgcaatcagg ggtcccatct 180
cgggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcaactotca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaaa tatgacagtg ccccgtagacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa ac 322

<210> 120
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 120
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val 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 Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 121
<211> 357
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 121
caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgtag cttctggatt cacccttaac aactttgtca tgaactgggt ccgccaggtt 120
ccagggaagg gactggagtg ggtctctttt attagtgcta gtggtggtag tatatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca cttccaagaa cacattatat 240
ctgcaaatac acagcctgag agccgacgac acggccgtct attactgtgc gaaatccccg 300
tataactgga acccctttga ctattggggc cagggaacca cggtcaccgt ctctca 357

<210> 122
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 122

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 Val Ala Ser Gly Phe Thr Leu Asn Asn Phe
 20 25 30
 Val Met Asn Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Phe Ile Ser Ala Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Ser Pro Tyr Asn Trp Asn Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 123

<211> 24

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 123

ggattcaccc ttaacaactt tgctc

24

<210> 124

<211> 8

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 124

Gly Phe Thr Leu Asn Asn Phe Val
 1 5

<210> 125

<211> 24

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 125

attagtgccta gtggtggttag tata

24

<210> 126

<211> 8

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 126

Ile Ser Ala Ser Gly Gly Ser Ile
1 5

<210> 127

<211> 36

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 127

gcgaaatccc cgtataactg gaaccccttt gactat

36

<210> 128

<211> 12

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 128

Ala Lys Ser Pro Tyr Asn Trp Asn Pro Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 129

<211> 327

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 129

gacatccagt tgacccagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga acgagccacc 60
ctctcctgca gggccagtct gagggttagc agcaaattag cctggtagca gcagacacct 120
ggccaggctc ccagactcct catctatagt gcctccaccc gggccactgg tatcccagtc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cggtttatta ctgtcagcag tataatcatt ggccctccgta cacttttggc 300
caggggacca aggtggagat caaacga 327

<210> 130

<211> 109

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 130

Asp Ile Gln Leu 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 Leu Ser Val Ser Ser Lys
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Val 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 His Trp Pro Pro
 85 90 95
 Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 131
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 131
 ctgagtgtta gcagcaaa

18

<210> 132
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 132
 Leu Ser Val Ser Ser Lys
 1 5

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

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 133
 agtgcctcc

9

<210> 134
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 134

Ser Ala Ser
1

<210> 135
<211> 30
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 135
cagcagtata atcattggcc tccgtacact 30

<210> 136
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 136
Gln Gln Tyr Asn His Trp Pro Pro Tyr Thr
1 5 10

<210> 137
<211> 357
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 137
gagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgtag cttctggatt cacccttaac aactttgtca tgaactgggt ccgccagggt 120
ccaggaagg gactggagtg ggtctctttt attagtgcta gtggtggtag tatatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca cttccaagaa cacattatat 240
ctgcaaataga acagcctgag agccgacgac acggccgtct attactgtgc gaaatccccg 300
tataactgga acccctttga ctattggggc caggggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 138
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 138
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 Val Ala Ser Gly Phe Thr Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Val Met Asn Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Phe Ile Ser Ala Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Ser Pro Tyr Asn Trp Asn Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 139
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 139
 gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga acgagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtct gagggttagc agcaaattag cctggtacca gcagacacct 120
 ggccaggctc ccagactcct catctatagt gcctccaccc gggccactgg tatcccagtc 180
 aggttcagtg gcagtggtgc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
 gaagattttg cggtttatta ctgtcagcag tataatcatt ggcctcogta cacttttggc 300
 caggggacca agctggagat caaa 324

<210> 140
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 140
 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 Leu Ser Val Ser Ser Lys
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Val 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 His Trp Pro Pro
 85 90 95
 Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 141
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 141

```

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacccttaac aactttgtca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccaggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtgtta gtgggtggtag tatatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatac acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaatccccg 300
tataactgga acccctttga ctattggggc caggggaaccc tggtcaccgt ctctca 357

```

<210> 142

<211> 119

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 142

```

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 Leu Asn Asn Phe
 20           25           30
Val Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35           40           45
Ser Ala Ile Ser Ala Ser Gly Gly Ser Ile 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 Ser Pro Tyr Asn Trp Asn Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100           105           110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

```

<210> 143

<211> 325

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 143

```

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtct gactgttagc agcaaattag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatagt gcctccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataatcatt ggcctccgta cacttttggc 300
caggggacca agctggagat caaac
325

```

<210> 144

<211> 108

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 144

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 Leu Ser Val Ser Ser Lys
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser 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 His Trp Pro Pro
 85 90 95
 Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 145

<211> 375

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 145

caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggaacagc cggggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag gctctggatt cacctttaga gactatgcc a tgacctgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg gactggagtg ggtctcatct attagtggtt ccggtggtaa cacatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaataa acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
 ctctctataa caattcgccc acgctattat ggtttggacg tctggggcca aggggtccacg 360
 gtcaccgtct cctca 375

<210> 146

<211> 125

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 146

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Glu Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Asn 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 Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Ser Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 147
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 147
 ggattcacct ttagagacta tgcc

24

<210> 148
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 148
 Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr Ala
 1 5

<210> 149
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 149
 attagtgggt ccggtggtta caca

24

<210> 150
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 150
 Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr
 1 5

<210> 151
 <211> 54
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 151
 gcgaaagatc gactctctat aacaattcgc ccacgctatt atggtttgga cgtc

54

<210> 152
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 152
 Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
 1 5 10 15
 Asp Val

<210> 153
 <211> 339
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 153
 gacatcgtgt tgaccacagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtc gagcctcctg tatagtattg gatacaacta tttggattgg 120
 tacctgcaga agtcagggca gtctccacag ctcccttatct atttgggttc taatcgggcc 180
 tccgggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
 agcagagtgg aggcctgagga tggtgggttt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
 tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaacga 339

<210> 154
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 154
 Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20 25 30
 Ile Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Ser Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Phe Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
 85 90 95
 Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
 Arg

<210> 155
 <211> 33

<212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 155
 cagagcctcc tgtatagtat tggatacaac tat

33

<210> 156
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 156
 Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Ile Gly Tyr Asn Tyr
 1 5 10

<210> 157
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 157
 ttgggttct

9

<210> 158
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 158
 Leu Gly Ser
 1

<210> 159
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 159
 atgcaagctc tacaaactcc gtacact

27

<210> 160
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 160

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Tyr Thr

1

5

<210> 161

<211> 372

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 161

```

gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggaacagc cggggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag gctctggatt cacctttaga gactatgcc tgacctgggt ccgccaggct 120
ccaggaagg gactggagtg ggtctcatct attagtgggt ccggtggtaa cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaata acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgccc acgctattat ggtttggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcacctgtc cc 372

```

<210> 162

<211> 124

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 162

```

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Glu Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
20 25 30
Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn 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 Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
100 105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120

```

<210> 163

<211> 336

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 163

```
gacatcgtga tgacccagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg tatagtattg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agtcagggca gtctccacag ctcttatct atttgggttc taatcggggc 180
tccgggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggttt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaaa 336
```

<210> 164

<211> 112

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 164

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1      5      10      15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20     25     30
Ile Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Ser Gly Gln Ser
35     40     45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50     55     60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65     70     75     80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Phe Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85     90     95
Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100    105    110
```

<210> 165

<211> 373

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 165

```
gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacotttaga gactatgcc a tgagctgggt ccgccagggt 120
ccaggaagg ggctggagt ggtctcagct attagtgggt ccggtggtaa cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgccc acgctattat ggtttggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cct 373
```

<210> 166

<211> 124

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 166

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn 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 Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
 115 120

<210> 167

<211> 337

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 167

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtc gagcctcctg tatagtattg gatacaacta ttggattgg 120
 tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
 tccgggggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
 agcagagtgg aggctgagga tgttgggggt tattactgca tgcaagctct acaaaactccg 300
 tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaac 337

<210> 168

<211> 112

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 168

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20 25 30
 Ile Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
 85 90 95
 Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 169
 <211> 375
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 169
 cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggagtc ttggagcagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtacag cctctggatt cacctttaga gactatgccca tgacctgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatct attagtggta gtgggtgtaa tacatactac 180
 gcagactccg tgagggggccg gttcaccatc tccagagaca actccaacca cacgctgtat 240
 ctgcaaataa acagcctgag agccgaagac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
 ctctccataa caattcgccc acgctattac ggtttggacg tctggggcca aggggtccacg 360
 gtcaccgtct cctca 375

<210> 170
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 170
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Val Leu Glu Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Asn His 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 Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Ser 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 ttagagacta tgcc

24

<210> 172
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 172

Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr Ala
 1 5

<210> 173

<211> 24

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 173

attagtggta gtggtggtaa taca

24

<210> 174

<211> 8

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 174

Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr
 1 5

<210> 175

<211> 54

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 175

gcgaaagatc gactctccat aacaattcgc ccacgctatt acggtttgga cgtc

54

<210> 176

<211> 18

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 176

Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
 1 5 10 15
 Asp Val

<210> 177

<211> 324

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 177

```

gatattgtga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
attacttgcc gggcgagtc ggacattagc aattattttg cctgggtatca gcagaagcca 120
gggaaagtgc ctaaactcct gatctttgct gcatccactt tgcattccagg ggtcccatct 180
cggttcagtg gcagtggtgc tgggacagat ttactctca ccattagtag cctgcagcct 240
gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaag tataacagtg ccccgtagac ttttggccag 300
gggaccaagg tggaaatcaa acga 324

```

<210> 178

<211> 108

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 178

```

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1           5           10           15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20          25          30
Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35          40          45
Phe Ala Ala Ser Thr Leu His Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50          55          60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65          70          75          80
Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr
85          90          95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100         105

```

<210> 179

<211> 18

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 179

caggacatta gcaattat

18

<210> 180

<211> 6

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 180

Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
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
caaaagtata acagtgtcccc gtacact

27

<210> 184
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 184
Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr Thr
1 5

<210> 185
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 185
 gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggagtc ttggagcagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtacag cctctggatt cacctttaga gactatgcca tgacctgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatct attagtggta gtgggtggtaa tacatactac 180
 gcagactccg tgagggggccg gttcaccatc tccagagaca actccaacca cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaagac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
 ctctccataa caattcgccc acgctattac ggtttggacg tctggggcca agggaccacg 360
 gtcaccgtct cc 372

<210> 186
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 186
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Val Leu Glu Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Asn His 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 Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
 115 120

<210> 187
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 187
 gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 attacttgcc gggcgagtc ggacattagc aattattttg cctgggtatca gcagaagcca 120
 gggaaagtgc ctaaaactcct gatctttgct gcatccactt tgcattccagg ggtcccatct 180
 cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccattagtag cctgcagcct 240
 gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaaag tataacagtg ccccgtagac ttttggccag 300
 gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 188
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 188

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1           5           10           15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
          20           25           30
Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
          35           40           45
Phe Ala Ala Ser Thr Leu His Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
          50           55           60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65           70           75           80
Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr
          85           90           95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
          100           105

```

<210> 189

<211> 373

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 189

```

gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttaga gactatgccca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtaa tacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataa acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctccataa caattcgccc acgctattac ggtttggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cct                                     373

```

<210> 190

<211> 124

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 190

```

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1           5           10           15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
          20           25           30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
          35           40           45
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn 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 Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
          100           105           110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
          115           120

```

<210> 191
 <211> 322
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 191
 gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcgagtca ggacattagc aattatttag cctgggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagttc ctaagctcct gatctatgct gcatccactt tgcaatcagg ggtcccatct 180
 cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaag tataacagtg ccccgtagac ttttggccag 300
 gggaccaagc tggagatcaa ac 322

<210> 192
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 192
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val 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 Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 193
 <211> 355
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 193
 gaagtgcacc tgggtggaatc tgggggaggc ttggtacagc ctggcagggtc cctgagactc 60
 tcctgtgagg cctctggatt cacctttgat gattatgccca tgcaactgggt ccggcaagct 120
 ccggggaagg gcctggaatg ggtctcaggt cttagtcgga caagtgtcag tataggctat 180
 gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctttat 240
 ttggaaatga acagtctgag acctgaggac acggccttat attactgtgc aaaatggggg 300
 acccggggggt attttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctgag 355

<210> 194
 <211> 118

<212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 194
 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 Glu 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 Leu Ser Arg Thr Ser Val 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 Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Trp Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 195
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 195
 ggattcacct ttgatgatta tgcc

24

<210> 196
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 196
 Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
 1 5

<210> 197
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 197
 cttagtcgga caagtgatcag tata

24

<210> 198
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 198
 Leu Ser Arg Thr Ser Val Ser Ile
 1 5

<210> 199
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 199
 gcaaaatggg ggacccgggg gtattttgac tac 33

<210> 200
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 200
 Ala Lys Trp Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr
 1 5 10

<210> 201
 <211> 322
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 201
 gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtgggaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcgagtca ggatattagt atttggttag cctgggtatca gcagagtcca 120
 gggaaagccc ctaaactcct gatcaatggt gcatcccggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcaacag tctgcagcct 240
 gaagattttg taacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcccgatcac cttcggccaa 300
 gggacacgac tggcgaccaa ac 322

<210> 202
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 202

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	Ile	Trp
		20						25				30			
Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Ser	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
		35						40				45			
Asn	Val	Ala	Ser	Arg	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	
Glu	Asp	Phe	Val	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ala	Asn	Ser	Phe	Pro	Ile
				85					90					95	
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	Ala	Thr	Lys					
			100					105							

<210> 203

<211> 18

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 203

caggatatta gtatttgg

18

<210> 204

<211> 6

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 204

Gln	Asp	Ile	Ser	Ile	Trp
1				5	

<210> 205

<211> 9

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 205

gttgcattcc

9

<210> 206

<211> 3

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 206
Val Ala Ser
1

<210> 207
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 207
caacaggcta acagtttccc gatcacc

27

<210> 208
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 208
Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Ile Thr
1 5

<210> 209
<211> 355
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 209
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgagg cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccggggaagg gcctggaatg ggtctcaggt cttagtcgga caagtgtcag tataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcccctttat 240
ttggaaatga acagtctgag acctgaggac acggccttat attactgtgc aaaatggggg 300
acccgggggt attttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctacag 355

<210> 210
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 210
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 Glu 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 Leu Ser Arg Thr Ser Val 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 Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Trp Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 211
 <211> 322
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 211
 gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtgggaga cagagtcacc 60
 atcacttggtc gggcgagtca ggatattagt atttggttag cctggtatca gcagagtcca 120
 gggaaagccc ctaaactcct gatcaatgtt gcatcccggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcaactctca ccatcaacag tctgcagcct 240
 gaagattttg taacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcccgatcac cttcggccaa 300
 gggacacgac tggagattaa ac 322

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

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 212
 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 Ile Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Ser Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Asn Val Ala Ser Arg 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
 Glu Asp Phe Val Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Ile
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 213
 <211> 355
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 213

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggagggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgccca tgcactgggt cgggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt cttagtcgga caagtgtcag tataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaatggggg 300
acccgggggt attttgacta ctggggccaa ggaaccctgg tcaccgtctc ctgag 355

```

<210> 214

<211> 118

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 214

```

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 Leu Ser Arg Thr Ser Val 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 Trp Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100          105          110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

```

<210> 215

<211> 322

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 215

```

gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc ggaattagtt atttggttag cctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcattccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcccgatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac
322

```

<210> 216

<211> 107

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 216

```

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 Ile Trp
          20           25           30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
          35           40           45
Tyr Val Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
          50           55           60
Ser Gly Ser Gly Thr 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 Ile
          85           90           95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
          100           105

```

<210> 217

<211> 363

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 217

```

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttgctacagc cggggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggaat caccttttagc acctatgcca tgagctgggt ccgtcaggct 120
ccagggaggg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtgatag cacatcctac 180
gcagactccg tgaaggggccg gttcaccagc tccagagaca attccaagaa cagctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagtcata 300
gcagctcgtc ctactggaa cttcgatctc tggggccgtg gcaccctggt cactgtctcc 360
tca
363

```

<210> 218

<211> 121

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 218

```

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Leu Gln Pro Gly Gly
 1           5           10           15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Thr Tyr
          20           25           30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Val
          35           40           45
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Asp Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
          50           55           60
Lys Gly Arg Phe Thr Ser 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 Val Ile Ala Ala Arg Pro His Trp Asn Phe Asp Leu Trp Gly
          100           105           110

```

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 219
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 219
ggaatcacct ttagcaccta tgcc

24

<210> 220
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 220
Gly Ile Thr Phe Ser Thr Tyr Ala
1 5

<210> 221
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 221
attagtggta gtggtgatag caca

24

<210> 222
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 222
Ile Ser Gly Ser Gly Asp Ser Thr
1 5

<210> 223
<211> 42
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 223
gcgaaagtca tagcagctcg tcctcactgg aacttcgata tc 42

<210> 224
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 224
Ala Lys Val Ile Ala Ala Arg Pro His Trp Asn Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 225
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 225
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagt agatatttag cctggatatca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtggtgc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg gagtttatta ctgtcagcag cgtagtgtact ggccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa acgg 324

<210> 226
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 226
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg 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 Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asp Trp Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 227
<211> 18
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 227

cagagtgtta gtagatat

18

<210> 228

<211> 6

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 228

Gln Ser Val Ser Arg Tyr

1

5

<210> 229

<211> 9

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 229

gatgcatcc

9

<210> 230

<211> 3

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 230

Asp Ala Ser

1

<210> 231

<211> 27

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 231

cagcagcgta gtgactggcc gctcact

27

<210> 232

<211> 9

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 232

Gln Gln Arg Ser Asp Trp Pro Leu Thr

1

5

<210> 233

<211> 363

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 233

gaggtgcagc tgttggagtc tggggggaggc ttgctacagc cggggggggtc cctgagactc 60
 tctgtgcag cctctggaat caccttttagc acctatgcca tgagctgggt ccgtcaggct 120
 ccagggaggg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtgatag cacatcctac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccagc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagtcata 300
 gcagctcgtc ctactggaa cttcgatctc tggggccgtg gcaccctggt cactgtctcc 360
 tca 363

<210> 234

<211> 121

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 234

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Leu Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Thr Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Asp Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ser 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 Val Ile Ala Ala Arg Pro His Trp Asn Phe Asp Leu Trp Gly
 100 105 110
 Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 235

<211> 324

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 235

```

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagt agatatattag cctgggtatca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcaactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg gagtttatta ctgtcagcag cgtagtgtact ggccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa acgg                                     324

```

<210> 236

<211> 107

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 236

```

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1           5           10           15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg 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 Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asp Trp Pro Leu
          85          90          95
Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
          100          105

```

<210> 237

<211> 363

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 237

```

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc cggggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggaat caccttttagc acctatgcca tgagctgggt ccgtcaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtgatag cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataa acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagtcata 300
gcagctcgtc ctcactggaa cttcgatctc tggggccgtg gcaccctggt cactgtctcc 360
tca                                     363

```

<210> 238

<211> 121

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 238

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 Ile Thr Phe Ser Thr Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Asp 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 Val Ile Ala Ala Arg Pro His Trp Asn Phe Asp Leu Trp Gly
 100 105 110
 Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 239
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 239
 gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtc gagtgtagt agatatttag cctggtatca acagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtggtc tgggacagac ttcaactetca ccatcagcag cctagagcct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagtgact ggccgctcac tttcggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa acgg 324

<210> 240
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 240
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg 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 Asp Trp Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 241

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

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 241
 caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
 acctgtgcag cctctggatt caccttcagt agtaatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcaatt atatcatatg atggaaataa tcaatactat 180
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagca cacgctgtat 240
 ctggaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtac aaaagccatc 300
 tctataagtg gaacttacaa ctggttcgat tcctggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360
 tcctca 366

<210> 242
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 242
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Asn
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Ile Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Gln Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys His Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Lys Ala Ile Ser Ile Ser Gly Thr Tyr Asn Trp Phe Asp Ser Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 243
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 243
 ggattcacct tcagtagtaa tggc

24

<210> 244
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 244

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Asn Gly
1 5

<210> 245

<211> 24

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 245

atatcatatg atggaaataa tcaa

24

<210> 246

<211> 8

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 246

Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Gln
1 5

<210> 247

<211> 45

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 247

acaaaagcca tctctataag tggaacttac aactgggttcg attcc

45

<210> 248

<211> 15

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 248

Thr Lys Ala Ile Ser Ile Ser Gly Thr Tyr Asn Trp Phe Asp Ser
1 5 10 15

<210> 249

<211> 324

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 249

```

gaaattgtat tgacacagtc tccagccatc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagggttagc aggtacttag cctggtacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtggtgc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacag cgtagcaact ggccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa acgg                                     324

```

<210> 250

<211> 107

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 250

```

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1           5           10           15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Tyr
          20           25           30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
          35           40           45
Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
          50           55           60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65          70           75           80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu
          85           90           95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
          100          105

```

<210> 251

<211> 18

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 251

cagagtgtta gcaggtac

18

<210> 252

<211> 6

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 252

```

Gln Ser Val Ser Arg Tyr
 1           5

```

<210> 253
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 253
 gatgcatcc

9

<210> 254
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 254
 Asp Ala Ser
 1

<210> 255
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 255
 caacagcgta gcaactggcc gctcact

27

<210> 256
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 256
 Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu Thr
 1 5

<210> 257
 <211> 366
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 257
 cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
 acctgtgcag cctctggatt caccttcagt agtaatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcaatt atatcatatg atggaaataa tcaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagca cacgctgtat 240
 ctggaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtac aaaagccatc 300
 tctataagtg gaacttacaa ctggttcgat tcctggggcc aggggaaccct ggtcaccgtc 360
 tcctca 366

<210> 258
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 258
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Asn
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Ile Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Gln Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys His Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Lys Ala Ile Ser Ile Ser Gly Thr Tyr Asn Trp Phe Asp Ser Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 259
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 259
 gaaattgtat tgacacagtc tccagccatc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc aggtacttag cctggtacca acagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcaacag cgtagcaact ggccgctcac ttctggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa acgg 324

<210> 260
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 260
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Tyr
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 261
 <211> 366
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 261
 caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agtaatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaaataa tcaatactat 180
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaataa acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtac aaaagccatc 300
 tctataagtg gaacttacaa ctggttcgat tcctggggcc aggaaccct ggtcaccgtc 360
 tcctca 366

<210> 262
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 262
 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 Asn
 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 Asn Gln 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
 Thr Lys Ala Ile Ser Ile Ser Gly Thr Tyr Asn Trp Phe Asp Ser Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 263
 <211> 324

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 263

```

gaaattgtat tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagggttagc aggtacttag cctggtacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacag cgtagcaact ggccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa acgg                                     324

```

<210> 264

<211> 108

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 264

```

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1           5           10           15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Tyr
20          25          30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35          40          45
Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50          55          60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65          70          75          80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu
85          90          95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100         105

```

<210> 265

<211> 8

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> (1)...(8)

<223> Xaa = Axit amin bất kỳ

<400> 265

```

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1           5

```

<210> 266

<211> 8

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> (1)...(8)

<223> Xaa = Axit amin bất kỳ

<400> 266

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 267

<211> 18

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> (1)...(18)

<223> Xaa = Axit amin bất kỳ

<400> 267

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15
Xaa Xaa

<210> 268

<211> 11

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> (1)...(11)

<223> Xaa = Axit amin bất kỳ

<400> 268

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

<210> 269

<211> 3

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> (1)...(3)

<223> Xaa = Axit amin bất kỳ

<400> 269

Xaa Xaa Xaa

1

<210> 270

<211> 9

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> (1)...(9)

<223> Xaa = Axit amin bất kỳ

<400> 270

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1

5

<210> 271

<211> 330

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 271

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> 272
 <211> 327
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<400> 272
 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> 273

<211> 327

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 273

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
 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> 274
 <211> 207
 <212> PRT
 <213> Người

<400> 274
 Met Lys Val Leu Gln Glu Pro Thr Cys Val Ser Asp Tyr Met Ser Ile
 1 5 10 15
 Ser Thr Cys Glu Trp Lys Met Asn Gly Pro Thr Asn Cys Ser Thr Glu
 20 25 30
 Leu Arg Leu Leu Tyr Gln Leu Val Phe Leu Leu Ser Glu Ala His Thr
 35 40 45
 Cys Ile Pro Glu Asn Asn Gly Gly Ala Gly Cys Val Cys His Leu Leu
 50 55 60
 Met Asp Asp Val Val Ser Ala Asp Asn Tyr Thr Leu Asp Leu Trp Ala
 65 70 75 80
 Gly Gln Gln Leu Leu Trp Lys Gly Ser Phe Lys Pro Ser Glu His Val
 85 90 95
 Lys Pro Arg Ala Pro Gly Asn Leu Thr Val His Thr Asn Val Ser Asp
 100 105 110
 Thr Leu Leu Leu Thr Trp Ser Asn Pro Tyr Pro Pro Asp Asn Tyr Leu
 115 120 125
 Tyr Asn His Leu Thr Tyr Ala Val Asn Ile Trp Ser Glu Asn Asp Pro
 130 135 140
 Ala Asp Phe Arg Ile Tyr Asn Val Thr Tyr Leu Glu Pro Ser Leu Arg
 145 150 155 160
 Ile Ala Ala Ser Thr Leu Lys Ser Gly Ile Ser Tyr Arg Ala Arg Val
 165 170 175
 Arg Ala Trp Ala Gln Cys Tyr Asn Thr Thr Trp Ser Glu Trp Ser Pro
 180 185 190
 Ser Thr Lys Trp His Asn Ser Tyr Arg Glu Pro Phe Glu Gln His
 195 200 205

<210> 275
 <211> 231
 <212> PRT
 <213> Khi Macaca fascicularis

<400> 275
 Met Gly Trp Leu Cys Ser Gly Leu Leu Phe Pro Val Ser Cys Leu Val
 1 5 10 15
 Leu Leu Gln Val Ala Ser Ser Gly Ser Met Lys Val Leu Gln Glu Pro
 20 25 30
 Thr Cys Val Ser Asp Tyr Met Ser Ile Ser Thr Cys Glu Trp Lys Met
 35 40 45
 Gly Gly Pro Thr Asn Cys Ser Ala Glu Leu Arg Leu Leu Tyr Gln Leu
 50 55 60
 Val Phe Gln Ser Ser Glu Thr His Thr Cys Val Pro Glu Asn Asn Gly
 65 70 75 80

Gly	Val	Gly	Cys	Val	Cys	His	Leu	Leu	Met	Asp	Asp	Val	Val	Ser	Met
				85					90					95	
Asp	Asn	Tyr	Thr	Leu	Asp	Leu	Trp	Ala	Gly	Gln	Gln	Leu	Leu	Trp	Lys
			100					105					110		
Gly	Ser	Phe	Lys	Pro	Ser	Glu	His	Val	Lys	Pro	Arg	Ala	Pro	Gly	Asn
		115					120					125			
Leu	Thr	Val	His	Thr	Asn	Val	Ser	Asp	Thr	Val	Leu	Leu	Thr	Trp	Ser
	130					135					140				
Asn	Pro	Tyr	Pro	Pro	Asp	Asn	Tyr	Leu	Tyr	Asn	Asp	Leu	Thr	Tyr	Ala
145					150					155					160
Val	Asn	Ile	Trp	Ser	Glu	Asn	Asp	Pro	Ala	Tyr	Ser	Arg	Ile	His	Asn
				165					170					175	
Val	Thr	Tyr	Leu	Lys	Pro	Thr	Leu	Arg	Ile	Pro	Ala	Ser	Thr	Leu	Lys
			180					185					190		
Ser	Gly	Ile	Ser	Tyr	Arg	Ala	Arg	Val	Arg	Ala	Trp	Ala	Gln	His	Tyr
	195						200					205			
Asn	Thr	Thr	Trp	Ser	Glu	Trp	Ser	Pro	Ser	Thr	Lys	Trp	Tyr	Asn	Ser
	210					215					220				
Tyr	Arg	Glu	Pro	Phe	Glu	Gln									
225					230										