(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) **1-0023397**

(51)[7] **C07K 16/28**; A61P 3/04; C07K 19/00; C07K 16/18; A61K 39/395; C07K 14/71

(13) **B**

(21) 1-2012-01742
(22) 03/12/2010
(86) PCT/US2010/058984 03/12/2010
(87) WO2011/071783 16/06/2011
(30) 61/267,321 07/12/2009 US; 61/381,846 10/09/2010 US
(45) 27/04/2020 385
(43) 25/04/2013 301A
(73) AMGEN INC. (US)
One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, CA 91320-1799, United States of America
(72) HU, Shaw-Fen, Sylvia (US); FOLTZ, Ian (CA); KING, Chadwick Terence (CA); LI, Yang (US); ARORA, Taruna (US)
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) KHÁNG THỂ LIÊN KẾT VỚI PHỨC HỢP CHỨA BETA-KLOTHO VÀ THỤ THỂ YẾU TỐ TĂNG TRƯỞNG NGUYÊN BÀO SỢI (FGFR1C), VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA KHÁNG THỂ NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến kháng thể được phân lập hoặc mảnh của chúng có khả năng liên kết với phức hợp chứa β-Klotho và FGFRlc và gây ra sự truyền tín hiệu được điều tiết bởi FGF21. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa kháng thể này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến phân tử axit nucleic mã hóa cho protein liên kết kháng nguyên mà liên kết với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4. Sáng chế cũng đề cập đến protein liên kết kháng nguyên mà liên kết với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4, bao gồm protein liên kết kháng nguyên mà gây ra sự truyền tín hiệu giống FGF21, cũng như dược phẩm chứa protein liên kết kháng nguyên mà liên kết với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4, bao gồm protein liên kết kháng nguyên mà gây ra sự truyền tín hiệu giống FGF21, và phương pháp điều trị rối loạn chuyển hóa bằng cách sử dụng axit nucleic, polypeptit hoặc dược phẩm này. Phương pháp chẩn đoán bằng cách sử dụng protein liên kết kháng nguyên này cũng được đề cập đến.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi 21 (FGF21) là polypeptit được tiết ra thuộc phân họ các yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (FGF), bao gồm FGF19, FGF21 và FGF23 (Itoh et al., (2004) Trend Genet. 20:563-69). FGF21 là FGF không điển hình ở chỗ nó không phụ thuộc heparin và đóng vai trò làm hormon trong quá trình điều hòa sự chuyển hóa glucoza, lipit và năng lượng.

Yếu tố này được biểu hiện ở mức độ cao ở gan và tuyến tụy, và là thành viên duy nhất của họ FGF được biểu hiện chủ yếu ở gan. Chuột nhắt chuyển gen biểu hiện quá mức FGF21 thể hiện các kiểu hình chuyển hóa có tốc độ tăng trưởng chậm, mức triglyxerit và glucoza huyết tương thấp, và không có bệnh đái tháo đường typ 2 liên quan đến tuổi, chứng tăng sản tiểu đảo và bệnh béo phì. Việc sử dụng dược lý protein FGF21 tái tổ hợp ở các mô hình động vật gặm nhấm và động vật linh trưởng tạo ra mức glucoza huyết tương bình thường, mức triglyxerit và cholesterol giảm, và khả năng dung nạp glucoza và độ nhạy insulin được cải thiện. Ngoài ra, FGF21 làm giảm

thể trọng và mỡ trong cơ thể bằng cách làm tăng sự tiêu thụ năng lượng, hoạt động thể chất và tốc độ chuyển hóa. Nghiên cứu thí nghiệm cung cấp minh chứng cho việc sử dụng dược lý FGF21 để điều trị bệnh đái tháo đường typ 2, bệnh béo phì, rối loạn mỡ máu, và các rối loạn hoặc tình trạng bệnh về chuyển hóa khác ở người.

FGF21 là hormon nội tiết có nguồn gốc từ gan, kích thích sự hấp thu glucoza ở tế bào tạo mỡ và tính nội cân bằng lipit thông qua việc hoạt hóa thụ thể của nó. Đáng quan tâm là, ngoài thụ thể FGF chính, thụ thể FGF21 còn chứa thêm β-Klotho gắn màng làm đồng yếu tố thiết yếu. Việc hoạt hóa thụ thể FGF21 tạo ra nhiều tác dụng đối với nhiều thông số chuyển hóa khác nhau.

Ở động vật có vú, các FGF điều tiết hoạt động của chúng thông qua tập hợp gồm bốn thụ thể FGF, FGFR1-4, mà lần lượt được biểu hiện ở nhiều biến thể ghép, ví dụ FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4. Mỗi thụ thể FGF chứa một miền tyrosin kinaza nội bào mà được hoạt hóa khi liên kết phối tử, tạo ra các quá trình truyền tín hiệu xuôi dòng có liên quan đến MAPK (Erk1/2), RAF1, AKT1 và STAT. (Kharitonenkov et al., (2008) BioDrugs 22:37-44). Một số báo cáo gợi ý rằng biến thể ghép gen chỉ thị "c" của FGFR1-3 thể hiện ái lực đặc hiệu đối với β-Klotho và có thể đóng vai trò làm thụ thể nội sinh cho FGF21 (Kurosu et al., (2007) J. Biol. Chem. 282:26687-26695); Ogawa et al., (2007) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 104:7432-7437); Kharitonenkov et al., (2008) J. Cell Physiol. 215:1-7). Ở gan, là nơi biểu hiện dồi dào cả β-Klotho và FGFR4, FGF21 không gây ra sự phosphoryl hóa của MAPK cho dù có liên kết mạnh của FGF21 với phức hợp β-Klotho-FGFR4. Ở các tế bào 3T3-L1 và mô mỡ trắng, FGFR1 là thụ thể dồi dào nhất cho đến nay, và do đó rất có thể là thụ thể chức năng chính của FGF21 ở mô này là phức hợp β-Klotho/FGFR1c.

Sáng chế đề xuất protein liên kết kháng nguyên của người (hoặc được làm giống như của người), như kháng thể đơn dòng, mà gây ra sự truyền tín hiệu giống FGF21, ví dụ, kháng thể chủ vận mà bắt chước chức năng của FGF21. Kháng thể như vậy là phân tử có độ đặc hiệu và hoạt tính giống FGF21 nhưng có thêm các đặc tính trị liệu mong muốn điển hình cho một kháng thể như độ ổn định protein, không có tính gây miễn dịch, dễ sản xuất và thời gian bán hủy dài *in vivo*.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất protein liên kết kháng nguyên được phân lập mà gây ra sự

truyền tín hiệu được điều tiết bởi FGF21.

Sáng chế còn đề xuất protein liên kết kháng nguyên được phân lập mà liên kết đặc hiệu với ít nhất một trong số: (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; và (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4, trong đó protein liên kết kháng nguyên này gây ra sự truyền tín hiệu được điều tiết bởi FGF21.

Theo một phương án, protein liên kết kháng nguyên nêu trong bản mô tả này chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm: (a) CDR3 chuỗi nhẹ chứa trình tự được chọn từ nhóm bao gồm: (i) trình tự CDR3 chuỗi nhẹ khác bởi không nhiều hơn tổng là ba đột biến bổ sung, đột biến thế và/hoặc đột biến khuyết axit amin so với trình tự CDR3 được chọn từ nhóm bao gồm các trình tự CDR3 chuỗi nhẹ là L1-L18, các trình tự nêu trong SEQ ID NO: 180-194; (ii) QVWDX$_1$X$_2$SDHVV (SEQ ID NO: 276); (iii) QQX3GX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$T (SEQ ID NO: 283); (iv) LQHNSYPLT (SEQ ID NO: 267); (v) MQSLQTPFT (SEQ ID NO: 268); (vi) QQYNNWPPT (SEQ ID NO: 269); (vii) MQSIQLPRT (SEQ ID NO: 270); (viii) QQANDFPIT (SEQ ID NO: 271); (ix) MQALQTPCS (SEQ ID NO: 272); (b) trình tự CDR3 chuỗi nặng chứa trình tự được chọn từ nhóm bao gồm: (i) trình tự CDR3 chuỗi nặng khác bởi không nhiều hơn tổng là bốn đột biến bổ sung, đột biến thế và/hoặc đột biến khuyết axit amin so với trình tự CDR3 được chọn từ nhóm bao gồm các trình tự CDR3 chuỗi nặng là H1-H18, các trình tự nêu trong SEQ ID NO: 145-157; (ii) X$_{34}$X$_{16}$X$_{17}$X$_{18}$GX$_{19}$YYYX$_{20}$GMDV (SEQ ID NO: 322); (iii) SLIVVX$_{21}$VY X$_{22}$LDX$_{23}$ (SEQ ID NO: 326); (iv) IVVVPAAIQSYYYYYGMGV (SEQ ID NO: 311); (v) DPDGDYYYYGMDV (SEQ ID NO: 312); (vi) TYSSGWYVWDYYGMDV (SEQ ID NO: 313); (vii) DRVLSYYAMAV (SEQ ID NO: 314); (viii) VRIAGDYY YYYGMDV (SEQ ID NO: 315); (ix) ENIVVIPAAIFAGWFDP (SEQ ID NO: 316); và (x) DRAAAGLHYYYGMDV (SEQ ID NO: 317); hoặc (c) trình tự CDR3 chuỗi nhẹ thuộc (a) và trình tự CDR3 chuỗi nặng thuộc (b); trong đó, X$_1$ là G, S hoặc N; X$_2$ là N, S hoặc T; X$_3$ là C, Y hoặc S; X$_4$ là G hoặc S; X$_5$ là A hoặc S; X$_6$ là P hoặc F; X$_7$ là L hoặc không có mặt; X$_{34}$ là I, V hoặc S; X$_{16}$ là L hoặc V; X$_{17}$ là L, T hoặc V; X$_{18}$ là L, V, G hoặc T; X$_{19}$ là A, G hoặc không có mặt; X$_{20}$ là Y, C hoặc D; X$_{21}$ là I hoặc M; X$_{22}$ là A hoặc V; và X$_{23}$ là H hoặc Y; và trong đó protein liên kết kháng nguyên này liên kết đặc hiệu với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii)

phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4.

Theo phương án khác, protein liên kết kháng nguyên nêu trong bản mô tả này chứa: (a) trình tự CDR1 chuỗi nhẹ được chọn từ nhóm bao gồm: (i) CDR1 chuỗi nhẹ khác bởi không nhiều hơn ba đột biến bổ sung, đột biến thế và/hoặc đột biến khuyết axit amin so với trình tự CDR1 là L1-L18, các trình tự nêu trong SEQ ID NO: 158-170; (ii) RASQ X_9 $X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}$LA (SEQ ID NO: 304); (iii) GGNNIGSX_{15}SVH (SEQ ID NO: 307); (iv) RSSQSLL$X_{29}X_{30}$NG$X_{31}X_{32}X_{33}$LD (SEQ ID NO: 310); (v) RASQSVNSNLA (SEQ ID NO: 295); (vi) RASQDIRYDLG (SEQ ID NO: 296); (vii) RASQGISIWLA (SEQ ID NO: 297); và (viii) KSSQSLLQSDGKTYLY (SEQ ID NO: 298); (b) trình tự CDR2 chuỗi nhẹ được chọn từ nhóm bao gồm: (i) CDR2 chuỗi nhẹ khác bởi không nhiều hơn hai đột biến bổ sung, đột biến thế và/hoặc đột biến khuyết axit amin so với trình tự CDR2 là L1-L18, các trình tự nêu trong SEQ ID NO: 171-179; (ii) LGSX_{27}RAS (SEQ ID NO: 290); (iii) GX_8SX_{28}RAT (SEQ ID NO: 294); (iv) AASSLQS (SEQ ID NO: 284); (v) GVSTRAT (SEQ ID NO: 285); (vi) DDSDRPS (SEQ ID NO: 286); (vii) EVSNRFS (SEQ ID NO: 287); (c) trình tự CDR1 chuỗi nặng được chọn từ nhóm bao gồm: (i) CDR1 chuỗi nặng khác bởi không nhiều hơn hai đột biến bổ sung, đột biến thế và/hoặc đột biến khuyết axit amin so với trình tự CDR1 là H1-H18, các trình tự nêu trong SEQ ID NO: 121-131; và (ii) NARMGVX_{39} (SEQ ID NO: 352); (iii) X_{40}YGIH (SEQ ID NO: 355); (iv) DLSMH (SEQ ID NO: 345); (v) DAWMS (SEQ ID NO: 346); (vi) TYAMS (SEQ ID NO: 347); (vii) SYFWS (SEQ ID NO: 348); (viii) SYYWS (SEQ ID NO: 131); (ix) SGGYNWS (SEQ ID NO: 349); (d) CDR2 chuỗi nặng được chọn từ nhóm bao gồm: (i) trình tự chuỗi nặng khác bởi không nhiều hơn ba đột biến bổ sung, đột biến thế và/hoặc đột biến khuyết axit amin so với trình tự CDR2 là H1-H18, các trình tự nêu trong SEQ ID NO: 132-144; (ii) HIFSNDEKSYSTSLKX$_{24}$ (SEQ ID NO: 333); (iii) X_{25}ISGSGVSTX$_{26}$YADSVKG (SEQ ID NO: 338); (iv) VIWYDGSX$_{35}$KYYX$_{36}$DSVKG (SEQ ID NO: 341); (v) X_{37}IYX$_{38}$SGSTX$_{41}$YNPSLKS (SEQ ID NO: 344); (vi) GFDPEDGETIYAQKFQG (SEQ ID NO: 327); (vii) RIKSKTDGGTTDYAAPVKG (SEQ ID NO: 328); (viii) RIYTSGSTNYNPSLKS (SEQ ID NO: 329); (ix) RIKSKDGGTTDYAAPVKG (SEQ ID NO: 330); (x) RIKSKX$_{42}$DGGTTDYAAPVKG (SEQ ID NO: 483); trong đó X_9 là N hoặc S; X_{10} là V hoặc F; X_{11} là D hoặc S; X_{12} là G hoặc S; X_{13} là S, N hoặc T; X_{14} là S hoặc Y; X_{15} là E hoặc Q; X_{29} là Y hoặc H; X_{30} là Y hoặc S; X_{31} là F hoặc Y; X_{32} là T

hoặc N; X_{33} là Y hoặc F; X_{27} là N hoặc D; X_8 là A hoặc T; X_{28} là S hoặc F; X_{39} là S hoặc N; X_{24} là S hoặc N; X_{25} là G hoặc A; X_{26} là H, Y hoặc N; X_{35} là D hoặc I; X_{36} là A hoặc G; X_{37} là N hoặc R; X_{38} là Y hoặc T; X_{41} là Y hoặc N; X_{42} là T hoặc không có mặt; (e) CDR1 chuỗi nhẹ thuộc (a) và CDR2 chuỗi nhẹ thuộc (b); (f) CDR1 chuỗi nhẹ thuộc (a) và CDR1 chuỗi nặng thuộc (c); (g) CDR1 chuỗi nhẹ thuộc (a) và CDR2 chuỗi nặng thuộc (d); (h) CDR1 chuỗi nhẹ (b) và CDR1 chuỗi nặng thuộc (c); (i) CDR1 chuỗi nặng thuộc (c) và CDR2 chuỗi nặng thuộc (d); (j) CDR2 chuỗi nhẹ thuộc (b) và CDR2 chuỗi nặng thuộc (d); (k) CDR1 chuỗi nhẹ thuộc (a), CDR2 chuỗi nhẹ thuộc (b) và CDR1 chuỗi nặng thuộc (c); (l) CDR2 chuỗi nhẹ thuộc (b), CDR1 nặng thuộc (c) và CDR2 chuỗi nặng thuộc (d); (m) CDR1 chuỗi nhẹ thuộc (a), CDR1 chuỗi nặng thuộc (c) và CDR2 chuỗi nặng thuộc (d); hoặc (n) CDR1 chuỗi nhẹ thuộc (a), CDR2 chuỗi nhẹ thuộc (b), CDR2 chuỗi nặng thuộc (c) và CDR2 chuỗi nặng thuộc (d), trong đó protein liên kết kháng nguyên này liên kết đặc hiệu với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4.

Theo phương án khác nữa, protein liên kết kháng nguyên nêu trong bản mô tả này chứa: (a) miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa; (i) trình tự CDR1 chuỗi nhẹ được chọn từ các trình tự nêu trong SEQ ID NO: 158-170; (ii) trình tự CDR2 chuỗi nhẹ được chọn từ các trình tự nêu trong SEQ ID NO: 171-179; (iii) trình tự CDR3 chuỗi nhẹ được chọn từ các trình tự nêu trong SEQ ID NO: 180-194; và (b) miền biến đổi chuỗi nặng chứa: (i) trình tự CDR1 chuỗi nặng được chọn từ các trình tự nêu trong SEQ ID NO: 121-131; (ii) trình tự CDR2 chuỗi nặng được chọn từ các trình tự nêu trong SEQ ID NO: 132-144; và (iii) trình tự CDR3 chuỗi nặng được chọn từ các trình tự nêu trong SEQ ID NO: 145-157; hoặc (c) miền biến đổi chuỗi nhẹ thuộc (a) và miền biến đổi chuỗi nặng thuộc (b), trong đó protein liên kết kháng nguyên này liên kết đặc hiệu với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4.

Theo phương án khác, protein liên kết kháng nguyên nêu trong bản mô tả này chứa: (a) trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ được chọn từ nhóm bao gồm: (i) các axit amin có trình tự giống ít nhất 80% so với trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ được chọn từ V_L1-V_L18, các trình tự nêu trong SEQ ID NO: 48-65; (ii) trình tự axit amin được mã hóa bởi trình tự polynucleotit mà giống ít nhất 80% so với trình tự polynucleotit

mã hóa cho trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ là V_L1-V_L18, các trình tự nêu trong SEQ ID NO: 48-65; (b) trình tự miền biến đổi chuỗi nặng được chọn từ nhóm bao gồm: (i) trình tự axit amin mà giống ít nhất 80% so với trình tự miền biến đổi chuỗi nặng là V_H1-V_H18 thuộc các trình tự nêu trong SEQ ID NO: 66-84; (ii) trình tự axit amin được mã hóa bởi trình tự polynucleotit mà giống ít nhất 80% so với trình tự polynucleotit mã hóa cho trình tự miền biến đổi chuỗi nặng là V_H1-V_H18, các trình tự nêu trong SEQ ID NO: 66-84; hoặc (c) miền biến đổi chuỗi nhẹ thuộc (a) và miền biến đổi chuỗi nặng thuộc (b); trong đó protein liên kết kháng nguyên này liên kết đặc hiệu với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4. Theo các phương án cụ thể, protein liên kết kháng nguyên nêu trong bản mô tả này chứa: (a) trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ được chọn từ nhóm bao gồm: V_L1-V_L18 thuộc các trình tự nêu trong SEQ ID NO: 48-65; (b) trình tự miền biến đổi chuỗi nặng được chọn từ nhóm bao gồm: V_H1-V_H18 thuộc các trình tự nêu trong SEQ ID NO: 66-84; hoặc (c) miền biến đổi chuỗi nhẹ thuộc (a) và miền biến đổi chuỗi nặng thuộc (b), trong đó protein liên kết kháng nguyên này liên kết đặc hiệu với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4. Theo các phương án cụ thể khác, miền biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng của protein liên kết kháng nguyên nêu trong bản mô tả này được chọn từ nhóm các tổ hợp bao gồm: V_L1V_H1, V_L2V_H2, V_L3V_H3, V_L3V_H4, V_L4V_H5, V_L5V_H6, V_L6V_H7, V_L7V_H8, V_L8V_H8, V_L9V_H9, V_L9V_H10, V_L10V_H11, V_L11V_H11, V_L12V_H12, V_L13V_H13, V_L14V_H14, V_L15V_H15, V_L16V_H16, V_L17V_H17 và V_L18V_H18, trong đó protein liên kết kháng nguyên này liên kết đặc hiệu với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4. Theo các phương án khác nữa, protein liên kết kháng nguyên nêu trong bản mô tả này còn chứa thêm: (a) trình tự cố định chuỗi nhẹ nêu trong SEQ ID NO: 10; (b) trình tự cố định chuỗi nhẹ nêu trong SEQ ID NO: 11; (c) trình tự cố định chuỗi nặng nêu trong SEQ ID NO: 9; hoặc (d) trình tự cố định chuỗi nhẹ nêu trong SEQ ID NO: 10 hoặc SEQ ID NO: 11 và trình tự cố định chuỗi nặng nêu trong SEQ ID NO: 9.

Protein liên kết kháng nguyên nêu trong bản mô tả này có thể có nhiều dạng và có thể là, ví dụ, kháng thể của người, kháng thể được làm giống như của người, kháng

thể khảm, kháng thể đơn dòng, kháng thể đa dòng, kháng thể tái tổ hợp, mảnh kháng thể liên kết kháng nguyên, kháng thể chuỗi đơn, đoạn Fv chuỗi đơn dạng dime (diabody), đoạn Fv chuỗi đơn dạng trime (triabody), đoạn Fv chuỗi đơn dạng tetrame (tetrabody), mảnh Fab, mảnh $F(fab')_2$, kháng thể miền, kháng thể IgD, kháng thể IgE, kháng thể IgM, kháng thể IgG1, kháng thể IgG2, kháng thể IgG3, kháng thể IgG4 hoặc kháng thể IgG4 có ít nhất một đột biến ở vùng bản lề.

Theo phương án khác, protein liên kết kháng nguyên nêu trong bản mô tả này, khi được liên kết với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4: (a) liên kết với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4, với Kd về cơ bản là giống như kháng thể tham chiếu; (b) gây ra sự truyền tín hiệu giống FGF21 là 10% hoặc lớn hơn so với sự truyền tín hiệu gây ra bởi chuẩn FGF21 kiểu dại chứa dạng trưởng thành nêu trong SEQ ID NO: 2 như được đo trong thử nghiệm yếu tố chỉ thị ELK-luxiferaza; (c) thể hiện EC50 của sự truyền tín hiệu giống FGF21 là 10 nM hoặc nhỏ hơn trong thử nghiệm được chọn từ nhóm bao gồm: (i) thử nghiệm dựa trên tế bào tái tổ hợp *in vitro* được điều tiết bởi FGFR1c/β-Klotho; và (ii) thử nghiệm chức năng tế bào tạo mỡ của người *in vitro*; (d) thể hiện EC50 của hoạt tính chủ vận trên FGFR1c là nhỏ hơn 10 nM trong điều kiện có mặt của β-Klotho trong thử nghiệm yếu tố chỉ thị được điều tiết bởi thụ thể FGFR1c tái tổ hợp *in vitro*; và (e) thể hiện EC50 của hoạt tính chủ vận trên FGFR1c là lớn hơn 1 μM trong điều kiện không có mặt của β-Klotho trong thử nghiệm yếu tố chỉ thị được điều tiết bởi thụ thể FGFR1c tái tổ hợp *in vitro*; hoặc (f) cạnh tranh với kháng thể tham chiếu để liên kết với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4, trong đó kháng thể tham chiếu chứa tổ hợp của các trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ và chuỗi nặng được chọn từ nhóm bao gồm V_L1V_H1, V_L2V_H2, V_L3V_H3, V_L3V_H4, V_L4V_H5, V_L5V_H6, V_L6V_H7, V_L7V_H8, V_L8V_H8, V_L9V_H9, V_L9V_H10, V_L10V_H11, V_L11V_H11, V_L12V_H12, V_L13V_H13, V_L14V_H14, V_L15V_H15, V_L16V_H16, V_L17V_H17 và V_L18V_H18. Theo các phương án khác, protein liên kết kháng nguyên nêu trong bản mô tả này có thể, khi được liên kết với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4: (a)

làm giảm glucoza huyết ở mô hình động vật; (b) làm giảm mức lipit huyết thanh ở mô hình động vật; (c) làm giảm mức insulin ở mô hình động vật; hoặc (d) hai hoặc nhiều trong số (a) và (b) và (c).

Theo các phương án cụ thể, protein liên kết kháng nguyên nêu trong bản mô tả này chứa: (a) chuỗi nặng chứa một trong số các trình tự nêu trong SEQ ID NO: 31, 32, 390-401, 404-405; (b) chuỗi nhẹ chứa một trong số SEQ ID NO: 13, 14, 385-389, 402-403; hoặc (c) tổ hợp chứa chuỗi nặng thuộc (a) và chuỗi nhẹ thuộc (b).

Sáng chế còn đề xuất protein liên kết kháng nguyên có khả năng liên kết với β-Klotho kiểu dại của người (trình tự nêu trong SEQ ID NO: 7), nhưng không liên kết với thể khảm của β-Klotho trong đó thể khảm của β-Klotho này chứa khung β-Klotho của người trong đó trình tự β-Klotho của chuột thay thế các gốc kiểu dại của người tại ít nhất một trong số (a) các vị trí 1-80; (b) các vị trí 303-522; (c) các vị trí 852-1044; và (d) tổ hợp của chúng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất protein liên kết kháng nguyên có khả năng liên kết với β-Klotho kiểu dại của người (trình tự nêu trong SEQ ID NO: 7) tại ít nhất một trong số (a) các vị trí 1-80; (b) các vị trí 303-522; (c) các vị trí 852-1044; và (d) tổ hợp của chúng.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất protein liên kết kháng nguyên có khả năng cạnh tranh với protein liên kết kháng nguyên theo điểm 8 hoặc điểm 13 để liên kết với các gốc β-Klotho kiểu dại của người tại ít nhất một trong số (a) các vị trí 1-80; (b) các vị trí 303-522; (c) các vị trí 852-1044; và (d) tổ hợp của chúng.

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm chứa một hoặc nhiều protein liên kết kháng nguyên được đề xuất trong bản mô tả này, ở dạng hỗn hợp với chất mang dược dụng của chúng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế còn đề xuất phân tử axit nucleic được phân lập mà mã hóa cho protein liên kết kháng nguyên nêu trong bản mô tả này. Trong một số trường hợp, phân tử axit nucleic được phân lập này được liên kết theo cách có điều khiển với trình tự điều khiển. Theo các phương án, axit nucleic này chứa trình tự polynucleotit mã hóa cho miền biến đổi chuỗi nhẹ, miền biến đổi chuỗi nặng, hoặc cả hai, của protein liên kết kháng nguyên được đề xuất trong bản mô tả này. Theo các phương án cụ thể, axit nucleic này chứa (a) V_L1-V_L18 (các trình tự nêu trong SEQ ID

NO: 48-65); (b) V_H1-V_H18 (các trình tự nêu trong SEQ ID NO: 66-84); hoặc (c) một hoặc nhiều trình tự thuộc (a) và một hoặc nhiều trình tự thuộc (b).

Theo khía cạnh khác, sáng chế còn đề xuất vectơ biểu hiện và tế bào chủ được biến nạp hoặc được chuyển nhiễm với vectơ biểu hiện chứa phân tử axit nucleic được phân lập nêu trên, trong đó phân tử axit nucleic được phân lập này mã hóa cho protein liên kết kháng nguyên nêu trong bản mô tả này.

Theo khía cạnh khác, sáng chế còn đề xuất phương pháp tạo ra protein liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu hoặc chọn lọc với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4, và bao gồm bước tạo ra protein liên kết kháng nguyên từ tế bào chủ tiết protein liên kết kháng nguyên này.

Các phương án khác đề xuất phương pháp ngăn ngừa hoặc điều trị tình trạng bệnh ở đối tượng cần điều trị, bao gồm việc sử dụng lượng có tác dụng trị liệu của dược phẩm được đề xuất trong bản mô tả này cho đối tượng, trong đó tình trạng bệnh này có thể điều trị được bằng cách làm giảm glucoza huyết, mức lipit huyết thanh hoặc mức insulin. Theo các phương án, tình trạng bệnh là bệnh đái tháo đường typ 2, bệnh béo phì, rối loạn mỡ máu, NASH, bệnh tim mạch hoặc hội chứng chuyển hóa.

Các khía cạnh này và các khía cạnh khác được mô tả chi tiết hơn trong bản mô tả này. Mỗi khía cạnh trong số các khía cạnh được đề xuất có thể bao gồm các phương án khác nhau được đề xuất trong bản mô tả này. Do đó, có thể dự đoán được rằng mỗi phương án trong số các phương án bao gồm một dấu hiệu hoặc tổ hợp các dấu hiệu có thể được bao hàm trong mỗi khía cạnh được mô tả, và tất cả các tổ hợp như vậy của các khía cạnh và các phương án nêu trên đều được xem xét một cách rõ ràng. Các dấu hiệu, mục đích và các ưu điểm khác của protein liên kết kháng nguyên nêu trong bản mô tả này và các phương pháp và hợp phần liên quan đều có thể thấy rõ trong phần mô tả chi tiết sáng chế nêu dưới đây.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1A-1B là sự sắp hàng thể hiện độ tương đồng trình tự giữa FGFR1c của người (số hiệu lưu trữ Ngân hàng gen P11362; SEQ ID NO: 356) và FGFR1c của chuột (số hiệu lưu trữ Ngân hàng gen NP_034336; SEQ ID NO: 357); các dấu hiệu khác nhau được nêu bật, bao gồm peptit tín hiệu, trình tự xuyên màng, vùng liên kết

heparin, và trình tự liên ứng (SEQ ID NO: 358) được thể hiện.

Fig.2A-2C là sự sắp hàng thể hiện độ tương đồng trình tự giữa β-Klotho của người (số hiệu lưu trữ Ngân hàng gen NP_783864; SEQ ID NO: 359) và β-Klotho của chuột (số hiệu lưu trữ Ngân hàng gen NP_112457; SEQ ID NO: 360); các dấu hiệu khác nhau được nêu bật, bao gồm trình tự xuyên màng và hai miền glycosyl hydrolaza, và trình tự liên ứng (SEQ ID NO: 361) được thể hiện.

Fig.3 là profin phân tích tế bào theo dòng chảy của các tế bào được nhuộm bằng FGF21-Alexa 647 mà được sử dụng làm chất gây miễn dịch để tạo ra protein liên kết kháng nguyên; hình vẽ này thể hiện mức biểu hiện của FGF21R (phức hợp chứa FGFR1c và β-Klotho) và sự liên kết với FGF21.

Fig.4 là trình tự (SEQ ID NO: 362) thể hiện protein dung hợp Fc được sử dụng làm chất gây miễn dịch để tạo ra protein liên kết kháng nguyên; chất gây miễn dịch này chứa miền ngoại bào (ECD) của FGFR1c của người được dung hợp với IgG1 Fc thông qua trình tự liên kết Gly_5 (SEQ ID NO: 379); thành phần FGFR1c được viết bằng chữ hoa, trình tự liên kết được viết bằng chữ nghiêng và gạch dưới và Fc được viết bằng chữ thường.

Fig.5 là trình tự (SEQ ID NO: 363) thể hiện protein dung hợp Fc được sử dụng làm chất gây miễn dịch để tạo ra protein liên kết kháng nguyên; chất gây miễn dịch này chứa miền ngoại bào (ECD) của β-Klotho của người được dung hợp với IgG1 Fc thông qua trình tự liên kết Gly_5 (SEQ ID NO: 379); thành phần β-Klotho được viết bằng chữ hoa, trình tự liên kết được viết bằng chữ nghiêng và gạch dưới và Fc được viết bằng chữ thường.

Fig.6 là gel SDS PAGE thể hiện mức độ tinh khiết thu được từ các chế phẩm của phức hợp thụ thể FGF21 tan được chứa FGFR1c ECD-Fc và β-Klotho ECD-Fc, mà được sử dụng làm chất gây miễn dịch để tạo ra protein liên kết kháng nguyên.

Fig.7 là dãy đồ thị được tạo ra từ thử nghiệm yếu tố chỉ thị ELK-luxiferaza nêu trong bản mô tả này được thực hiện trên dòng CHO tái tổ hợp 2E10, chứng minh khả năng của một số protein liên kết kháng nguyên trong việc gây ra sự truyền tín hiệu giống FGF21 ở tế bào CHO tái tổ hợp biểu hiện phức hợp thụ thể FGF21 chứa FGFR1c và β-Klotho.

Fig.8 là dãy đồ thị được tạo ra từ thử nghiệm phosphoryl hóa ERK1/2 nêu trong bản mô tả này, chứng minh khả năng của một số protein liên kết kháng nguyên trong việc gây ra sự truyền tín hiệu giống FGF21 ở tế bào L6 của chuột Rattus. Trục X là nồng độ của protein liên kết kháng nguyên và trục Y là tỷ lệ phần trăm của ERK1/2 đã được phosphoryl hóa so với tổng ERK1/2.

Fig.9 là dãy đồ thị được tạo ra từ thử nghiệm phosphoryl hóa ERK1/2 nêu trong bản mô tả này, chứng minh rằng sự truyền tín hiệu giống FGF21 được điều tiết bởi protein liên kết kháng nguyên ở tế bào L6 là đặc hiệu FGFR1c/β-Klotho.

Fig.10 là dãy đồ thị được tạo ra từ thử nghiệm phosphoryl hóa ERK nêu trong bản mô tả này, chứng minh rằng một số protein liên kết kháng nguyên có khả năng gây ra sự truyền tín hiệu giống FGF21 ở các tế bào tạo mỡ của người.

Fig.11A là dãy đồ thị cảm biến liên kết (đơn vị đáp ứng theo thời gian) chứng minh rằng một số protein liên kết kháng nguyên mà gây ra sự truyền tín hiệu được điều tiết bởi FGF21 liên kết với β-Klotho của người tại hai vị trí liên kết khác nhau nhưng chồng lặp một phần được biểu thị bởi 24H11 (nhóm A) và 17D8 (nhóm B), trong khi các protein liên kết kháng nguyên mà không gây ra sự truyền tín hiệu được điều tiết bởi FGF21 (2G10, 1A2) không liên kết với các vị trí này.

Fig.11B là dãy đồ thị cảm biến liên kết (đơn vị đáp ứng theo thời gian) chứng minh cho vị trí liên kết thứ ba trên β-Klotho của người mà được nhận diện cho protein liên kết kháng nguyên Nhóm C được biểu thị bởi 39F7.

Fig.12 là dãy đồ thị cảm biến liên kết (đơn vị đáp ứng theo thời gian) chứng minh rằng một số protein liên kết kháng nguyên (12E4, 24H11, 17C3, 18B11) mà gây ra sự truyền tín hiệu được điều tiết bởi FGF21 cản trở liên kết của β-Klotho với FGF21, trong khi các protein liên kết kháng nguyên khác (21H2, 17D8, 18G1) không cản trở.

Fig.13 là sự sắp hàng các vùng biến đổi của một số protein liên kết kháng nguyên được tạo ra; khung và các vùng CDR được nhận diện. Fig.13 bộc lộ các SEQ ID NO: 364, 59, 365, 60, 366, 61, 367, 62, 368, 57, 369, 55, 51-52, 56, 56, 53-54, 63-65, 370, 58, 371, 50, 50, 49, 48, 372, 78, 373, 66-69, 79, 374, 76, 81, 375, 70, 73, 73, 71-72, 376, 83, 82, 84, 377, 80, 378, 75 và 74, một cách tương ứng, theo thứ tự xuất hiện.

Fig.14 là biểu đồ mô tả thiết kế thí nghiệm cho nghiên cứu trong 68 ngày được thực hiện ở các con khỉ cynomolgus béo phì.

Fig.15 là đồ thị thể hiện tác dụng của môi trường dẫn thuốc và 16H7 đối với sự hấp thu thực phẩm bữa sáng của các con khỉ cynomolgus béo phì được thử nghiệm.

Fig.16 là hai đồ thị thể hiện tác dụng của môi trường dẫn thuốc và 16H7 đối với sự hấp thu hoa quả và sự hấp thu thực phẩm bữa chiều của các con khỉ cynomolgus béo phì được thử nghiệm.

Fig.17 là đồ thị thể hiện tác dụng của môi trường dẫn thuốc và 16H7 đối với thể trọng của các con khỉ cynomolgus béo phì được thử nghiệm.

Fig.18 là đồ thị thể hiện tác dụng của môi trường dẫn thuốc và 16H7 đối với chỉ số khối cơ thể (BMI) của các con khỉ cynomolgus béo phì được thử nghiệm.

Fig.19 là đồ thị thể hiện tác dụng của môi trường dẫn thuốc đối với chu vi vòng bụng (AC) của các con khỉ cynomolgus béo phì được thử nghiệm.

Fig.20 là đồ thị thể hiện tác dụng của môi trường dẫn thuốc và 16H7 đối với độ dày nếp gấp da (SFT) của các con khỉ cynomolgus béo phì được thử nghiệm.

Fig.21 là đồ thị thể hiện tác dụng của môi trường dẫn thuốc và 16H7 đối với mức glucoza trong các thử nghiệm về khả năng dung nạp glucoza của các con khỉ cynomolgus béo phì được thử nghiệm.

Fig.22 là đồ thị thể hiện tác dụng của môi trường dẫn thuốc và 16H7 đối với mức insulin huyết tương trong các thử nghiệm về khả năng dung nạp glucoza của các con khỉ cynomolgus béo phì được thử nghiệm.

Fig.23 là đồ thị thể hiện tác dụng của môi trường dẫn thuốc và 16H7 đối với mức glucoza huyết tương khi đói của các con khỉ cynomolgus béo phì được thử nghiệm.

Fig.24 là đồ thị thể hiện tác dụng của môi trường dẫn thuốc và 16H7 đối với mức insulin huyết tương khi đói của các con khỉ cynomolgus béo phì được thử nghiệm.

Fig.25 là đồ thị thể hiện tác dụng của môi trường dẫn thuốc và 16H7 đối với mức glucoza huyết tương khi no của các con khỉ cynomolgus béo phì được thử

nghiệm.

Fig.26 là đồ thị thể hiện tác dụng của môi trường dẫn thuốc và 16H7 đối với mức insulin huyết tương khi no của các con khỉ cynomolgus béo phì được thử nghiệm.

Fig.27 là đồ thị thể hiện tác dụng của môi trường dẫn thuốc và 16H7 đối với mức triglyxerit huyết tương khi đói của các con khỉ cynomolgus béo phì được thử nghiệm.

Fig.28 là đồ thị thể hiện tác dụng của môi trường dẫn thuốc và 16H7 đối với mức triglyxerit huyết tương khi no của các con khỉ cynomolgus béo phì được thử nghiệm.

Fig.29 là sơ đồ mô tả thể khảm β-Klotho của người-chuột nhắt được tạo cấu trúc và được sử dụng để nghiên cứu sự liên kết của protein liên kết kháng nguyên.

Fig.30 là sơ đồ mô tả thể khảm β-Klotho của người-chuột nhắt được tạo cấu trúc và còn bao gồm dữ liệu liên kết định tính của FGF21, 16H7, 37D3 và 39F7.

Fig.31A-C là dãy đồ thị mô tả dữ liệu liên kết của tám trong số các biến thể 16H7 và 22H5 được tạo cấu trúc, cũng như của 22H5 và 16H7.

Fig.32A-C là dãy đồ thị mô tả kết quả của các thử nghiệm ELISA được sử dụng để chứng minh rằng một số biến thể 22H5 và 16H7 có khả năng liên kết.

Fig.33 là biểu đồ cột so sánh các tốc độ tắt của một số biến thể 22H5 và 17H7 được tạo ra.

Fig.34 là hai đồ thị mô tả các đường cong liên kết của 39F11 khi được chuẩn độ bằng FGF21 và của FGF21 khi được chuẩn độ bằng 39F11; các đồ thị này chứng tỏ hiệu quả cộng gộp.

Fig.35 là hai đồ thị mô tả các đường cong liên kết của 16H7 khi được chuẩn độ bằng 39F11 và của 39F11 khi được chuẩn độ bằng 16H7; các đồ thị này chứng tỏ hiệu quả cộng gộp.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các đề mục được sử dụng trong bản mô tả này chỉ nhằm mục đích tạo cấu trúc cho bản mô tả và không được hiểu là làm giới hạn các đối tượng được mô tả.

Trừ khi có quy định khác trong bản mô tả này, các thuật ngữ khoa học và kỹ

thuật được sử dụng liên quan đến sáng chế này sẽ mang nghĩa như đã được hiểu phổ biến bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này. Ngoài ra, trừ khi có quy định khác theo ngữ cảnh, các thuật ngữ dạng số ít sẽ bao gồm cả dạng số nhiều và các thuật ngữ dạng số nhiều sẽ bao gồm cả dạng số ít.

Nhìn chung, các thuật ngữ được sử dụng liên quan đến, và các kỹ thuật về, nuôi cấy mô và tế bào, sinh học phân tử, miễn dịch học, vi sinh vật học, di truyền học và phép lai và hóa học protein và axit nucleic được nêu trong bản mô tả này là các thuật ngữ và kỹ thuật đã biết rõ và được sử dụng phổ biến trong tình trạng kỹ thuật. Nhìn chung, các phương pháp và kỹ thuật nêu trong đơn này được thực hiện theo các phương pháp thông thường đã biết rõ trong tình trạng kỹ thuật và như đã được mô tả trong các tài liệu tổng quát và chuyên sâu được trích dẫn và thảo luận trong bản mô tả này, trừ khi có quy định khác. Xem, ví dụ, ấn phẩm Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 3rd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (2001), Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing Associates (1992), và Harlow and Lane Antibodies: A Laboratory Manual Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1990). Các phản ứng enzym và các kỹ thuật tinh chế được thực hiện theo hướng dẫn kỹ thuật của nhà sản xuất, như thường được thực hiện trong tình trạng kỹ thuật hoặc như được nêu trong bản mô tả này. Thuật ngữ được sử dụng liên quan đến, và các quy trình trong phòng thí nghiệm và các kỹ thuật về, hóa phân tích, hóa hữu cơ tổng hợp và hóa y - dược được nêu trong bản mô tả này là các thuật ngữ, quy trình và kỹ thuật đã biết rõ và được sử dụng phổ biến trong tình trạng kỹ thuật. Các kỹ thuật tiêu chuẩn có thể được sử dụng để tổng hợp hóa học, phân tích hóa học, điều chế dược chất, bào chế và đưa thuốc vào cơ thể, và điều trị bệnh nhân.

Cần phải hiểu rằng phần mô tả này không bị giới hạn ở các phương pháp, quy trình và chất phản ứng cụ thể, v.v., được nêu trong bản mô tả này, và như vậy là có thể thay đổi. Thuật ngữ được sử dụng trong bản mô tả này chỉ nhằm mục đích mô tả các phương án cụ thể, và không nhằm mục đích giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ngoài các ví dụ thực hiện, hoặc khi có quy định khác, tất cả các con số thể hiện lượng thành phần hoặc điều kiện phản ứng được sử dụng trong bản mô tả này cần được hiểu là được bổ nghĩa bởi thuật ngữ "khoảng" trong tất cả các trường hợp. Thuật

ngữ "khoảng" khi được sử dụng liên quan đến tỷ lệ phần trăm có thể có nghĩa là ±5%, ví dụ, 1%, 2%, 3% hoặc 4%.

I. Định nghĩa

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "một" có nghĩa là "một hoặc nhiều", trừ khi có quy định cụ thể khác.

"Protein liên kết kháng nguyên" là protein chứa phần liên kết với kháng nguyên hoặc đích và, tùy ý, phần giàn giáo hoặc phần khung cho phép phần liên kết kháng nguyên tiếp nhận cấu dạng mà đẩy mạnh sự liên kết của protein liên kết kháng nguyên với kháng nguyên. Ví dụ về các protein liên kết kháng nguyên bao gồm kháng thể của người, kháng thể được làm giống như của người; kháng thể khảm; kháng thể tái tổ hợp; kháng thể chuỗi đơn; đoạn Fv chuỗi đơn dạng dime (diabody); đoạn Fv chuỗi đơn dạng trime (triabody); đoạn Fv chuỗi đơn dạng tetrame (tetrabody); mảnh Fab; mảnh $F(ab')_2$; kháng thể IgD; kháng thể IgE; kháng thể IgM; kháng thể IgG1; kháng thể IgG2; kháng thể IgG3 hoặc kháng thể IgG4, và mảnh của chúng. Protein liên kết kháng nguyên có thể chứa, ví dụ, giàn giáo protein thay thế hoặc giàn giáo nhân tạo với CDR được ghép hoặc dẫn xuất CDR. Các giàn giáo như vậy bao gồm, nhưng không giới hạn ở, giàn giáo có nguồn gốc từ kháng thể chứa các đột biến được đưa vào để, ví dụ, làm ổn định cấu trúc ba chiều của protein liên kết kháng nguyên cũng như toàn bộ các giàn giáo tổng hợp chứa, ví dụ, polyme tương thích sinh học. Xem, ví dụ, ấn phẩm Korndorfer et al., 2003, Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics, 53(1):121-129 (2003); Roque et al., Biotechnol. Prog. 20:639-654 (2004). Ngoài ra, thể bắt chước kháng thể peptit ("PAM") có thể được sử dụng, cũng như giàn giáo dựa trên thể bắt chước kháng thể sử dụng thành phần fibronectin làm giàn giáo.

Protein liên kết kháng nguyên có thể có, ví dụ, cấu trúc của globulin miễn dịch có trong tự nhiên. "Globulin miễn dịch" là phân tử dạng tetrame. Trong globulin miễn dịch có trong tự nhiên, mỗi tetrame gồm hai cặp chuỗi polypeptit giống nhau, mỗi cặp có một chuỗi "nhẹ" (khoảng 25 kDa) và một chuỗi "nặng" (khoảng 50-70 kDa). Phần đầu tận amino của mỗi chuỗi bao gồm vùng biến đổi gồm khoảng 100 đến 110 axit amin hoặc nhiều hơn, chịu trách nhiệm chủ yếu trong việc nhận biết kháng nguyên. Phần đầu tận carboxy của mỗi chuỗi xác định vùng cố định, chịu trách nhiệm chủ yếu

cho chức năng thực hiện. Các chuỗi nhẹ của người được phân loại thành các chuỗi nhẹ kappa và lambda. Các chuỗi nặng được phân loại thành mu, delta, gamma, alpha hoặc epsilon, và xác định isotyp của kháng thể là IgM, IgD, IgG, IgA và IgE, một cách tương ứng. Trong các chuỗi nhẹ và chuỗi nặng, các vùng biến đổi và vùng cố định được kết nối bởi vùng "J" gồm khoảng 12 axit amin hoặc nhiều hơn, trong đó chuỗi nặng còn bao gồm vùng "D" chứa thêm khoảng 10 axit amin nữa. Xem Fundamental Immunology Ch. 7 (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N.Y. (1989)). Các vùng biến đổi của mỗi cặp chuỗi nhẹ/chuỗi nặng tạo thành vị trí liên kết kháng thể sao cho globulin miễn dịch nguyên vẹn có hai vị trí liên kết.

Chuỗi globulin miễn dịch có trong tự nhiên thể hiện cùng một cấu trúc chung của các vùng khung (FR) tương đối bảo toàn được kết nối bởi ba vùng siêu biến, còn được gọi là vùng xác định bổ trợ hoặc CDR. Từ đầu tận N đến đầu tận C, cả chuỗi nhẹ và chuỗi nặng đều chứa các miền FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 và FR4. Việc gán các axit amin vào mỗi miền có thể được thực hiện theo các định nghĩa của Kabat và cộng sự trong ấn phẩm Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed., US Dept. of Health and Human Services, PHS, NIH, NIH Publication no 91-3242, 1991. Khi cần, CDR cũng có thể được định nghĩa lại theo hệ thống đặt tên thay thế, như hệ thống đặt tên của Chothia (xem Chothia & Lesk, 1987, J. Mol. Biol. 196:901-917; Chothia et al., 1989, Nature 342:878-883 hoặc Honegger & Pluckthun, 2001, J . Mol. Biol. 309:657-670).

Trong phần mô tả này, protein liên kết kháng nguyên được nói là "liên kết đặc hiệu" hoặc "liên kết chọn lọc" với kháng nguyên đích của nó khi hệ số phân ly (K_D) $\leq$ 10^{-8} M. Kháng thể liên kết đặc hiệu kháng nguyên với "ái lực cao" khi $K_D \leq 5 \times 10^{-9}$ M, và với "ái lực rất cao" khi $K_D \leq 5 \times 10^{-10}$ M. Theo một phương án, kháng thể liên kết với FGFR1c, β-Klotho, cả FGFR1c và β-Klotho, hoặc phức hợp chứa FGFR1c và β-Klotho, bao gồm FGFR1c của người, β-Klotho của người, hoặc cả FGFR1c của người và β-Klotho của người, với K_D nằm trong khoảng từ 10^{-7} M đến 10^{-12} M, và theo phương án khác nữa, kháng thể liên kết với $K_D \leq 5 \times 10^{-9}$.

"Kháng thể" chỉ globulin miễn dịch nguyên vẹn hoặc chỉ phần liên kết kháng nguyên của chúng mà cạnh tranh với kháng thể nguyên vẹn để liên kết đặc hiệu, trừ quy có quy định khác. Phần liên kết kháng nguyên có thể được tạo ra bằng các kỹ thuật ADN tái tổ hợp hoặc bằng cách phân cắt kháng thể nguyên vẹn bằng phương

pháp hóa học hoặc enzym. Phần liên kết kháng nguyên bao gồm, ngoài các phần khác, Fab, Fab', $F(ab')_2$, Fv, kháng thể miền (dAb), mảnh bao gồm vùng xác định bổ trợ (CDR), kháng thể chuỗi đơn (scFv), kháng thể khảm, đoạn Fv chuỗi đơn dạng dime (diabody), đoạn Fv chuỗi đơn dạng trime (triabody), đoạn Fv chuỗi đơn dạng tetrame (tetrabody), và polypeptit chứa ít nhất một phần của globulin miễn dịch mà đủ để tạo ra liên kết kháng nguyên đặc hiệu cho polypeptit.

Mảnh Fab là mảnh hóa trị một có các miền V_L, V_H, C_L và C_H1; mảnh $F(ab')_2$ là mảnh hóa trị hai có hai mảnh Fab được liên kết bởi cầu nối disulfua tại vùng bản lề; mảnh Fd có các miền V_H và C_H1; mảnh Fv có các miền V_L và V_H của một nhánh của kháng thể; và mảnh dAb có miền V_H, miền V_L hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của miền V_H hoặc V_L (Patent Mỹ số 6,846,634, 6,696,245, Công bố đơn Mỹ số 05/0202512, 04/0202995, 04/0038291, 04/0009507, 03/0039958, Ward et al., Nature 341:544-546 (1989)).

Kháng thể chuỗi đơn (scFv) là kháng thể trong đó vùng V_L và V_H được kết nối thông qua trình tự liên kết (ví dụ, trình tự gốc axit amin tổng hợp) để tạo thành chuỗi protein liên tục trong đó trình tự liên kết là đủ dài để cho phép chuỗi protein gấp nếp ngược lại trên chính nó và tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên hóa trị một (xem, ví dụ, ấn phẩm Bird et al., Science 242:423-26 (1988) và Huston et al., 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-83 (1988)). Đoạn Fv chuỗi đơn dạng dime (diabody) là kháng thể hóa trị hai chứa hai chuỗi polypeptit, trong đó mỗi chuỗi polypeptit chứa các miền V_H và V_L được kết nối bởi trình tự liên kết mà quá ngắn để có thể cho phép bắt cặp giữa hai miền trên cùng một chuỗi, nhờ đó cho phép mỗi miền bắp cặp với miền bổ trợ trên chuỗi polypeptit còn lại (xem, ví dụ, ấn phẩm Holliger et al., 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-48 (1993), và Poljak et al., Structure 2:1121-23 (1994)). Nếu hai chuỗi polypeptit này của đoạn Fv chuỗi đơn dạng dime (diabody) là giống nhau, thì đoạn Fv chuỗi đơn dạng dime (diabody) tạo thành từ sự bắt cặp của chúng sẽ có hai vị trí liên kết kháng nguyên giống nhau. Các chuỗi polypeptit có các trình tự khác nhau có thể được sử dụng để tạo ra đoạn Fv chuỗi đơn dạng dime (diabody) có hai vị trí liên kết kháng nguyên khác nhau. Tương tự, đoạn Fv chuỗi đơn dạng trime (triabody) và đoạn Fv chuỗi đơn dạng tetrame (tetrabody) là kháng thể chứa ba và bốn chuỗi polypeptit, một cách tương ứng, và tạo thành ba và bốn vị trí liên kết kháng nguyên, một cách tương ứng, các vị trí liên kết kháng nguyên này có thể là giống nhau

hoặc khác nhau.

Vùng xác định bổ trợ (CDR) và vùng khung (FR) của một kháng thể nhất định có thể được nhận diện bằng cách sử dụng hệ thống được mô tả bởi Kabat và cộng sự trong ấn phẩm Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed., US Dept. of Health and Human Services, PHS, NIH, NIH Publication no 91-3242, 1991. Khi cần, CDR cũng có thể được định nghĩa lại theo hệ thống đặt tên thay thế, như hệ thống đặt tên của Chothia (xem Chothia & Lesk, 1987, J. Mol. Biol. 196:901-917; Chothia et al., 1989, Nature 342:878-883 hoặc Honegger & Pluckthun, 2001, J. Mol. Biol. 309:657-670). Một hoặc nhiều CDR có thể được kết hợp vào trong phân tử theo cách cộng hóa trị hoặc không cộng hóa trị để làm nó trở thành protein liên kết kháng nguyên. Protein liên kết kháng nguyên có thể kết hợp (các) CDR làm một phần của chuỗi polypeptit lớn hơn, có thể liên kết cộng hóa trị (các) CDR với chuỗi polypeptit khác, hoặc có thể kết hợp (các) CDR theo cách không cộng hóa trị. CDR cho phép protein liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu với kháng nguyên cụ thể đang quan tâm.

Protein liên kết kháng nguyên có thể có một hoặc nhiều vị trí liên kết. Nếu có nhiều hơn một vị trí liên kết, thì các vị trí liên kết này có thể là giống nhau hoặc có thể là khác nhau. Ví dụ, globulin miễn dịch có trong tự nhiên của người thường có hai vị trí liên kết giống nhau, trong khi kháng thể "đặc hiệu kép" hoặc "chức năng kép" có hai vị trí liên kết khác nhau.

Thuật ngữ "kháng thể của người" bao gồm tất cả các kháng thể có một hoặc nhiều vùng biến đổi và vùng cố định có nguồn gốc từ các trình tự globulin miễn dịch của người. Theo một phương án, tất cả các vùng biến đổi và vùng cố định đều có nguồn gốc từ các trình tự globulin miễn dịch của người (kháng thể của người hoàn toàn). Các kháng thể này có thể được tạo ra theo nhiều cách khác nhau, ví dụ về chúng được mô tả dưới đây, bao gồm thông qua việc gây miễn dịch bằng kháng nguyên đang quan tâm cho chuột nhắt được cải biến về mặt di truyền để biểu hiện kháng thể có nguồn gốc từ gen mã hóa cho chuỗi nặng và/hoặc chuỗi nhẹ của người, như chuột nhắt có nguồn gốc từ hệ thống XenoMouse®, UltiMab™ hoặc Velocimmune®. Các phương pháp dựa trên thể thực khuẩn cũng có thể được sử dụng.

Kháng thể được làm giống như của người có trình tự khác với trình tự của kháng thể có nguồn gốc từ loài không phải là người bởi một hoặc nhiều đột biến thế,

đột biến khuyết và/hoặc đột biến bổ sung axit amin, sao cho kháng thể được làm giống như của người này ít có khả năng gây ra đáp ứng miễn dịch, và/hoặc gây đáp ứng miễn dịch ít nghiêm trọng hơn, so với kháng thể của loài không phải là người, khi nó được sử dụng cho đối tượng người. Theo một phương án, một số axit amin trong khung và miền cố định của chuỗi nặng và/hoặc chuỗi nhẹ của kháng thể của loài không phải là người được gây đột biến để tạo ra kháng thể được làm giống như của người. Theo phương án khác, (các) miền cố định từ kháng thể của người được dung hợp với (các) miền biến đổi của loài không phải là người. Theo phương án khác, một hoặc nhiều gốc axit amin trong một hoặc nhiều trình tự CDR của kháng thể không phải của người được thay đổi để làm giảm tính gây miễn dịch có thể có của kháng thể không phải của người này khi nó được sử dụng cho đối tượng người, trong đó các gốc axit amin được thay đổi là không quan trọng đối với liên kết đặc hiệu miễn dịch của kháng thể với kháng nguyên của nó, hoặc sự thay đổi trình tự axit amin được tạo ra là sự thay đổi bảo toàn, sao cho liên kết của kháng thể được làm giống như của người với kháng nguyên không kém hơn đáng kể so với liên kết của kháng thể không phải của người với kháng nguyên này. Ví dụ về cách tạo ra kháng thể được làm giống như của người có thể được tìm thấy trong các patent Mỹ số 6,054,297, 5,886,152 và 5,877,293.

Thuật ngữ "kháng thể khảm" chỉ kháng thể chứa một hoặc nhiều vùng từ một kháng thể và một hoặc nhiều vùng từ một hoặc nhiều kháng thể khác. Theo một phương án, một hoặc nhiều CDR trong số các CDR có nguồn gốc từ kháng thể của người mà liên kết với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4. Theo phương án khác, tất cả các CDR đều có nguồn gốc từ kháng thể của người mà liên kết với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4. Theo phương án khác, các CDR từ nhiều hơn một kháng thể của người mà liên kết với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4 được trộn và được ghép đôi trong kháng thể khảm. Ví dụ, kháng thể khảm có thể chứa CDR1 từ chuỗi nhẹ của kháng thể của người thứ nhất mà liên kết với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4, CDR2 và CDR3 từ chuỗi nhẹ của kháng thể

của người thứ hai mà liên kết với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4, và các CDR từ chuỗi nặng từ kháng thể thứ ba mà liên kết với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4. Ngoài ra, các vùng khung có thể có nguồn gốc từ một trong số các kháng thể giống nhau mà liên kết với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4, từ một hoặc nhiều kháng thể khác nhau, như kháng thể của người, hoặc từ kháng thể được làm giống như của người. Trong một ví dụ về kháng thể khảm, một phần của chuỗi nặng và/hoặc chuỗi nhẹ giống với, tương đồng với, hoặc có nguồn gốc từ kháng thể từ loài cụ thể hoặc thuộc lớp hoặc phân lớp kháng thể cụ thể, trong khi phần còn lại của (các) chuỗi này giống với, tương đồng với, hoặc có nguồn gốc từ kháng thể hoặc các kháng thể từ loài khác hoặc thuộc lớp hoặc phân lớp kháng thể khác. Cũng được bao hàm là mảnh kháng thể mà thể hiện hoạt tính sinh học mong muốn (ví dụ, khả năng liên kết đặc hiệu với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4).

Thuật ngữ "chuỗi nhẹ" bao gồm chuỗi nhẹ có chiều dài đầy đủ và mảnh của chúng có trình tự vùng biến đổi đủ để mang lại tính đặc hiệu liên kết. Chuỗi nhẹ có chiều dài đầy đủ bao gồm một miền vùng biến đổi, V_L, và một miền vùng cố định, C_L. Miền vùng biến đổi của chuỗi nhẹ nằm tại đầu tận amino của polypeptit. Chuỗi nhẹ bao gồm chuỗi kappa ("κ") và chuỗi lambda ("λ").

Thuật ngữ "chuỗi nặng" bao gồm chuỗi nặng có chiều dài đầy đủ và mảnh của chúng có trình tự vùng biến đổi đủ để mang lại tính đặc hiệu liên kết. Chuỗi nặng có chiều dài đầy đủ bao gồm một miền vùng biến đổi, V_H, và ba miền vùng cố định, C_H1, C_H2 và C_H3. Miền V_H nằm tại đầu tận amino của polypeptit, và các miền C_H nằm tại đầu tận carboxyl, trong đó C_H3 nằm gần đầu tận carboxy của polypeptit nhất. Chuỗi nặng có thể thuộc isotyp bất kỳ, bao gồm IgG (bao gồm các typ phụ IgG1, IgG2, IgG3 và IgG4), IgA (bao gồm các typ phụ IgA1 và IgA2), IgM và IgE.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "mảnh có chức năng miễn dịch" (hoặc đơn giản là "mảnh") của protein liên kết kháng nguyên, ví dụ kháng thể hoặc chuỗi globulin

miễn dịch (chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ), là protein liên kết kháng nguyên chứa một phần (bất kể việc phần đó được thu nhận hoặc được tổng hợp như thế nào) của kháng thể mà không có ít nhất một số trong số các axit amin có mặt trong chuỗi có chiều dài đầy đủ nhưng có khả năng liên kết đặc hiệu với kháng nguyên. Mảnh như vậy có hoạt tính sinh học ở chỗ chúng liên kết đặc hiệu với kháng nguyên đích và có thể cạnh tranh với các protein liên kết kháng nguyên khác, bao gồm kháng thể nguyên vẹn, để liên kết đặc hiệu với epitop nhất định. Theo một khía cạnh, mảnh này giữ lại được ít nhất một CDR có mặt trong chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ có chiều dài đầy đủ, và theo một số phương án, chứa một chuỗi nặng và/hoặc chuỗi nhẹ hoặc một phần của chúng. Mảnh có hoạt tính sinh học này có thể được tạo ra bằng các kỹ thuật ADN tái tổ hợp, hoặc có thể được tạo ra bằng cách phân cắt bằng enzym hoặc hóa học protein liên kết kháng nguyên, bao gồm kháng thể nguyên vẹn. Mảnh globulin miễn dịch có chức năng miễn dịch bao gồm, nhưng không giới hạn ở, Fab, Fab', $F(ab')_2$, Fv, kháng thể miền và kháng thể chuỗi đơn, và có thể có nguồn gốc từ nguồn động vật có vú bất kỳ, bao gồm nhưng không giới hạn ở người, chuột nhắt, chuột Rattus, lạc đà hoặc thỏ. Sáng chế cũng đề xuất rằng phần chức năng của protein liên kết kháng nguyên nêu trong bản mô tả này, ví dụ, một hoặc nhiều CDR, có thể được liên kết cộng hóa trị với protein thứ hai hoặc với phân tử nhỏ để tạo ra chất trị liệu hướng tới đích cụ thể trong cơ thể, có các tính chất trị liệu chức năng kép, hoặc có thời gian bán hủy trong huyết thanh kéo dài.

Vùng "Fc" chứa hai mảnh chuỗi nặng chứa các miền C_H2 và C_H3 của kháng thể. Hai mảnh chuỗi nặng này được gắn với nhau bằng hai hoặc nhiều liên kết disulfua và bằng các tương tác kỵ nước của các miền C_H3.

"Mảnh Fab'" chứa một chuỗi nhẹ và một phần của một chuỗi nặng chứa miền V_H và miền C_H1 và cả vùng giữa các miền C_H1 và C_H2, sao cho liên kết disulfua liên chuỗi có thể được tạo thành giữa hai chuỗi nặng của hai mảnh Fab' này để tạo thành phân tử $F(ab')_2$.

"Mảnh $F(ab')_2$" chứa hai chuỗi nhẹ và hai chuỗi nặng chứa một phần của vùng cố định giữa các miền C_H1 và C_H2, sao cho liên kết disulfua liên chuỗi được tạo thành giữa hai chuỗi nặng này. Do đó, mảnh $F(ab')_2$ gồm hai mảnh Fab' được gắn với nhau bằng liên kết disulfua giữa hai chuỗi nặng này.

"Vùng Fv" chứa các vùng biến đổi từ cả chuỗi nhẹ và chuỗi nặng, nhưng không có các vùng cố định.

"Kháng thể miền" là mảnh globulin miễn dịch có chức năng miễn dịch chỉ chứa vùng biến đổi của chuỗi nặng hoặc vùng biến đổi của chuỗi nhẹ. Trong một số trường hợp, hai hoặc nhiều vùng V_H được kết nối cộng hóa trị với trình tự liên kết peptit để tạo ra kháng thể miền hóa trị hai. Hai vùng V_H này của kháng thể miền hóa trị hai có thể nhằm đích các kháng nguyên giống hoặc khác nhau.

"Kháng thể một phần (hemibody)" là cấu trúc globulin miễn dịch có chức năng miễn dịch chứa chuỗi nặng hoàn chỉnh, chuỗi nhẹ hoàn chỉnh và vùng Fc chuỗi nặng thứ hai được bắt cặp với vùng Fc của chuỗi nặng hoàn chỉnh. Trình tự liên kết có thể, nhưng không cần phải, được sử dụng để kết nối vùng Fc chuỗi nặng và vùng Fc chuỗi nặng thứ hai. Theo các phương án cụ thể, kháng thể một phần là dạng hóa trị một của protein liên kết kháng nguyên nêu trong bản mô tả này. Theo các phương án khác, các cặp gốc tích điện có thể được sử dụng để kết hợp một vùng Fc với vùng Fc thứ hai. Vùng Fc chuỗi nặng thứ hai có thể chứa, ví dụ, SEQ ID NO: 441 và có thể được kết nối với chuỗi nhẹ thông qua trình tự liên kết (ví dụ, SEQ ID NO: 440). Chuỗi nặng kháng thể một phần tiêu biểu chứa trình tự SEQ ID NO: 453.

"Protein liên kết kháng nguyên hóa trị hai" hoặc "kháng thể hóa trị hai" chứa hai vị trí liên kết kháng nguyên. Trong một số trường hợp, hai vị trí liên kết này có cùng tính đặc hiệu kháng nguyên. Protein liên kết kháng nguyên hóa trị hai và kháng thể hóa trị hai có thể là đặc hiệu kép, như được nêu trong bản mô tả này.

"Protein liên kết kháng nguyên đa đặc hiệu" hoặc "kháng thể đa đặc hiệu" là protein hoặc kháng thể nhằm đích nhiều hơn một kháng nguyên hoặc epitop.

Protein liên kết kháng nguyên hoặc kháng thể "đặc hiệu kép", "đặc hiệu đôi" hoặc "chức năng kép" là protein liên kết kháng nguyên hoặc kháng thể lai, một cách tương ứng, có hai vị trí liên kết kháng nguyên khác nhau. Protein liên kết kháng nguyên và kháng thể đặc hiệu kép là loại protein liên kết kháng nguyên đa đặc hiệu hoặc kháng thể đa đặc hiệu và có thể được tạo ra bằng các phương pháp khác nhau bao gồm, nhưng không giới hạn ở, dung hợp các tế bào lai hoặc liên kết các mảnh Fab'. Xem, ví dụ, ấn phẩm Songsivilai and Lachmann, 1990, Clin. Exp. Immunol. 79:315-321; Kostelny et al., 1992, J. Immunol. 148:1547-1553. Hai vị trí liên kết của protein

liên kết kháng nguyên hoặc kháng thể đặc hiệu kép liên kết với hai epitop khác nhau, mà có thể nằm trên các đích protein giống hoặc khác nhau.

Các thuật ngữ "truyền tín hiệu giống FGF21" và "gây ra sự truyền tín hiệu giống FGF21", khi được áp dụng cho protein liên kết kháng nguyên theo sáng chế, có nghĩa là protein liên kết kháng nguyên này bắt chước, hoặc điều tiết, tác dụng sinh học *in vivo* gây ra bởi liên kết của (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4 và gây ra đáp ứng sinh học mà theo cách khác sẽ xảy ra do sự liên kết của FGF21 với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4 *in vivo*. Để đánh giá sự liên kết và tính đặc hiệu của protein liên kết kháng nguyên, ví dụ, kháng thể hoặc mảnh có chức năng miễn dịch của chúng, kháng thể hoặc mảnh được cho là gây ra đáp ứng sinh học khi đáp ứng này bằng hoặc lớn hơn 5%, và tốt hơn là bằng hoặc lớn hơn 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% hoặc 95% hoạt tính của chuẩn FGF21 kiểu dại chứa dạng trưởng thành nêu trong SEQ ID NO: 2 (tức là dạng trưởng thành của trình tự FGF21 của người) và có các tính chất sau: thể hiện mức hiệu quả là bằng hoặc lớn hơn 5% của chuẩn FGF21, với EC50 bằng hoặc nhỏ hơn 100 nM, ví dụ, 90 nM, 80 nM, 70 nM, 60 nM, 50 nM, 40 nM, 30 nM, 20 nM hoặc 10 nM trong (1) thử nghiệm tế bào yếu tố chỉ thị-luxiferaza được điều tiết bởi thụ thể FGF21 tái tổ hợp trong ví dụ 5; (2) sự phosphoryl hóa ERK trong thử nghiệm tế bào được điều tiết bởi thụ thể FGF21 tái tổ hợp trong ví dụ 5; và (3) sự phosphoryl hóa ERK trong tế bào tạo mỡ của người như được mô tả trong ví dụ 7. "Hiệu lực" của protein liên kết kháng nguyên được định nghĩa là sự thể hiện EC50 của protein liên kết kháng nguyên bằng hoặc nhỏ hơn 100 nM, ví dụ, 90 nM, 80 nM, 70 nM, 60 nM, 50 nM, 40 nM, 30 nM, 20 nM, 10 nM và tốt hơn là nhỏ hơn 10 nM trong các thí nghiệm nêu dưới đây: (1) thử nghiệm tế bào yếu tố chỉ thị-luxiferaza được điều tiết bởi thụ thể FGF21 tái tổ hợp trong ví dụ 5; (2) sự phosphoryl hóa ERK trong thử nghiệm tế bào được điều tiết bởi thụ thể FGF21 tái tổ hợp trong ví dụ 5; và (3) sự phosphoryl hóa ERK trong tế bào tạo mỡ của người như được mô tả trong ví dụ 7.

Lưu ý rằng không phải tất cả các protein liên kết kháng nguyên theo sáng chế đều gây ra sự truyền tín hiệu được điều tiết bởi FGF21, và tính chất này không phải là

mong muốn trong tất cả các trường hợp. Tuy nhiên, protein liên kết kháng nguyên mà không gây ra sự truyền tín hiệu được điều tiết bởi FGF21 tạo thành các khía cạnh của sáng chế và có thể sử dụng làm chất chẩn đoán hoặc các ứng dụng khác.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "FGF21R" có nghĩa là phức hợp thụ thể dạng multime mà FGF21 được biết là hoặc được cho là tạo thành *in vivo*. Theo các phương án khác, FGF21R chứa (i) FGFR, ví dụ, FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4, và (ii) β-Klotho.

Thuật ngữ "polynucleotit" hoặc "axit nucleic" bao gồm cả polyme nucleotit sợi đơn và sợi kép. Polynucleotit chứa các nucleotit này có thể là ribonucleotit hoặc deoxyribonucleotit hoặc dạng cải biến của một trong hai loại nucleotit này. Các cải biến này bao gồm cải biến bazơ như dẫn xuất bromouridin và inosin, cải biến riboza như 2', 3'-dideoxyriboza, và cải biến liên kết liên nucleotit như phosphorothioat, phosphorodithioat, phosphoroselenoat, phosphorodiselenoat, phosphoroanilothioat, phoshoraniladat và phosphoroamidat.

Thuật ngữ "oligonucleotit" có nghĩa là polynucleotit chứa 200 nucleotit hoặc ít hơn. Theo một số phương án, oligonucleotit có chiều dài nằm trong khoảng từ 10 đến 60 bazơ. Theo các phương án khác, oligonucleotit có chiều dài nằm trong khoảng từ 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 hoặc 20 đến 40 nucleotit. Oligonucleotit có thể là sợi đơn hoặc sợi kép, ví dụ, để sử dụng trong việc tạo cấu trúc gen đột biến. Oligonucleotit có thể là oligonucleotit có nghĩa hoặc đối nghĩa. Oligonucleotit có thể bao gồm yếu tố đánh dấu, bao gồm yếu tố đánh dấu phóng xạ, yếu tố đánh dấu huỳnh quang, yếu tố đánh dấu có tính kháng nguyên hoặc kháng nguyên không hoàn toàn (hapten), dùng cho các thử nghiệm phát hiện. Oligonucleotit có thể được sử dụng, ví dụ, làm đoạn mồi PCR, đoạn mồi tách dòng hoặc mẫu dò lai.

"Phân tử axit nucleic được phân lập" có nghĩa là ADN hoặc ARN có nguồn gốc từ hệ gen, mARN, cADN hoặc tổng hợp, hoặc tổ hợp nhất định của chúng mà không gắn liền với tất cả hoặc một phần của polynucleotit mà trong đó polynucleotit được phân lập này được tìm thấy trong tự nhiên, hoặc được liên kết với polynucleotit mà nó không liên kết với polynucleotit này trong tự nhiên. Với mục đích của bản mô tả này, cần phải hiểu rằng "phân tử axit nucleic chứa" trình tự nucleotit cụ thể không bao gồm các nhiễm sắc thể nguyên vẹn. Phân tử axit nucleic được phân lập "chứa" trình tự axit

nucleic đã định rõ có thể bao gồm, ngoài các trình tự đã định rõ, các trình tự mã hóa lên tới mười hoặc thậm chí là lên tới hai mươi protein khác hoặc các phần của chúng, hoặc có thể bao gồm các trình tự điều hòa được liên kết theo cách có điều khiển mà điều khiển sự biểu hiện của vùng mã hóa của trình tự axit nucleic đã nêu, và/hoặc có thể bao gồm các trình tự vectơ.

Trừ khi có quy định khác, đầu bên tay trái của trình tự polynucleotit sợi đơn bất kỳ nêu trong bản mô tả này là đầu 5'; chiều theo tay trái của trình tự polynucleotit sợi kép được gọi là chiều 5'. Chiều bổ sung từ 5' đến 3' của các thể phiên mã ARN mới sinh được gọi là chiều phiên mã; các vùng trình tự trên sợi ADN có cùng trình tự giống như thể phiên mã ARN, mà là 5' đến đầu 5' của thể phiên mã ARN, được gọi là "trình tự ngược dòng"; các vùng trình tự trên sợi ADN có cùng trình tự giống như thể phiên mã ARN, mà là 3' đến đầu 3' của thể phiên mã ARN, được gọi là "trình tự xuôi dòng".

Thuật ngữ "trình tự điều khiển" chỉ trình tự polynucleotit mà có thể tác động đến sự biểu hiện và xử lý các trình tự mã hóa mà nó được gắn vào đó. Bản chất của các trình tự điều khiển này có thể phụ thuộc vào sinh vật chủ. Theo các phương án cụ thể, trình tự điều khiển đối với sinh vật chưa có nhân điển hình có thể bao gồm vùng khởi đầu, vị trí liên kết ribosom và trình tự kết thúc phiên mã. Ví dụ, trình tự điều khiển đối với sinh vật có nhân điển hình có thể bao gồm vùng khởi đầu chứa một hoặc nhiều vị trí nhận biết đối với các yếu tố phiên mã, trình tự tăng cường phiên mã và trình tự kết thúc phiên mã. "Trình tự điều khiển" có thể bao gồm trình tự dẫn đầu và/hoặc trình tự đối tác dung hợp.

Thuật ngữ "vectơ" có nghĩa là phân tử hoặc thực thể bất kỳ (ví dụ, axit nucleic, plasmit, thể thực khuẩn hoặc virut) được sử dụng để vận chuyển thông tin mã hóa protein vào trong tế bào chủ.

Thuật ngữ "vectơ biểu hiện" hoặc "cấu trúc biểu hiện" chỉ vectơ thích hợp cho việc biến nạp tế bào chủ và chứa các trình tự axit nucleic định hướng và/hoặc điều khiển (kết hợp với tế bào chủ) sự biểu hiện của một hoặc nhiều vùng mã hóa khác loại được liên kết theo cách có điều khiển với nó. Cấu trúc biểu hiện có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, trình tự tác động đến hoặc điều khiển sự phiên mã, dịch mã, và nếu có mặt intron, tác động đến sự tách intron ra khỏi ARN của vùng mã hóa được

liên kết theo cách có điều khiển với nó.

Trong bản mô tả này, "được liên kết theo cách có điều khiển" có nghĩa là các thành phần mà được áp dụng thuật ngữ này ở trong mối quan hệ cho phép chúng thực hiện các chức năng vốn có của chúng trong điều kiện thích hợp. Ví dụ, trình tự điều khiển trong vectơ mà "được liên kết theo cách có điều khiển" với trình tự mã hóa protein được gắn vào đó sao cho đạt được sự biểu hiện của trình tự mã hóa protein trong điều kiện tương thích với hoạt tính phiên mã của trình tự điều khiển này.

Thuật ngữ "tế bào chủ" có nghĩa là tế bào được biến nạp, hoặc có khả năng được biến nạp, với trình tự axit nucleic và nhờ đó biểu hiện gen đang quan tâm. Thuật ngữ này bao gồm thế hệ con của tế bào mẹ, dù thế hệ con này có giống về hình thái hoặc về cấu tạo di truyền với tế bào mẹ ban đầu hay không, miễn là gen đang quan tâm có mặt.

Thuật ngữ "tải nạp" có nghĩa là sự chuyển gen từ một vi khuẩn vào vi khuẩn khác, thường là bởi thể thực khuẩn. "Tải nạp" cũng chỉ sự thu nhận và chuyển các trình tự của tế bào có nhân điển hình bởi retrovirut khiếm khuyết sao chép.

Thuật ngữ "chuyển nhiễm" có nghĩa là sự hấp thu ADN ngoại lai hoặc ngoại sinh bởi tế bào, và tế bào "được chuyển nhiễm" khi ADN ngoại sinh được đưa vào trong màng tế bào. Nhiều kỹ thuật chuyển nhiễm là đã biết rõ trong tình trạng kỹ thuật và được nêu trong bản mô tả này. Xem, ví dụ, ấn phẩm Graham et al., (1973) Virology 52:456; Sambrook et al., (2001) Molecular Cloning: A Laboratory Manual, supra; Davis et al., (1986) Basic Methods in Molacular Biology, Elsevier; Chu et al., (1981) Gene 13:197. Các kỹ thuật này có thể được sử dụng để đưa một hoặc nhiều gốc ADN ngoại sinh vào trong tế bào chủ thích hợp.

Thuật ngữ "biến nạp" chỉ sự thay đổi về các đặc điểm di truyền của tế bào, và tế bào được biến nạp khi nó được cải biến để chứa ADN hoặc ARN mới. Ví dụ, tế bào được biến nạp khi nó được cải biến về mặt di truyền từ trạng thái nguyên gốc của nó bằng việc đưa vật liệu di truyền mới vào thông qua các kỹ thuật chuyển nhiễm, tải nạp, hoặc các kỹ thuật khác. Sau khi chuyển nhiễm hoặc tải nạp, ADN biến nạp có thể tái tổ hợp với ADN của tế bào bằng cách kết hợp vật lý vào trong nhiễm sắc thể của tế bào, hoặc có thể được duy trì tạm thời dưới dạng yếu tố bổ sung (episom) không được sao chép, hoặc có thể sao chép độc lập dưới dạng plasmit. Tế bào được xem là "được biến

nạp ổn định" khi ADN biến nạp được sao chép cùng với quá trình phân chia tế bào.

Các thuật ngữ "polypeptit" hoặc "protein" được sử dụng theo cách có thể thay thế cho nhau trong bản mô tả này để chỉ polyme chứa các gốc axit amin. Các thuật ngữ này cũng được áp dụng cho polyme axit amin trong đó một hoặc nhiều gốc axit amin là thể tương tự hoặc thể bắt chước của axit amin có trong tự nhiên tương ứng, cũng như cho polyme axit amin có trong tự nhiên. Các thuật ngữ này cũng có thể bao gồm polyme axit amin được cải biến, ví dụ, bằng cách bổ sung các gốc hydrat cacbon để tạo thành glycoprotein, hoặc được phosphoryl hóa. Polypeptit và protein có thể được tạo ra bởi tế bào có trong tự nhiên và không tái tổ hợp, hoặc polypeptit và protein có thể được tạo ra bởi tế bào được thiết kế về mặt di truyền hoặc tái tổ hợp. Polypeptit và protein có thể chứa phân tử có trình tự axit amin của protein nguyên gốc, hoặc phân tử có đột biến khuyết, đột biến bổ sung và/hoặc đột biến thế một hoặc nhiều axit amin của trình tự nguyên gốc. Các thuật ngữ "polypeptit" và "protein" bao gồm protein liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu hoặc chọn lọc với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4, hoặc trình tự có đột biến khuyết, đột biến bổ sung và/hoặc đột biến thế một hoặc nhiều axit amin của protein liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu hoặc chọn lọc với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4. Thuật ngữ "mảnh polypeptit" chỉ polypeptit có đột biến khuyết đầu tận amin, đột biến khuyết đầu tận carboxyl và/hoặc đột biến khuyết bên trong so với protein có chiều dài đầy đủ. Mảnh này cũng có thể chứa các axit amin được cải biến so với protein có chiều dài đầy đủ. Theo một số phương án nhất định, mảnh có chiều dài nằm trong khoảng từ 5 đến 500 axit amin. Ví dụ, mảnh có thể có chiều dài ít nhất là 5, 6, 8, 10, 14, 20, 50, 70, 100, 110, 150, 200, 250, 300, 350, 400 hoặc 450 axit amin. Mảnh polypeptit hữu dụng bao gồm mảnh có chức năng miễn dịch của kháng thể, bao gồm miền liên kết. Trong trường hợp của protein liên kết kháng nguyên mà liên kết với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4, mảnh hữu dụng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, vùng CDR, miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ, một phần của chuỗi kháng thể hoặc chỉ vùng biến đổi bao gồm hai CDR của nó, và phần tương tự.

Thuật ngữ "protein được phân lập" đã nêu có nghĩa là protein đang nói đến (1) không chứa ít nhất một số protein khác mà thường được phát hiện thấy cùng với nó, (2) về cơ bản không chứa các protein khác từ cùng một nguồn, ví dụ, từ cùng một loài, (3) được biểu hiện bởi tế bào từ loài khác, (4) được tách khỏi ít nhất khoảng 50% polynucleotit, lipit, hydrat cacbon hoặc các vật liệu khác mà kết hợp với nó trong tự nhiên, (5) được kết hợp theo cách có điều khiển (bằng tương tác cộng hóa trị hoặc không cộng hóa trị) với polypeptit mà không kết hợp với nó trong tự nhiên, hoặc (6) không có trong tự nhiên. Thông thường, "protein được phân lập" cấu thành ít nhất khoảng 5%, ít nhất khoảng 10%, ít nhất khoảng 25% hoặc ít nhất khoảng 50% của mẫu đã cho. ADN, cADN, mARN của hệ gen hoặc ARN khác, có nguồn gốc tổng hợp, hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng có thể mã hóa cho protein được phân lập này. Tốt hơn là, protein được phân lập về cơ bản không chứa protein hoặc polypeptit hoặc các tạp chất khác mà được phát hiện thấy trong môi trường tự nhiên của nó mà gây cản trở việc ứng dụng nó trong trị liệu, chẩn đoán, phòng bệnh, nghiên cứu hoặc trong ứng dụng khác.

"Biến thể" của polypeptit (ví dụ, protein liên kết kháng nguyên hoặc kháng thể) chứa trình tự axit amin trong đó một hoặc nhiều gốc axit amin được cài xen vào trong, được làm khuyết ra khỏi và/hoặc được thế vào trong trình tự axit amin so với trình tự polypeptit khác. Biến thể bao gồm protein dung hợp.

"Dẫn xuất" của polypeptit là polypeptit (ví dụ, protein liên kết kháng nguyên hoặc kháng thể) được cải biến hóa học theo cách nào đó khác biệt với biến thể cài xen, biến thể khuyết hoặc biến thể thế, ví dụ, bằng cách liên hợp với gốc hóa học khác.

Thuật ngữ "có trong tự nhiên" trong bản mô tả này, liên quan đến các vật liệu sinh học như polypeptit, axit nucleic, tế bào chủ và vật liệu tương tự, chỉ vật liệu được tìm thấy trong tự nhiên.

"Vùng liên kết kháng nguyên" có nghĩa là protein, hoặc phần protein, mà liên kết đặc hiệu với kháng nguyên đã định rõ, ví dụ, FGFR1c, β-Klotho hoặc cả FGFR1c và β-Klotho. Ví dụ, phần protein liên kết kháng nguyên chứa các gốc axit amin tương tác với kháng nguyên và tạo ra cho protein liên kết kháng nguyên này tính đặc hiệu và ái lực đối với kháng nguyên của nó được gọi là "vùng liên kết kháng nguyên". Vùng liên kết kháng nguyên thường bao gồm một hoặc nhiều "vùng liên kết bổ trợ"

("CDR"). Một số vùng liên kết kháng nguyên nhất định còn bao gồm một hoặc nhiều vùng "khung". "CDR" là trình tự axit amin góp phần vào ái lực và tính đặc hiệu liên kết kháng nguyên. Vùng "khung" có thể hỗ trợ cho việc duy trì cấu dạng thích đáng của CDR để đẩy mạnh liên kết giữa vùng liên kết kháng nguyên và kháng nguyên.

Theo một số khía cạnh nhất định, protein liên kết kháng nguyên tái tổ hợp mà liên kết với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4, được đề xuất. Trong ngữ cảnh này, "protein tái tổ hợp" là protein được tạo ra bằng cách sử dụng các kỹ thuật tái tổ hợp, tức là thông qua việc biểu hiện axit nucleic tái tổ hợp nêu trong bản mô tả này. Các phương pháp và kỹ thuật để tạo ra protein tái tổ hợp là đã biết rõ trong tình trạng kỹ thuật.

Thuật ngữ "cạnh tranh" khi được sử dụng trong ngữ cảnh về protein liên kết kháng nguyên (ví dụ, protein liên kết kháng nguyên trung hòa, kháng thể trung hòa, protein liên kết kháng nguyên chủ vận, kháng thể chủ vận và protein liên kết mà liên kết với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4) mà cạnh tranh cùng một epitop hoặc vị trí liên kết trên đích có nghĩa là sự cạnh tranh giữa các protein liên kết kháng nguyên như được xác định bằng thử nghiệm trong đó protein liên kết kháng nguyên (ví dụ, kháng thể hoặc mảnh có chức năng miễn dịch của chúng) đang nghiên cứu ngăn chặn hoặc ức chế sự liên kết đặc hiệu của phân tử tham chiếu (ví dụ, phối tử tham chiếu, hoặc protein liên kết kháng nguyên tham chiếu, như kháng thể tham chiếu) với kháng nguyên chung (ví dụ, FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c, FGFR4, β-Klotho hoặc mảnh của chúng). Nhiều loại thử nghiệm liên kết cạnh tranh có thể được sử dụng để xác định xem liệu phân tử thử nghiệm có cạnh tranh với phân tử tham chiếu để liên kết hay không. Ví dụ về các thử nghiệm mà có thể được sử dụng bao gồm thử nghiệm miễn dịch phóng xạ (RIA) pha rắn trực tiếp hoặc gián tiếp, thử nghiệm miễn dịch enzym (EIA) pha rắn trực tiếp hoặc gián tiếp, thử nghiệm cạnh tranh kiểu bánh kép (sandwich) (xem, ví dụ, ấn phẩm Stahli et al., (1983) Methods in Enzymology 9:242-253); EIA biotin-avidin pha rắn trực tiếp (xem, ví dụ, ấn phẩm Kirkland et al., (1986) J. Immunol. 137:3614-3619), thử nghiệm có đánh dấu pha rắn trực tiếp, thử nghiệm kiểu bánh kép (sandwich) có đánh dấu pha rắn trực tiếp (xem, ví dụ, ấn phẩm Harlow and Lane, (1988) Antibodies, A Laboratory Manual, Cold Spring

Harbor Press); RIA có đánh dấu pha rắn trực tiếp sử dụng yếu tố đánh dấu I-125 (xem, ví dụ, ấn phẩm Morel et al., (1988) Molec. Immunol. 25:7-15); EIA biotin-avidin pha rắn trực tiếp (xem, ví dụ, ấn phẩm Cheung, et al., (1990) Virology 176:546-552); và RIA có đánh dấu trực tiếp (Moldenhauer et al., (1990) Scand. J. Immunol. 32:77-82). Thông thường, thử nghiệm này bao gồm việc sử dụng kháng nguyên đã được tinh chế được liên kết với bề mặt rắn hoặc tế bào mang protein liên kết kháng nguyên thử nghiệm không được đánh dấu hoặc protein liên kết kháng nguyên tham chiếu đã được đánh dấu. Sự ức chế cạnh tranh được đo bằng cách xác định lượng yếu tố đánh dấu được liên kết trên bề mặt rắn hoặc tế bào trong điều kiện có mặt của protein liên kết kháng nguyên thử nghiệm. Thông thường, protein liên kết kháng nguyên thử nghiệm có mặt với lượng dư. Protein liên kết kháng nguyên được nhận diện bởi thử nghiệm cạnh tranh (protein liên kết kháng nguyên cạnh tranh) bao gồm protein liên kết kháng nguyên liên kết với cùng một epitop giống như protein liên kết kháng nguyên tham chiếu và protein liên kết kháng nguyên liên kết với epitop liền kề đủ gần với epitop được liên kết bởi protein liên kết kháng nguyên tham chiếu để xảy ra sự cản trở về mặt không gian. Chi tiết thêm về các phương pháp xác định sự liên kết cạnh tranh được đưa ra trong các ví dụ nêu trong bản mô tả này. Thông thường, khi protein liên kết kháng nguyên cạnh tranh có mặt với lượng dư, nó sẽ ức chế sự liên kết đặc hiệu của protein liên kết kháng nguyên tham chiếu với kháng nguyên chung ít nhất là 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70% hoặc 75%. Trong một số trường hợp, sự liên kết bị ức chế ít nhất là 80%, 85%, 90%, 95% hoặc 97% hoặc cao hơn.

Thuật ngữ "kháng nguyên" chỉ phân tử hoặc một phần của phân tử có khả năng được liên kết bởi tác nhân liên kết chọn lọc, như protein liên kết kháng nguyên (bao gồm, ví dụ, kháng thể hoặc mảnh có chức năng miễn dịch của chúng), và cũng có thể có khả năng được sử dụng ở động vật để tạo ra kháng thể có khả năng liên kết với kháng nguyên đó. Kháng nguyên có thể có một hoặc nhiều epitop có khả năng tương tác với các protein liên kết kháng nguyên khác nhau, ví dụ, các kháng thể.

Thuật ngữ "epitop" có nghĩa là các axit amin của phân tử đích mà được tiếp xúc bởi protein liên kết kháng nguyên (ví dụ, kháng thể) khi protein liên kết kháng nguyên được liên kết với phân tử đích này. Thuật ngữ này bao gồm tập hợp con bất kỳ của danh sách đầy đủ các axit amin của phân tử đích mà được tiếp xúc khi protein liên kết kháng nguyên, như kháng thể, được liên kết với phân tử đích này. Epitop có thể tiếp

giáp hoặc không tiếp giáp (ví dụ, (i) trong polypeptit chuỗi đơn, các gốc axit amin không tiếp giáp với nhau trong trình tự polypeptit nhưng được liên kết bởi protein liên kết kháng nguyên trong ngữ cảnh của phân tử đích, hoặc (ii) trong thụ thể dạng multime chứa hai hoặc nhiều thành phần riêng biệt, ví dụ, (i) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4, và (ii) β-Klotho, các gốc axit amin có mặt trên một hoặc nhiều thành phần trong số các thành phần riêng biệt này, nhưng vẫn được liên kết bởi protein liên kết kháng nguyên). Theo một số phương án nhất định, epitop có thể là thể bắt chước trong đó chúng chứa cấu trúc ba chiều tương tự với epitop có tính kháng nguyên được sử dụng để tạo ra protein liên kết kháng nguyên, nhưng không chứa hoặc chỉ chứa một số trong số các gốc axit amin được tìm thấy trong epitop được sử dụng để tạo ra protein liên kết kháng nguyên. Thông thường nhất, epitop nằm trên protein, nhưng trong một số trường hợp, có thể nằm trên các loại phân tử khác, như axit nucleic. Yếu tố quyết định epitop có thể bao gồm các nhóm phân tử bề mặt có hoạt tính hóa học như axit amin, đường chuỗi bên, nhóm phosphoryl hoặc sulfonyl, và có thể có các đặc tính cấu trúc ba chiều cụ thể và/hoặc các đặc tính tích điện cụ thể. Nói chung, protein liên kết kháng nguyên đặc hiệu đối với phân tử đích cụ thể sẽ ưu tiên nhận biết epitop trên phân tử đích này trong hỗn hợp phức hợp của protein và/hoặc đại phân tử.

Thuật ngữ "độ đồng nhất" chỉ mối quan hệ giữa trình tự của hai hoặc nhiều phân tử polypeptit hoặc hai hoặc nhiều phân tử axit nucleic, như được xác định bằng cách sắp hàng và so sánh các trình tự. "Phần trăm độ đồng nhất" có nghĩa là phần trăm các gốc giống nhau giữa các axit amin hoặc nucleotit trong các phân tử được so sánh và được tính toán dựa vào kích thước của phân tử nhỏ nhất trong số các phân tử cần so sánh. Đối với các phép tính này, khoảng trống trong phần sắp hàng (nếu có) phải được giải quyết bằng mô hình toán học hoặc chương trình máy tính (tức là "thuật toán") cụ thể. Các phương pháp có thể được sử dụng để tính toán độ đồng nhất của các axit nucleic hoặc polypeptit đã được sắp hàng bao gồm các phương pháp được mô tả trong ấn phẩm Computational Molecular Biology, (Lesk, A. M., ed.), (1988) New York: Oxford University Press; Biocomputing Informatics and Genome Projects, (Smith, D. W., ed.), 1993, New York: Academic Press; Computer Analysis of Sequence Data, Part I, (Griffin, A. M., and Griffin, H. G., eds.), 1994, New Jersey: Humana Press; von Heinje, G., (1987) Sequence Analysis in Molecular Biology, New York: Academic

Press; Sequence Analysis Primer, (Gribskov, M. and Devereux, J., eds.), 1991, New York: M. Stockton Press; và Carillo et al., (1988) SIAM J. Applied Math. 48:1073.

Để tính toán phần trăm độ đồng nhất, các trình tự cần so sánh được sắp hàng theo cách mà tạo ra sự ghép cặp lớn nhất giữa các trình tự. Chương trình máy tính được sử dụng để xác định phần trăm độ đồng nhất là gói chương trình GCG, bao gồm GAP (Devereux et al., (1984) Nucl. Acid Res. 12:387; Genetics Computer Group, University of Wisconsin, Madison, WI). Thuật toán máy tính GAP được sử dụng để sắp hàng hai polypeptit hoặc polynucleotit mà cần xác định phần trăm độ đồng nhất trình tự cho chúng. Các trình tự được sắp hàng để ghép cặp tối ưu axit amin hoặc nucleotit tương ứng của chúng ("khoảng ghép cặp", được xác định bằng thuật toán). Điểm phạt mở khoảng trống (được tính bằng 3x đường chéo trung bình, trong đó "đường chéo trung bình" là giá trị trung bình của đường chéo của ma trận so sánh được sử dụng; "đường chéo" là điểm số hoặc con số được gán cho mỗi ghép cặp axit amin hoàn hảo bởi ma trận so sánh cụ thể) và điểm phạt mở rộng khoảng trống (thường bằng 1/10 lần điểm phạt mở khoảng trống), cũng như ma trận so sánh như PAM 250 hoặc BLOSUM 62 được sử dụng cùng với thuật toán. Theo một số phương án nhất định, ma trận so sánh tiêu chuẩn (xem, Dayhoff et al., (1978) Atlas of Protein Sequence and Structure 5:345-352 về ma trận so sánh PAM 250; Henikoff et al., (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89:10915-10919 về ma trận so sánh BLOSUM 62) cũng được sử dụng bởi thuật toán.

Các thông số được đề xuất để xác định phần trăm độ đồng nhất cho các polypeptit hoặc các trình tự nucleotit trình tự bằng cách sử dụng chương trình GAP được nêu dưới đây:

Thuật toán: Needleman et al., 1970, J. Mol. Biol. 48:443-453;

Ma trận so sánh: BLOSUM 62 từ Henikoff et al., 1992 nêu trên;

Điểm phạt khoảng trống: 12 (nhưng không có điểm phạt cho khoảng trống cuối cùng)

Điểm phạt độ dài khoảng trống: 4

Ngưỡng của độ tương tự: 0

Một số sơ đồ sắp hàng dùng để sắp hàng hai trình tự axit amin có thể tạo ra sự

ghép cặp chỉ một vùng ngắn của hai trình tự này, và vùng nhỏ được sắp hàng này có thể có độ đồng nhất trình tự rất cao mặc dù không có mối quan hệ đáng kể nào giữa hai trình tự có chiều dài đầy đủ. Theo đó, phương pháp sắp hàng được lựa chọn (ví dụ, chương trình GAP) có thể được điều chỉnh nếu muốn để tạo ra sự sắp hàng mà trải dài ít nhất 50 axit amin tiếp giáp của polypeptit đích.

Trong bản mô tả này, "tinh khiết về cơ bản" có nghĩa là dạng phân tử được mô tả là dạng có mặt chiếm ưu thế, tức là, tính trên cở sở số mol, nó chiếm ưu thế hơn so với bất kỳ dạng riêng lẻ nào khác trong cùng hỗn hợp. Theo một số phương án nhất định, phân tử tinh khiết về cơ bản là hợp phần trong đó dạng đang quan tâm chiếm ít nhất 50% (tính trên cơ sở số mol) của tất cả các dạng đại phân tử có mặt. Theo các phương án khác, hợp phần tinh khiết về cơ bản chứa dạng đang quan tâm với lượng là ít nhất 80%, 85%, 90%, 95% hoặc 99% của tất cả các dạng đại phân tử có mặt trong hợp phần. Theo các phương án khác, dạng đang quan tâm được tinh chế đến độ đồng nhất cần thiết trong đó không thể phát hiện được các dạng tạp chất trong hợp phần bằng các phương pháp phát hiện thông dụng và do đó hợp phần chỉ gồm một dạng đại phân tử có thể phát hiện được.

Các thuật ngữ "điều trị" và "việc điều trị" chỉ dấu hiệu thành công bất kỳ trong việc điều trị hoặc làm thuyên giảm tổn thương, bệnh lý hoặc tình trạng bệnh, bao gồm thông số chủ quan hoặc khách quan bất kỳ như sự giảm, dịu bớt, giảm bớt các triệu chứng, hoặc làm cho tổn thương, bệnh lý hoặc tình trạng bệnh trở nên dễ chịu hơn đối với bệnh nhân; làm chậm tốc độ thoái hóa hoặc suy giảm; làm cho điểm thoái hóa cuối cùng ít suy nhược hơn; cải thiện thể chất hoặc sức khỏe tinh thần của bệnh nhân. Việc điều trị hoặc làm thuyên giảm các triệu chứng có thể là dựa trên các thông số chủ quan hoặc khách quan; bao gồm các kết quả xét nghiệm thể chất, các xét nghiệm thần kinh-tâm thần và/hoặc đánh giá tâm thần. Ví dụ, một số phương pháp nhất định được trình bày trong bản mô tả này có thể được sử dụng để điều trị bệnh đái tháo đường typ 2, bệnh béo phì và/hoặc rối loạn mỡ máu, theo cách phòng bệnh hoặc dưới dạng điều trị cấp tính, để làm giảm mức glucoza huyết tương, để làm giảm mức triglyxerit lưu thông, để làm giảm mức cholesterol lưu thông và/hoặc làm thuyên giảm triệu chứng liên quan đến bệnh đái tháo đường typ 2, bệnh béo phì và rối loạn mỡ máu.

"Lượng có tác dụng" thường là lượng đủ để làm giảm mức độ trầm trọng và/hoặc tần suất của các triệu chứng, loại bỏ các triệu chứng và/hoặc nguyên nhân cơ

bản, ngăn ngừa sự xuất hiện của các triệu chứng và/hoặc nguyên nhân cơ bản của chúng, và/hoặc cải thiện hoặc chữa trị tổn hại gây ra bởi hoặc liên quan đến bệnh đái tháo đường, bệnh béo phì và rối loạn mỡ máu. Theo một số phương án, lượng có tác dụng là lượng có tác dụng trị liệu hoặc lượng có tác dụng phòng bệnh. "Lượng có tác dụng trị liệu" là lượng đủ để cứu chữa tình trạng bệnh (ví dụ, bệnh đái tháo đường, bệnh béo phì hoặc rối loạn mỡ máu) hoặc triệu chứng, đặc biệt là tình trạng hoặc triệu chứng liên quan đến tình trạng bệnh, hoặc theo cách khác là ngăn ngừa, cản trở, làm chậm hoặc đẩy lùi sự tiến triển của tình trạng bệnh hoặc bất kỳ triệu chứng không mong muốn nào khác liên quan đến bệnh theo bất kỳ cách nào. "Lượng có tác dụng phòng bệnh" là lượng dược phẩm mà, khi được sử dụng cho đối tượng, sẽ có tác dụng phòng bệnh được dự định, ví dụ, ngăn ngừa hoặc trì hoãn sự khởi phát (hoặc sự tái phát) của bệnh đái tháo đường, bệnh béo phì hoặc rối loạn mỡ máu, hoặc làm giảm khả năng khởi phát (hoặc tái phát) của bệnh đái tháo đường, bệnh béo phì hoặc rối loạn mỡ máu hoặc các triệu chứng liên quan. Tác dụng trị liệu hoặc phòng bệnh đầy đủ không nhất thiết phải xuất hiện khi sử dụng một liều, và có thể xuất hiện chỉ sau khi sử dụng một đợt liều. Do đó, lượng có tác dụng trị liệu hoặc phòng bệnh có thể được sử dụng trong một hoặc nhiều lần sử dụng.

"Axit amin" có nghĩa thông thường của nó trong tình trạng kỹ thuật. Hai mươi axit amin có trong tự nhiên và các chữ viết tắt của chúng được thể hiện theo cách sử dụng thông thường. Xem ấn phẩm Immunology-A Synthesis, 2nd Edition, (E. S. Golub and D. R. Green, eds.), Sinauer Associates: Sunderland, Mass. (1991). Chất đồng phân lập thể (ví dụ, axit D-amin) của hai mươi axit amin thông thường này, các axit amin không tự nhiên hoặc không có trong tự nhiên như axit amin được thế ở hai vị trí α-,α-, N-alkyl axit amin và các axit amin không thông thường khác cũng có thể là thành phần thích hợp cho polypeptit và được bao hàm trong cụm từ "axit amin". Ví dụ về các axit amin không tự nhiên (có thể được thế cho axit amin có trong tự nhiên bất kỳ được tìm thấy trong trình tự bất kỳ nêu trong bản mô tả này, nếu muốn) bao gồm: 4-hydroxyprolin, γ-carboxyglutamat, ε-N,N,N-trimetyllysin, ε-N-axetyllysin, O-phosphoserin, N-axetylserin, N-formylmethionin, 3-metylhistidin, 5-hydroxylysin, σ-N-metylarginin, và các axit amin tương tự khác và axit imin (ví dụ, 4-hydroxyprolin). Trong phần chú thích về polypeptit được sử dụng trong bản mô tả này, chiều theo tay trái là chiều đầu tận amino và chiều theo tay phải là chiều đầu tận carboxyl, theo quy

ước và cách sử dụng tiêu chuẩn. Danh sách không nhằm giới hạn sáng chế gồm các ví dụ về axit amin không có trong tự nhiên mà có thể được cài xen vào trong trình tự protein liên kết kháng nguyên hoặc được thế cho gốc kiểu dại trong trình tự liên kết kháng nguyên bao gồm β-axit amin, axit homoamin, axit amin vòng và axit amin có chuỗi bên được tạo dẫn xuất. Các ví dụ bao gồm (ở dạng L hoặc dạng D; được viết tắt như trong dấu ngoặc đơn): xitrulin (Cit), homoxitrulin (hCit), Nα-metylxitrulin (NMeCit), Nα-metylhomoxitrulin (Nα-MeHoCit), ornithin (Orn), Nα-Metylornithin (Nα-MeOrn hoặc NMeOrn), sarcosin (Sar), homolysin (hLys hoặc hK), homoarginin (hArg hoặc hR), homoglutamin (hQ), Nα-metylarginin (NMeR), Nα-metylleuxin (Nα-MeL hoặc NMeL), N-metylhomolysin (NMeHoK), Nα-metylglutamin (NMeQ), norleuxin (Nle), norvalin (Nva), 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (Tic), axit octahydroindol-2-carboxylic (Oic), 3-(1-naphtyl)alanin (1-Nal), 3-(2-naphtyl)alanin (2-Nal), 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (Tic), 2-indanylglyxin (IgI), para-iodophenylalanin (pI-Phe), para-aminophenylalanin (4AmP hoặc 4-Amino-Phe), 4-guanidino phenylalanin (Guf), glyxyllysin (được viết tắt là "K(Nε-glyxyl)" hoặc "K(glyxyl)" hoặc "K(gly)"), nitrophenylalanin (nitrophe), aminophenylalanin (aminophe hoặc Amino-Phe), benzylphenylalanin (benzylphe), axit γ-carboxyglutamic (γ-carboxyglu), hydroxyprolin (hydroxypro), p-carboxyl-phenylalanin (Cpa), axit α-aminoadipic (Aad), Nα-metyl valin (NMeVal), N-α-metyl leuxin (NMeLeu), Nα-metylnorleuxin (NMeNle), xyclopentylglyxin (Cpg), xyclohexylglyxin (Chg), axetylarginin (axetylarg), axit α, β-diaminopropionoic (Dpr), axit α, γ-diaminobutyric (Dab), axit diaminopropionic (Dap), xyclohexylalanin (Cha), 4-metyl-phenylalanin (MePhe), β, β-diphenyl-alanin (BiPhA), axit aminobutyric (Abu), 4-phenyl-phenylalanin (hoặc biphenylalanin; 4Bip), axit α-amino-isobutyric (Aib), beta-alanin, axit beta-aminopropionic, axit piperidinic, axit aminocaprioic, axit aminoheptanoic, axit aminopimelic, desmosin, axit diaminopimelic, N-etylglyxin, N-etylaspargin, hydroxylysin, alo-hydroxylysin, isodesmosin, alo-isoleuxin, N-metylglyxin, N-metylisoleuxin, N-metylvalin, 4-hydroxyprolin (Hyp), γ-carboxyglutamat, ε-N,N,N-trimetyllysin, ε-N-axetyllysin, O-phosphoserin, N-axetylserin, N-formylmethionin, 3-metylhistidin, 5-hydroxylysin, ω-metylarginin, axit 4-amino-O-phtalic (4APA), và các axit amin tương tự khác, và dạng được tạo dẫn xuất của axit amin bất kỳ trong số các axit amin được liệt kê cụ thể này.

II. Tổng quan

Protein liên kết kháng nguyên mà liên kết với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4, được đề xuất trong bản mô tả này. Tính chất độc đáo của protein liên kết kháng nguyên nêu trong bản mô tả này là bản chất chủ vận của protein này, cụ thể là khả năng bắt chước tác dụng *in vivo* của FGF21 và gây ra sự truyền tín hiệu giống FGF21. Đáng chú ý và cụ thể hơn, một số protein liên kết kháng nguyên nêu trong bản mô tả này gây ra sự truyền tín hiệu giống FGF21 trong một số thử nghiệm dựa trên tế bào *in vitro*, bao gồm thử nghiệm yếu tố chỉ thị ELK-luxiferaza trong ví dụ 5 trong các điều kiện nêu dưới đây: (1) sự liên kết với và hoạt tính của thụ thể FGF21 là phụ thuộc β-Klotho; (2) hoạt tính này là chọn lọc đối với phức hợp FGFR1c/β-Klotho; (3) sự liên kết với FGFR1c/β-Klotho khởi động quá trình truyền tín hiệu giống FGF21; và (4) hiệu lực (EC50) tương đương với chuẩn FGF21 kiểu dại chứa dạng trưởng thành nêu trong SEQ ID NO: 2, như được đo trong các thử nghiệm dựa trên tế bào sau: (1) thử nghiệm tế bào yếu tố chỉ thị-luxiferaza được điều tiết bởi thụ thể FGF21 tái tổ hợp trong ví dụ 5; (2) sự phosphoryl hóa ERK trong thử nghiệm tế bào được điều tiết bởi thụ thể FGF21 tái tổ hợp trong ví dụ 5; và (3) sự phosphoryl hóa ERK trong tế bào tạo mỡ của người như được mô tả chi tiết hơn trong ví dụ 7. Do đó, protein liên kết kháng nguyên nêu trong bản mô tả này được dự đoán là có các hoạt tính *in vivo* phù hợp với chức năng sinh học tự nhiên của FGF21. Tính chất này giúp cho protein liên kết kháng nguyên nêu trong bản mô tả này có thể được dùng làm chất trị liệu để điều trị bệnh về chuyển hóa như bệnh đái tháo đường typ 2, bệnh béo phì, rối loạn mỡ máu, NASH, bệnh tim mạch, hội chứng chuyển hóa và rộng hơn là bệnh hoặc tình trạng bệnh bất kỳ trong đó mong muốn bắt chước hoặc gia tăng các tác dụng *in vivo* của FGF21.

Theo một số phương án của sáng chế, protein liên kết kháng nguyên nêu trong bản mô tả này có thể chứa polypeptit mà một hoặc nhiều vùng xác định bổ trợ (CDR) có thể được gắn vào và/hoặc được kết nối vào đó. Trong protein liên kết kháng nguyên này, CDR có thể được gắn vào trong vùng "khung", mà định hướng (các) CDR sao cho thu được các tính chất liên kết kháng nguyên thích đáng của (các) CDR. Thông thường, protein liên kết kháng nguyên nêu trong bản mô tả này có thể tạo điều kiện thuận lợi hoặc tăng cường tương tác giữa FGFR1c và β-Klotho, và có thể về cơ bản

gây ra sự truyền tín hiệu giống FGF21.

Một số protein liên kết kháng nguyên nhất định nêu trong bản mô tả này là kháng thể hoặc có nguồn gốc từ kháng thể. Theo một số phương án nhất định, cấu trúc polypeptit của protein liên kết kháng nguyên này là dựa trên kháng thể, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, kháng thể đơn dòng, kháng thể đặc hiệu kép, kháng thể mini, kháng thể miền, kháng thể tổng hợp (đôi khi được gọi trong bản mô tả này là "thể bắt chước kháng thể"), kháng thể khảm, kháng thể được làm giống như của người, kháng thể của người, thể dung hợp kháng thể (đôi khi được gọi trong bản mô tả này là "thể liên hợp kháng thể"), kháng thể một phần và mảnh của chúng. Các cấu trúc khác nhau được mô tả thêm trong phần mô tả dưới đây.

Protein liên kết kháng nguyên được đề xuất trong bản mô tả này được chứng minh là liên kết với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4, và đặc biệt là với (i) β-Klotho của người; (ii) FGFR1c của người, FGFR2c của người, FGFR3c của người hoặc FGFR4 của người; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho của người và một trong số FGFR1c của người, FGFR2c của người, FGFR3c của người và FGFR4 của người. Như được mô tả và thể hiện trong các ví dụ được trình bày trong bản mô tả này, dựa vào các kết quả thẩm tách Western, các kháng thể kháng β-Klotho hoặc kháng FGFR1c có bán trên thị trường liên kết với β-Klotho hoặc FGFR1c đã được làm biến tính trong khi protein liên kết kháng nguyên (kháng thể chủ vận) thì không. Ngược lại, protein liên kết kháng nguyên nêu trong bản mô tả này nhận biết cấu trúc nguyên gốc của FGFR1c và β-Klotho trên bề mặt tế bào trong khi các kháng thể thương mại thì không, dựa vào các kết quả FACS được trình bày. Xem ví dụ 9. Do đó, protein liên kết kháng nguyên nêu trong bản mô tả này bắt chước hoạt tính sinh học *in vivo* tự nhiên của FGF21. Kết quả là, protein liên kết kháng nguyên nêu trong bản mô tả này có khả năng hoạt hóa hoạt tính truyền tín hiệu giống FGF21. Cụ thể là, protein liên kết kháng nguyên nêu trong bản mô tả này có thể có một hoặc nhiều hoạt tính trong số các hoạt tính sau *in vivo*: gây ra quá trình truyền tín hiệu giống FGF21, làm giảm mức glucoza huyết, làm giảm mức lipit lưu thông, cải thiện các thông số chuyển hóa và các tác dụng sinh lý khác được gây ra *in vivo* bởi sự hình thành của phức hợp ba thành phần gồm FGFR1c, β-Klotho và FGF21, ví dụ trong các tình trạng bệnh như bệnh đái tháo đường typ 2, bệnh béo phì, rối loạn mỡ máu, NASH, bệnh tim

mạch và hội chứng chuyển hóa.

Protein liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4 nêu trong bản mô tả này có nhiều ứng dụng. Một số protein liên kết kháng nguyên, ví dụ, hữu dụng trong các thử nghiệm liên kết đặc hiệu, trong việc tinh chế dựa vào ái lực đối với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4, bao gồm dạng của người của các protein nêu trong bản mô tả này, và trong các thử nghiệm sàng lọc để nhận diện các chất chủ vận khác có hoạt tính truyền tín hiệu giống FGF21.

Protein liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4 nêu trong bản mô tả này có thể được sử dụng trong nhiều ứng dụng điều trị, như được giải thích trong bản mô tả này. Ví dụ, một số protein liên kết kháng nguyên nhất định hữu dụng để điều trị các tình trạng bệnh liên quan đến quá trình truyền tín hiệu giống FGF21 ở bệnh nhân, như làm giảm, làm dịu hoặc điều trị bệnh đái tháo đường typ 2, bệnh béo phì, rối loạn mỡ máu, NASH, bệnh tim mạch và hội chứng chuyển hóa. Các ứng dụng khác của protein liên kết kháng nguyên này bao gồm, ví dụ, chẩn đoán bệnh hoặc tình trạng bệnh liên quan đến β-Klotho, FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c, FGFR4 hoặc FGF21, và các thử nghiệm sàng lọc để xác định sự có mặt hoặc không có mặt của các phân tử này. Một số protein liên kết kháng nguyên nêu trong bản mô tả này có thể hữu dụng trong việc điều trị các tình trạng bệnh, triệu chứng và/hoặc bệnh lý liên quan đến hoạt tính truyền tín hiệu giống FGF21 giảm. Các tình trạng bệnh tiêu biểu bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh đái tháo đường, bệnh béo phì, NASH và rối loạn mỡ máu.

FGF21

Protein liên kết kháng nguyên nêu trong bản mô tả này gây ra sự truyền tín hiệu được điều tiết bởi FGF21, như được định nghĩa trong bản mô tả này. *In vivo*, dạng trưởng thành của FGF21 là dạng có hoạt tính của phân tử này. Trình tự nucleotit mã hóa cho FGF21 có chiều dài đầy đủ được đề xuất; các nucleotit mã hóa cho trình tự tín hiệu được gạch chân.

ATG GAC TCG GAC GAG ACC GGG TTC GAG CAC TCA GGA CTG TGG GTT TCT GTG CTG GCT GGT CTT CTG CTG GGA GCC TGC CAG GCA CAC CCC ATC CCT GAC TCC AGT CCT CTC CTG CAA TTC GGG GGC CAA GTC CGG CAG CGG TAC CTC TAC ACA GAT GAT GCC CAG CAG ACA GAA GCC CAC CTG GAG ATC AGG GAG GAT GGG ACG GTG GGG GGC GCT GCT GAC CAG AGC CCC GAA AGT CTC CTG CAG CTG AAA GCC TTG AAG CCG GGA GTT ATT CAA ATC TTG GGA GTC AAG ACA TCC AGG TTC CTG TGC CAG CGG CCA GAT GGG GCC CTG TAT GGA TCG CTC CAC TTT GAC CCT GAG GCC TGC AGC TTC CGG GAG CTG CTT CTT GAG GAC GGA TAC AAT GTT TAC CAG TCC GAA GCC CAC GGC CTC CCG CTG CAC CTG CCA GGG AAC AAG TCC CCA CAC CGG GAC CCT GCA CCC CGA GGA CCA GCT CGC TTC CTG CCA CTA CCA GGC CTG CCC CCC GCA CCC CCG GAG CCA CCC GGA ATC CTG GCC CCC CAG CCC CCC GAT GTG GGC TCC TCG GAC CCT CTG AGC ATG GTG GGA CCT TCC CAG GGC CGA AGC CCC AGC TAC GCT TCC TGA (SEQ ID NO: 1)

Trình tự axit amin của FGF21 có chiều dài đầy đủ được đề xuất; các axit amin tạo nên trình tự tín hiệu được gạch chân:

M D S D E T G F E H S G L W V S V L A G L L L G A C Q A H P I P D S S P L L Q F G G Q V R Q R Y L Y T D D A Q Q T E A H L E I R E D G T V G G A A D Q S P E S L L Q L K A L K P G V I Q I L G V K T S R F L C Q R P D G A L Y G S L H F D P E A C S F R E L L L E D G Y N V Y Q S E A H G L P L H L P G N K S P H R D P A P R G P A R F L P L P G L P P A P P E P P G I L A P Q P P D V G S S D P L S M V G P S Q G R S P S Y A S (SEQ ID NO: 2)

FGFR1c

Protein liên kết kháng nguyên nêu trong bản mô tả này liên kết với FGFR1c, cụ thể là FGFR1c của người, khi được kết hợp với β-Klotho. Trình tự nucleotit mã hóa cho FGFR1c của người (số hiệu lưu trữ Ngân hàng gen NM_023110) được đề xuất:

ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTCACAGCCACA CTCTGCACCGCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCCTGAACAAGCCCAGCCCTGG GGAGCCCCTGTGGAAGTGGAGTCCTTCCTGGTCCACCCCGGTGACCTGCTG CAGCTTCGCTGTCGGCTGCGGGACGATGTGCAGAGCATCAACTGGCTGCG

GGACGGGGTGCAGCTGGCGGAAAGCAACCGCACCCGCATCACAGGGGAG
GAGGTGGAGGTGCAGGACTCCGTGCCCGCAGACTCCGGCCTCTATGCTTGC
GTAACCAGCAGCCCCTCGGGCAGTGACACCACCTACTTCTCCGTCAATGTT
TCAGATGCTCTCCCCTCCTCGGAGGATGATGATGATGATGATGACTCCTCT
TCAGAGGAGAAAGAAACAGATAACACCAAACCAAACCGTATGCCCGTAGC
TCCATATTGGACATCACCAGAAAAGATGGAAAAGAAATTGCATGCAGTGC
CGGCTGCCAAGACAGTGAAGTTCAAATGCCCTTCCAGTGGGACACCAAAC
CCAACACTGCGCTGGTTGAAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGACCACAG
AATTGGAGGCTACAAGGTCCGTTATGCCACCTGGAGCATCATAATGGACTC
TGTGGTGCCCTCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATTGTGGAGAATGAGTA
CGGCAGCATCAACCACACATACCAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCCCCTC
ACCGGCCCATCCTGCAAGCAGGGTTGCCCGCCAACAAAACAGTGGCCCTG
GGTAGCAACGTGGAGTTCATGTGTAAGGTGTACAGTGACCCGCAGCCGCA
CATCCAGTGGCTAAAGCACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATTGGCCCAG
ACAACCTGCCTTATGTCCAGATCTTGAAGACTGCTGGAGTTAATACCACCG
ACAAAGAGATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTCTCCTTTGAGGACGCA
GGGGAGTATACGTGCTTGGCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCCATCACTCT
GCATGGTTGACCGTTCTGGAAGCCCTGGAAGAGAGGCCGGCAGTGATGAC
CTCGCCCCTGTACCTGGAGATCATCATCTATTGCACAGGGGCCTTCCTCAT
CTCCTGCATGGTGGGGTCGGTCATCGTCTACAAGATGAAGAGTGGTACCAA
GAAGAGTGACTTCCACAGCCAGATGGCTGTGCACAAGCTGGCCAAGAGCA
TCCCTCTGCGCAGACAGGTAACAGTGTCTGCTGACTCCAGTGCATCCATGA
ACTCTGGGGTTCTTCTGGTTCGGCCATCACGGCTCTCCTCCAGTGGGACTC
CCATGCTAGCAGGGGTCTCTGAGTATGAGCTTCCCGAAGACCCTCGCTGGG
AGCTGCCTCGGGACAGACTGGTCTTAGGCAAACCCCTGGGAGAGGGCTGC
TTTGGGCAGGTGGTGTTGGCAGAGGCTATCGGGCTGGACAAGGACAAACC
CAACCGTGTGACCAAAGTGGCTGTGAAGATGTTGAAGTCGGACGCAACAG
AGAAAGACTTGTCAGACCTGATCTCAGAAATGGAGATGATGAAGATGATC
GGGAAGCATAAGAATATCATCAACCTGCTGGGGGCCTGCACGCAGGATGG
TCCCTTGTATGTCATCGTGGAGTATGCCTCCAAGGGCAACCTGCGGGAGTA
CCTGCAGGCCCGGAGGCCCCCAGGGCTGGAATACTGCTACAACCCCAGCC
ACAACCCAGAGGAGCAGCTCTCCTCCAAGGACCTGGTGTCCTGCGCCTACC

AGGTGGCCCGAGGCATGGAGTATCTGGCCTCCAAGAAGTGCATACACCGA
GACCTGGCAGCCAGGAATGTCCTGGTGACAGAGGACAATGTGATGAAGAT
AGCAGACTTTGGCCTCGCACGGGACATTCACCACATCGACTACTATAAAA
AGACAACCAACGGCCGACTGCCTGTGAAGTGGATGGCACCCGAGGCATTA
TTTGACCGGATCTACACCCACCAGAGTGATGTGTGGTCTTTCGGGGTGCTC
CTGTGGGAGATCTTCACTCTGGGCGGCTCCCCATACCCCGGTGTGCCTGTG
GAGGAACTTTTCAAGCTGCTGAAGGAGGGTCACCGCATGGACAAGCCCAG
TAACTGCACCAACGAGCTGTACATGATGATGCGGGACTGCTGGCATGCAG
TGCCCTCACAGAGACCCACCTTCAAGCAGCTGGTGGAAGACCTGGACCGC
ATCGTGGCCTTGACCTCCAACCAGGAGTACCTGGACCTGTCCATGCCCCTG
GACCAGTACTCCCCCAGCTTTCCCGACACCCGGAGCTCTACGTGCTCCTCA
GGGGAGGATTCCGTCTTCTCTCATGAGCCGCTGCCCGAGGAGCCCTGCCTG
CCCCGACACCCAGCCCAGCTTGCCAATGGCGGACTCAAACGCCGCTGA
(SEQ ID NO: 3).

Trình tự axit amin của FGFR1c của người (số hiệu lưu trữ Ngân hàng gen NP_075598) được đề xuất:

MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQAQPWGAPVEVESFLVHPGDLL
QLRCRLRDDVQSINWLRDGVQLAESNRTRITGEEVEVQDSVPADSGLYACVT
SSPSGSDTTYFSVNVSDALPSSEDDDDDDDSSSEEKETDNTKPNRMPVAPYWT
SPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPSSGTPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKV
RYATWSIIMDSVVPSDKGNYTCIVENEYGSINHTYQLDVVERSPHRPILQAGLP
ANKTVALGSNVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKIGPDNLPYVQILKTAG
VNTTDKEMEVLHLRNVSFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHSAWLTVLEALEERPA
VMTSPLYLEIIIYCTGAFLISCMVGSVIVYKMKSGTKKSDFHSQMAVHKLAKSI
PLRRQVTVSADSSASMNSGVLLVRPSRLSSSGTPMLAGVSEYELPEDPRWELP
RDRLVLGKPLGEGCFGQVVLAEAIGLDKDKPNRVTKVAVKMLKSDATEKDL
SDLISEMEMMKMIGKHKNIINLLGACTQDGPLYVIVEYASKGNLREYLQARRP
PGLEYCYNPSHNPEEQLSSKDLVSCAYQVARGMEYLASKKCIHRDLAARNVL
VTEDNVMKIADFGLARDIHHIDYYKKTTNGRLPVKWMAPEALFDRIYTHQSD
VWSFGVLLWEIFTLGGSPYPGVPVEELFKLLKEGHRMDKPSNCTNELYMMM
RDCWHAVPSQRPTFKQLVEDLDRIVALTSNQEYLDLSMPLDQYSPSFPDTRSS
TCSSGEDSVFSHEPLPEEPCLPRHPAQLANGGLKRR (SEQ ID NO: 4).

Protein liên kết kháng nguyên nêu trong bản mô tả này liên kết với phần ngoại bào của FGFR1c. Ví dụ về vùng ngoại bào của FGFR1c là:

MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQAQPWGAPVEVESFLVHPGDLL
QLRCRLRDDVQSINWLRDGVQLAESNRTRITGEEVEVQDSVPADSGLYACVT
SSPSGSDTTYFSVNVSDALPSSEDDDDDDDSSSEEKETDNTKPNRMPVAPYWT
SPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPSSGTPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKV
RYATWSIIMDSVVPSDKGNYTCIVENEYGSINHTYQLDVVERSPHRPILQAGLP
ANKTVALGSNVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKIGPDNLPYVQILKTAG
VNTTDKEMEVLHLRNVSFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHSAWLTVLEALEERPA
VMTSPLY (SEQ ID NO: 5).

Như được nêu trong bản mô tả này, protein FGFR1c cũng có thể bao gồm mảnh. Trong bản mô tả này, các thuật ngữ này được sử dụng theo cách có thể thay thế cho nhau để chỉ thụ thể, cụ thể là và trừ quy có quy định khác, thụ thể của người, mà khi kết hợp với β-Klotho và FGF21, gây ra hoạt tính truyền tín hiệu giống FGF21.

Thuật ngữ FGFR1c còn bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự axit amin FGFR1c, ví dụ, vị trí glycosyl hóa liên kết N có thể có. Do đó, protein liên kết kháng nguyên này có thể liên kết với hoặc được tạo ra từ protein được glycosyl hóa tại một hoặc nhiều vị trí trong số các vị trí này.

β-Klotho

Protein liên kết kháng nguyên nêu trong bản mô tả này liên kết với β-Klotho, cụ thể là β-Klotho của người. Trình tự nucleotit mã hóa cho β-Klotho của người (số hiệu lưu trữ Ngân hàng gen NM_175737) được đề xuất:

ATGAAGCCAGGCTGTGCGGCAGGATCTCCAGGGAATGAATGGATTTTCTTC
AGCACTGATGAAATAACCACACGCTATAGGAATACAATGTCCAACGGGGG
ATTGCAAAGATCTGTCATCCTGTCAGCACTTATTCTGCTACGAGCTGTTACT
GGATTCTCTGGAGATGGAAGAGCTATATGGTCTAAAAATCCTAATTTTACT
CCGGTAAATGAAAGTCAGCTGTTTCTCTATGACACTTTCCCTAAAAACTTTT
TCTGGGGTATTGGGACTGGAGCATTGCAAGTGGAAGGGAGTTGGAAGAAG
GATGGAAAAGGACCTTCTATATGGGATCATTTCATCCACACACACCTTAAA
AATGTCAGCAGCACGAATGGTTCCAGTGACAGTTATATTTTTCTGGAAAAA
GACTTATCAGCCCTGGATTTTATAGGAGTTTCTTTTTATCAATTTTCAATTT

CCTGGCCAAGGCTTTTCCCCGATGGAATAGTAACAGTTGCCAACGCAAAA
GGTCTGCAGTACTACAGTACTCTTCTGGACGCTCTAGTGCTTAGAAACATT
GAACCTATAGTTACTTTATACCACTGGGATTTGCCTTTGGCACTACAAGAA
AAATATGGGGGGTGGAAAAATGATACCATAATAGATATCTTCAATGACTA
TGCCACATACTGTTTCCAGATGTTTGGGGACCGTGTCAAATATTGGATTAC
AATTCACAACCCATATCTAGTGGCTTGGCATGGGTATGGGACAGGTATGCA
TGCCCCTGGAGAGAAGGGAAATTTAGCAGCTGTCTACACTGTGGGACACA
ACTTGATCAAGGCTCACTCGAAAGTTTGGCATAACTACAACACACATTTCC
GCCCACATCAGAAGGGTTGGTTATCGATCACGTTGGGATCTCATTGGATCG
AGCCAAACCGGTCGGAAAACACGATGGATATATTCAAATGTCAACAATCC
ATGGTTTCTGTGCTTGGATGGTTTGCCAACCCTATCCATGGGGATGGCGAC
TATCCAGAGGGGATGAGAAAGAAGTTGTTCTCCGTTCTACCCATTTTCTCT
GAAGCAGAGAAGCATGAGATGAGAGGCACAGCTGATTTCTTTGCCTTTTCT
TTTGGACCCAACAACTTCAAGCCCCTAAACACCATGGCTAAAATGGGACA
AAATGTTTCACTTAATTTAAGAGAAGCGCTGAACTGGATTAAACTGGAATA
CAACAACCCTCGAATCTTGATTGCTGAGAATGGCTGGTTCACAGACAGTCG
TGTGAAAACAGAAGACACCACGGCCATCTACATGATGAAGAATTTCCTCA
GCCAGGTGCTTCAAGCAATAAGGTTAGATGAAATACGAGTGTTTGGTTATA
CTGCCTGGTCTCTCCTGGATGGCTTTGAATGGCAGGATGCTTACACCATCC
GCCGAGGATTATTTTATGTGGATTTTAACAGTAAACAGAAAGAGCGGAAA
CCTAAGTCTTCAGCACACTACTACAAACAGATCATACGAGAAAATGGTTTT
TCTTTAAAAGAGTCCACGCCAGATGTGCAGGGCCAGTTTCCCTGTGACTTC
TCCTGGGGTGTCACTGAATCTGTTCTTAAGCCCGAGTCTGTGGCTTCGTCCC
CACAGTTCAGCGATCCTCATCTGTACGTGTGGAACGCCACTGGCAACAGAC
TGTTGCACCGAGTGGAAGGGGTGAGGCTGAAAACACGACCCGCTCAATGC
ACAGATTTTGTAAACATCAAAAAACAACTTGAGATGTTGGCAAGAATGAA
AGTCACCCACTACCGGTTTGCTCTGGATTGGGCCTCGGTCCTTCCCACTGG
CAACCTGTCCGCGGTGAACCGACAGGCCCTGAGGTACTACAGGTGCGTGG
TCAGTGAGGGGCTGAAGCTTGGCATCTCCGCGATGGTCACCCTGTATTATC
CGACCCACGCCCACCTAGGCCTCCCCGAGCCTCTGTTGCATGCCGACGGGT
GGCTGAACCCATCGACGGCCGAGGCCTTCCAGGCCTACGCTGGGCTGTGCT
TCCAGGAGCTGGGGGACCTGGTGAAGCTCTGGATCACCATCAACGAGCCT

AACCGGCTAAGTGACATCTACAACCGCTCTGGCAACGACACCTACGGGGC
GGCGCACAACCTGCTGGTGGCCCACGCCCTGGCCTGGCGCCTCTACGACCG
GCAGTTCAGGCCCTCACAGCGCGGGGCCGTGTCGCTGTCGCTGCACGCGG
ACTGGGCGGAACCCGCCAACCCCTATGCTGACTCGCACTGGAGGGCGGCC
GAGCGCTTCCTGCAGTTCGAGATCGCCTGGTTCGCCGAGCCGCTCTTCAAG
ACCGGGGACTACCCCGCGGCCATGAGGGAATACATTGCCTCCAAGCACCG
ACGGGGGCTTTCCAGCTCGGCCCTGCCGCGCCTCACCGAGGCCGAAAGGA
GGCTGCTCAAGGGCACGGTCGACTTCTGCGCGCTCAACCACTTCACCACTA
GGTTCGTGATGCACGAGCAGCTGGCCGGCAGCCGCTACGACTCGGACAGG
GACATCCAGTTTCTGCAGGACATCACCCGCCTGAGCTCCCCCACGCGCCTG
GCTGTGATTCCCTGGGGGGTGCGCAAGCTGCTGCGGTGGGTCCGGAGGAA
CTACGGCGACATGGACATTTACATCACCGCCAGTGGCATCGACGACCAGG
CTCTGGAGGATGACCGGCTCCGGAAGTACTACCTAGGGAAGTACCTTCAG
GAGGTGCTGAAAGCATACCTGATTGATAAAGTCAGAATCAAAGGCTATTA
TGCATTCAAACTGGCTGAAGAGAAATCTAAACCCAGATTTGGATTCTTCAC
ATCTGATTTTAAAGCTAAATCCTCAATACAATTTTACAACAAAGTGATCAG
CAGCAGGGGCTTCCCTTTTGAGAACAGTAGTTCTAGATGCAGTCAGACCCA
AGAAAATACAGAGTGCACTGTCTGCTTATTCCTTGTGCAGAAGAAACCACT
GATATTCCTGGGTTGTTGCTTCTTCTCCACCCTGGTTCTACTCTTATCAATT
GCCATTTTTCAAAGGCAGAAGAGAAGAAAGTTTTGGAAAGCAAAAAACTT
ACAACACATACCATTAAAGAAAGGCAAGAGAGTTGTTAGCTAA (SEQ ID NO: 6).

Trình tự axit amin của β-Klotho có chiều dài đầy đủ của người (số hiệu lưu trữ Ngân hàng gen NP_783864) được đề xuất:

MKPGCAAGSPGNEWIFFSTDEITTRYRNTMSNGGLQRSVILSALILLRAVTGFS
GDGRAIWSKNPNFTPVNESQLFLYDTFPKNFFWGIGTGALQVEGSWKKDGKG
PSIWDHFIHTHLKNVSSTNGSSDSYIFLEKDLSALDFIGVSFYQFSISWPRLFPDG
IVTVANAKGLQYYSTLLDALVLRNIEPIVTLYHWDLPLALQEKYGGWKNDTII
DIFNDYATYCFQMFGDRVKYWITIHNPYLVAWHGYGTGMHAPGEKGNLAAV
YTVGHNLIKAHSKVWHNYNTHFRPHQKGWLSITLGSHWIEPNRSENTMDIFK
CQQSMVSVLGWFANPIHGDGDYPEGMRKKLFSVLPIFSEAEKHEMRGTADFF
AFSFGPNNFKPLNTMAKMGQNVSLNLREALNWIKLEYNNPRILIAENGWFTD

SRVKTEDTTAIYMMKNFLSQVLQAIRLDEIRVFGYTAWSLLDGFEWQDAYTIR
RGLFYVDFNSKQKERKPKSSAHYYKQIIRENGFSLKESTPDVQGQFPCDFSWG
VTESVLKPESVASSPQFSDPHLYVWNATGNRLLHRVEGVRLKTRPAQCTDFV
NIKKQLEMLARMKVTHYRFALDWASVLPTGNLSAVNRQALRYYRCVVSEGL
KLGISAMVTLYYPTHAHLGLPEPLLHADGWLNPSTAEAFQAYAGLCFQELGD
LVKLWITINEPNRLSDIYNRSGNDTYGAAHNLLVAHALAWRLYDRQFRPSQR
GAVSLSLHADWAEPANPYADSHWRAAERFLQFEIAWFAEPLFKTGDYPAAM
REYIASKHRRGLSSSALPRLTEAERRLLKGTVDFCALNHFTTRFVMHEQLAGS
RYDSDRDIQFLQDITRLSSPTRLAVIPWGVRKLLRWVRRNYGDMDIYITASGID
DQALEDDRLRKYYLGKYLQEVLKAYLIDKVRIKGYYAFKLAEEKSKPRFGFF
TSDFKAKSSIQFYNKVISSRGFPFENSSSRCSQTQENTECTVCLFLVQKKPLIFL
GCCFFSTLVLLLSIAIFQRQKRRKFWKAKNLQHIPLKKGKRVVS (SEQ ID NO:
7).

Protein liên kết kháng nguyên nêu trong bản mô tả này liên kết với phần ngoại bào của β-Klotho. Ví dụ về vùng ngoại bào của β-Klotho là:

MKPGCAAGSPGNEWIFFSTDEITTRYRNTMSNGGLQRSVILSALILLRAVTGFS
GDGRAIWSKNPNFTPVNESQLFLYDTFPKNFFWGIGTGALQVEGSWKKDGKG
PSIWDHFIHTHLKNVSSTNGSSDSYIFLEKDLSALDFIGVSFYQFSISWPRLFPDG
IVTVANAKGLQYYSTLLDALVLRNIEPIVTLYHWDLPLALQEKYGGWKNDTII
DIFNDYATYCFQMFGDRVKYWITIHNPYLVAWHGYGTGMHAPGEKGNLAAV
YTVGHNLIKAHSKVWHNYNTHFRPHQKGWLSITLGSHWIEPNRSENTMDIFK
CQQSMVSVLGWFANPIHGDGDYPEGMRKKLFSVLPIFSEAEKHEMRGTADFF
AFSFGPNNFKPLNTMAKMGQNVSLNLREALNWIKLEYNNPRILIAENGWFTD
SRVKTEDTTAIYMMKNFLSQVLQAIRLDEIRVFGYTAWSLLDGFEWQDAYTIR
RGLFYVDFNSKQKERKPKSSAHYYKQIIRENGFSLKESTPDVQGQFPCDFSWG
VTESVLKPESVASSPQFSDPHLYVWNATGNRLLHRVEGVRLKTRPAQCTDFV
NIKKQLEMLARMKVTHYRFALDWASVLPTGNLSAVNRQALRYYRCVVSEGL
KLGISAMVTLYYPTHAHLGLPEPLLHADGWLNPSTAEAFQAYAGLCFQELGD
LVKLWITINEPNRLSDIYNRSGNDTYGAAHNLLVAHALAWRLYDRQFRPSQR
GAVSLSLHADWAEPANPYADSHWRAAERFLQFEIAWFAEPLFKTGDYPAAM
REYIASKHRRGLSSSALPRLTEAERRLLKGTVDFCALNHFTTRFVMHEQLAGS
RYDSDRDIQFLQDITRLSSPTRLAVIPWGVRKLLRWVRRNYGDMDIYITASGID

DQALEDDRLRKYYLGKYLQEVLKAYLIDKVRIKGYYAFKLAEEKSKPRFGFF TSDFKAKSSIQFYNKVISSRGFPFENSSSRCSQTQENTECTVCLFLVQKKP (SEQ ID NO: 8).

Dạng của chuột của β-Klotho, và mảnh và cấu trúc dưới trình tự của chúng, có thể được sử dụng trong việc nghiên cứu và/hoặc tạo cấu trúc phân tử được đề xuất trong bản mô tả này. Trình tự nucleotit mã hóa cho β-Klotho của chuột (số hiệu lưu trữ Ngân hàng gen NM_031180) được đề xuất:

ATGAAGACAGGCTGTGCAGCAGGGTCTCCGGGGAATGAATGGATTTTCTTC
AGCTCTGATGAAAGAAACACACGCTCTAGGAAAACAATGTCCAACAGGGC
ACTGCAAAGATCTGCCGTGCTGTCTGCGTTTGTTCTGCTGCGAGCTGTTACC
GGCTTCTCCGGAGACGGGAAAGCAATATGGGATAAAAAACAGTACGTGAG
TCCGGTAAACCCAAGTCAGCTGTTCCTCTATGACACTTTCCCTAAAAACTT
TTCCTGGGGCGTTGGGACCGGAGCATTTCAAGTGGAAGGGAGTTGGAAGA
CAGATGGAAGAGGACCCTCGATCTGGGATCGGTACGTCTACTCACACCTG
AGAGGTGTCAACGGCACAGACAGATCCACTGACAGTTACATCTTTCTGGA
AAAAGACTTGTTGGCTCTGGATTTTTTAGGAGTTTCTTTTTATCAGTTCTCA
ATCTCCTGGCCACGGTTGTTTCCCAATGGAACAGTAGCAGCAGTGAATGCG
CAAGGTCTCCGGTACTACCGTGCACTTCTGGACTCGCTGGTACTTAGGAAT
ATCGAGCCCATTGTTACCTTGTACCATTGGGATTTGCCTCTGACGCTCCAG
GAAGAATATGGGGGCTGGAAAAATGCAACTATGATAGATCTCTTCAACGA
CTATGCCACATACTGCTTCCAGACCTTTGGAGACCGTGTCAAATATTGGAT
TACAATTCACAACCCTTACCTTGTTGCTTGGCATGGGTTTGGCACAGGTAT
GCATGCACCAGGAGAGAAGGGAAATTTAACAGCTGTCTACACTGTGGGAC
ACAACCTGATCAAGGCACATTCGAAAGTGTGGCATAACTACGACAAAAAC
TTCCGCCCTCATCAGAAGGGTTGGCTCTCCATCACCTTGGGGTCCCATTGG
ATAGAGCCAAACAGAACAGACAACATGGAGGACGTGATCAACTGCCAGC
ACTCCATGTCCTCTGTGCTTGGATGGTTCGCCAACCCCATCCACGGGGACG
GCGACTACCCTGAGTTCATGAAGACGGGCGCCATGATCCCCGAGTTCTCTG
AGGCAGAGAAGGAGGAGGTGAGGGGCACGGCTGATTTCTTTGCCTTTTCCT
TCGGGCCCAACAACTTCAGGCCCTCAAACACCGTGGTGAAAATGGGACAA
AATGTATCACTCAACTTAAGGCAGGTGCTGAACTGGATTAAACTGGAATAC
GATGACCCTCAAATCTTGATTTCGGAGAACGGCTGGTTCACAGATAGCTAT

ATAAAGACAGAGGACACCACGGCCATCTACATGATGAAGAATTTCCTAAA
CCAGGTTCTTCAAGCAATAAAATTTGATGAAATCCGCGTGTTTGGTTATAC
GGCCTGGACTCTCCTGGATGGCTTTGAGTGGCAGGATGCCTATACGACCCG
ACGAGGGCTGTTTTATGTGGACTTTAACAGTGAGCAGAAAGAGAGGAAAC
CCAAGTCCTCGGCTCATTACTACAAGCAGATCATACAAGACAACGGCTTCC
CTTTGAAAGAGTCCACGCCAGACATGAAGGGTCGGTTCCCCTGTGATTTCT
CTTGGGGAGTCACTGAGTCTGTTCTTAAGCCCGAGTTTACGGTCTCCTCCC
CGCAGTTTACCGATCCTCACCTGTATGTGTGGAATGTCACTGGCAACAGAT
TGCTCTACCGAGTGGAAGGGGTAAGGCTGAAAACAAGACCATCCCAGTGC
ACAGATTATGTGAGCATCAAAAAACGAGTTGAAATGTTGGCAAAAATGAA
AGTCACCCACTACCAGTTTGCTCTGGACTGGACCTCTATCCTTCCCACTGG
CAATCTGTCCAAAGTTAACAGACAAGTGTTAAGGTACTATAGGTGTGTGGT
GAGCGAAGGACTGAAGCTGGGCGTCTTCCCCATGGTGACGTTGTACCACC
CAACCCACTCCCATCTCGGCCTCCCCCTGCCACTTCTGAGCAGTGGGGGGT
GGCTAAACATGAACACAGCCAAGGCCTTCCAGGACTACGCTGAGCTGTGC
TTCCGGGAGTTGGGGGACTTGGTGAAGCTCTGGATCACCATCAATGAGCCT
AACAGGCTGAGTGACATGTACAACCGCACGAGTAATGACACCTACCGTGC
AGCCCACAACCTGATGATCGCCCATGCCCAGGTCTGGCACCTCTATGATAG
GCAGTATAGGCCGGTCCAGCATGGGGCTGTGTCGCTGTCCTTACATTGCGA
CTGGGCAGAACCTGCCAACCCCTTTGTGGATTCACACTGGAAGGCAGCCG
AGCGCTTCCTCCAGTTTGAGATCGCCTGGTTTGCAGATCCGCTCTTCAAGA
CTGGCGACTATCCATCGGTTATGAAGGAATACATCGCCTCCAAGAACCAG
CGAGGGCTGTCTAGCTCAGTCCTGCCGCGCTTCACCGCGAAGGAGAGCAG
GCTGGTGAAGGGTACCGTCGACTTCTACGCACTGAACCACTTCACTACGAG
GTTCGTGATACACAAGCAGCTGAACACCAACCGCTCAGTTGCAGACAGGG
ACGTCCAGTTCCTGCAGGACATCACCCGCCTAAGCTCGCCCAGCCGCCTGG
CTGTAACACCCTGGGGAGTGCGCAAGCTCCTTGCGTGGATCCGGAGGAAC
TACAGAGACAGGGATATCTACATCACAGCCAATGGCATCGATGACCTGGC
TCTAGAGGATGATCAGATCCGAAAGTACTACTTGGAGAAGTATGTCCAGG
AGGCTCTGAAAGCATATCTCATTGACAAGGTCAAAATCAAAGGCTACTAT
GCATTCAAACTGACTGAAGAGAAATCTAAGCCTAGATTTGGATTTTTCACC
TCTGACTTCAGAGCTAAGTCCTCTGTCCAGTTTTACAGCAAGCTGATCAGC

AGCAGTGGCCTCCCCGCTGAGAACAGAAGTCCTGCGTGTGGTCAGCCTGC
GGAAGACACAGACTGCACCATTTGCTCATTTCTCGTGGAGAAGAAACCAC
TCATCTTCTTCGGTTGCTGCTTCATCTCCACTCTGGCTGTACTGCTATCCAT
CACCGTTTTTCATCATCAAAAGAGAAGAAAATTCCAGAAAGCAAGGAACT
TACAAAATATACCATTGAAGAAAGGCCACAGCAGAGTTTTCAGCTAA (SEQ
ID NO: 469)

Trình tự axit amin của β-Klotho có chiều dài đầy đủ của chuột (số hiệu lưu trữ Ngân hàng gen NP_112457) được đề xuất:

MKTGCAAGSPGNEWIFFSSDERNTRSRKTMSNRALQRSAVLSAFVLLRAVTG
FSGDGKAIWDKKQYVSPVNPSQLFLYDTFPKNFSWGVGTGAFQVEGSWKTD
GRGPSIWDRYVYSHLRGVNGTDRSTDSYIFLEKDLLALDFLGVSFYQFSISWPR
LFPNGTVAAVNAQGLRYYRALLDSLVLRNIEPIVTLYHWDLPLTLQEEYGGW
KNATMIDLFNDYATYCFQTFGDRVKYWITIHNPYLVAWHGFGTGMHAPGEK
GNLTAVYTVGHNLIKAHSKVWHNYDKNFRPHQKGWLSITLGSHWIEPNRTD
NMEDVINCQHSMSSVLGWFANPIHGDGDYPEFMKTGAMIPEFSEAEKEEVRG
TADFFAFSFGPNNFRPSNTVVKMGQNVSLNLRQVLNWIKLEYDDPQILISENG
WFTDSYIKTEDTTAIYMMKNFLNQVLQAIKFDEIRVFGYTAWTLLDGFEWQD
AYTTRRGLFYVDFNSEQKERKPKSSAHYYKQIIQDNGFPLKESTPDMKGRFPC
DFSWGVTESVLKPEFTVSSPQFTDPHLYVWNVTGNRLLYRVEGVRLKTRPSQ
CTDYVSIKKRVEMLAKMKVTHYQFALDWTSILPTGNLSKVNRQVLRYYRCV
VSEGLKLGVFPMVTLYHPTHSHLGLPLPLLSSGGWLNMNTAKAFQDYAELCF
RELGDLVKLWITINEPNRLSDMYNRTSNDTYRAAHNLMIAHAQVWHLYDRQ
YRPVQHGAVSLSLHCDWAEPANPFVDSHWKAAERFLQFEIAWFADPLFKTGD
YPSVMKEYIASKNQRGLSSSVLPRFTAKESRLVKGTVDFYALNHFTTRFVIHK
QLNTNRSVADRDVQFLQDITRLSSPSRLAVTPWGVRKLLAWIRRNYRDRDIYI
TANGIDDLALEDDQIRKYYLEKYVQEALKAYLIDKVKIKGYYAFKLTEEKSKP
RFGFFTSDFRAKSSVQFYSKLISSSGLPAENRSPACGQPAEDTDCTICSFLVEKK
PLIFFGCCFISTLAVLLSITVFHHQKRRKFQKARNLQNIPLKKGHSRVFS (SEQ
ID NO: 468)

Như được nêu trong bản mô tả này, protein β-Klotho cũng có thể bao gồm mảnh. Trong bản mô tả này, các thuật ngữ này được sử dụng theo cách có thể thay thế cho nhau để chỉ đồng thụ thể, cụ thể là và trừ quy có quy định khác, đồng thụ thể của

người, mà khi được kết hợp với FGFR1c và FGF21, gây ra hoạt tính truyền tín hiệu giống FGF21.

Thuật ngữ β-Klotho còn bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự axit amin β-Klotho, ví dụ, vị trí glycosyl hóa liên kết N có thể có. Do đó, protein liên kết kháng nguyên này có thể liên kết với hoặc được tạo ra từ protein được glycosyl hóa tại một hoặc nhiều vị trí trong số các vị trí này.

Protein liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu với một hoặc nhiều trong số β-Klotho, FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c, FGFR4c

Các tác nhân liên kết chọn lọc hữu dụng để điều tiết sự truyền tín hiệu giống FGF21 được đề xuất. Các tác nhân này bao gồm, ví dụ, protein liên kết kháng nguyên mà chứa miền liên kết kháng nguyên (ví dụ, kháng thể chuỗi đơn, kháng thể miền, kháng thể một phần, chất bám dính miễn dịch, và polypeptit có vùng liên kết kháng nguyên) và liên kết đặc hiệu với FGFR1c, β-Klotho hoặc cả FGFR1c và β-Klotho, cụ thể là FGFR1c của người và β-Klotho của người. Một số trong số các tác nhân này, ví dụ, hữu dụng trong việc bắt chước tác dụng truyền tín hiệu được tạo ra *in vivo* bằng cách kết hợp FGFR1c với β-Klotho và với FGF21, và do đó có thể được sử dụng để tăng cường hoặc điều tiết một hoặc nhiều hoạt tính liên quan đến việc truyền tín hiệu giống FGF21.

Thông thường, protein liên kết kháng nguyên nêu trong bản mô tả này thường chứa một hoặc nhiều CDR nêu trong bản mô tả này (ví dụ, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 CDR). Theo một số phương án, protein liên kết kháng nguyên được biểu hiện một cách tự nhiên bởi các dòng, trong khi theo các phương án khác, protein liên kết kháng nguyên này có thể chứa (a) cấu trúc khung polypeptit và (b) một hoặc nhiều CDR mà được cài xen vào trong và/hoặc được kết nối với cấu trúc khung polypeptit. Theo một số phương án trong số các phương án này, CDR tạo thành thành phần của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ được biểu hiện bởi các dòng nêu trong bản mô tả này; theo các phương án khác, CDR có thể được cài xen vào trong khung trong đó CDR này không được biểu hiện một cách tự nhiên. Cấu trúc khung polypeptit có thể có nhiều dạng khác nhau. Ví dụ, cấu trúc khung polypeptit có thể là, hoặc chứa, khung của kháng thể có trong tự nhiên, hoặc mảnh hoặc biến thể của chúng, hoặc nó có thể được tổng hợp hoàn toàn về bản chất. Ví dụ về các cấu trúc protein liên kết kháng nguyên khác nhau

được mô tả thêm dưới đây.

Theo một số phương án trong đó protein liên kết kháng nguyên chứa (a) cấu trúc khung polypeptit và (b) một hoặc nhiều CDR mà được cài xen vào trong và/hoặc được kết nối với cấu trúc khung polypeptit, cấu trúc khung polypeptit của protein liên kết kháng nguyên này là kháng thể hoặc có nguồn gốc từ kháng thể, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, kháng thể đơn dòng, kháng thể đặc hiệu kép, kháng thể mini, kháng thể miền, kháng thể tổng hợp (đôi khi được gọi trong bản mô tả này là "thể bắt chước kháng thể"), kháng thể khảm, kháng thể được làm giống như của người, thể dung hợp kháng thể (đôi khi được gọi là "thể liên hợp kháng thể"), và phần hoặc mảnh của mỗi loại, một cách tương ứng. Trong một số trường hợp, protein liên kết kháng nguyên là mảnh có tính miễn dịch của kháng thể (ví dụ, Fab, Fab', $F(ab')_2$ hoặc scFv).

Một số protein liên kết kháng nguyên nhất định trong số các protein liên kết kháng nguyên được đề xuất trong bản mô tả này liên kết đặc hiệu với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4, bao gồm các dạng của người của các protein này. Theo một phương án, protein liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu với cả FGFR1c của người có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 5 và β-Klotho của người có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 8, và theo phương án khác, protein liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu với cả FGFR1c của người có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 5 và β-Klotho của người có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 8 và gây ra sự truyền tín hiệu giống FGF21. Do đó, protein liên kết kháng nguyên có thể, nhưng không cần phải, gây ra sự truyền tín hiệu giống FGF21.

Cấu trúc của protein liên kết kháng nguyên

Một số protein liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4, bao gồm các dạng của người của các protein được đề xuất trong bản mô tả này có cấu trúc thường được kết hợp với kháng thể có trong tự nhiên. Các đơn vị cấu trúc của kháng thể này thường chứa một hoặc nhiều tetrame, mỗi tetrame gồm hai cặp chuỗi polypeptit giống nhau, mặc dù một số loài động vật có vú cũng sản xuất kháng thể chỉ có một chuỗi nặng. Trong kháng thể điển hình, mỗi đôi hoặc cặp bao gồm một chuỗi "nhẹ" có chiều dài đầy đủ (theo một

số phương án nhất định, khoảng 25 kDa) và một chuỗi "nặng" có chiều dài đầy đủ (theo một số phương án nhất định, khoảng 50-70 kDa). Mỗi chuỗi globulin miễn dịch riêng biệt bao gồm một số "miền globulin miễn dịch", mỗi miền gồm xấp xỉ 90 đến 110 axit amin và biểu hiện kiểu gấp nếp đặc trưng. Các miền này là các đơn vị cơ sở cấu thành polypeptit kháng thể. Phần đầu tận amino của mỗi chuỗi thường bao gồm miền biến đổi chịu trách nhiệm cho việc nhận biết kháng nguyên. Phần đầu tận carboxy được bảo hơn hơn về mặt tiến hóa so với đầu còn lại của chuỗi và được gọi là "vùng cố định" hoặc "vùng C". Các chuỗi nhẹ của người thường được phân loại thành chuỗi nhẹ kappa ("κ") và lambda ("λ"), và mỗi chuỗi trong số các chuỗi này chứa một miền biến đổi và một miền cố định. Các chuỗi nặng thường được phân loại thành chuỗi mu, delta, gamma, alpha hoặc epsilon, và chúng xác định isotyp của kháng thể là IgM, IgD, IgG, IgA và IgE, một cách tương ứng. IgG có một số typ phụ, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, IgG1, IgG2, IgG3 và IgG4. Các typ phụ IgM bao gồm IgM và IgM2. Các typ phụ IgA bao gồm IgA1 và IgA2. Ở người, các isotyp IgA và IgD chứa bốn chuỗi nặng và bốn chuỗi nhẹ; các isotyp IgG và IgE chứa hai chuỗi nặng và hai chuỗi nhẹ; và isotyp IgM chứa năm chuỗi nặng và năm chuỗi nhẹ. Vùng C của chuỗi nặng thường chứa một hoặc nhiều miền mà có thể chịu trách nhiệm cho chức năng thực hiện. Số lượng miền vùng cố định của chuỗi nặng phụ thuộc vào isotyp. Ví dụ, mỗi chuỗi nặng IgG chứa ba miền vùng C được gọi đến là C_H1, C_H2 và C_H3. Kháng thể nêu trong bản mô tả này có thể có isotyp và typ phụ bất kỳ trong số các isotyp và typ phụ này. Theo một số phương án nhất định, protein liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu với một hoặc nhiều trong số (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4 là kháng thể có typ phụ IgG1, IgG2 hoặc IgG4.

Trong chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có chiều dài đầy đủ, vùng biến đổi và vùng cố định được kết nối bởi vùng "J" chứa khoảng 12 axit amin hoặc nhiều hơn, trong đó chuỗi nặng còn bao gồm vùng "D" chứa thêm khoảng 10 axit amin. Xem, ví dụ, ấn phẩm Fundamental Immunology, 2nd ed., Ch. 7 (Paul, W., ed.) 1989, New York: Raven Press. Các vùng biến đổi của mỗi cặp chuỗi nhẹ/chuỗi nặng thường tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên.

Một ví dụ về miền cố định chuỗi nặng IgG2 của kháng thể đơn dòng tiêu biểu

mà liên kết đặc hiệu với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4 có trình tự axit amin sau:

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP
AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIE
KTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 9).

Một ví dụ về miền cố định chuỗi nhẹ kappa của kháng thể đơn dòng tiêu biểu mà liên kết với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4 có trình tự axit amin sau:

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG
EC (SEQ ID NO: 10).

Một ví dụ về miền cố định chuỗi nhẹ lambda của kháng thể đơn dòng tiêu biểu mà liên kết với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4 có trình tự axit amin sau:

GQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAG
VETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEC
S (SEQ ID NO: 11).

Các vùng biến đổi của chuỗi globulin miễn dịch thường có cùng cấu trúc tổng thể, chứa các vùng khung (FR) tương đối bảo toàn được kết nối bởi ba vùng siêu biến, thường được gọi là "vùng xác định bổ trợ" hoặc CDR. CDR từ hai chuỗi của mỗi cặp chuỗi nặng/chuỗi nhẹ nêu trên thường được sắp hàng theo các vùng khung để tạo thành cấu trúc liên kết đặc hiệu với epitop đặc hiệu trên protein đích (ví dụ, (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4). Thông thường, từ đầu

tận N đến đầu tận C, các vùng biến đổi chuỗi nhẹ và chuỗi nặng có trong tự nhiên đều tuân theo thứ tự sau của các yếu tố này: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 và FR4. Hệ thống đánh số được đặt ra để gán số cho các axit amin chiếm đóng các vị trí trong mỗi miền trong số các miền này. Hệ thống đánh số này được định nghĩa trong ấn phẩm Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest (1987 and 1991, NIH, Bethesda, MD). Khi cần, CDR cũng có thể được định nghĩa lại theo hệ thống đặt tên thay thế, như hệ thống đặt tên của Chothia (xem ấn phẩm Chothia & Lesk, 1987, J. Mol. Biol. 196:901-917; Chothia et al., 1989, Nature 342:878-883 hoặc Honegger & Pluckthun, 2001, J. Mol. Biol. 309:657-670).

Các vùng biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ khác nhau của protein liên kết kháng nguyên nêu trong bản mô tả này được thể hiện trong bảng 2. Mỗi vùng trong số các vùng biến đổi này có thể được gắn vào các vùng cố định chuỗi nặng và chuỗi nhẹ để tạo thành chuỗi nặng và chuỗi nhẹ hoàn chỉnh của kháng thể, một cách tương ứng. Ngoài ra, mỗi trình tự trong số các trình tự chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được tạo ra như vậy có thể được kết hợp để tạo thành cấu trúc kháng thể hoàn chỉnh. Cần phải hiểu rằng các vùng biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được đề xuất trong bản mô tả này cũng có thể được gắn vào các miền cố định khác có các trình tự khác so với các trình tự tiêu biểu được liệt kê ở trên.

Ví dụ cụ thể về một số chuỗi nhẹ và chuỗi nặng có chiều dài đầy đủ của kháng thể được đề xuất trong bản mô tả này và trình tự axit amin tương ứng của chúng được tổng kết trong các bảng 1A và 1B. Bảng 1A thể hiện các trình tự chuỗi nhẹ tiêu biểu, và bảng 1B thể hiện các trình tự chuỗi nặng tiêu biểu.

Bảng 1A. Các trình tự chuỗi nhẹ tiêu biểu của kháng thể

SEQ ID NO:	Tên	Chứa trong dòng	Trình tự axit amin
12	L1	17C3	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSQSVH WYQQKPGQAPVLVVYDDSDRPSGIPERFSGSNS GNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVV FGGGTKLTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANK ATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETT KPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQV THEGSTVEKTVAPTECS
13	L2	22H5	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSQSVH WYQQKPGQAPVLVVYDDSDRPSGIPERFSGSNS GNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDNTSDHVV

SEQ ID NO:	Tên	Chứa trong dòng	Trình tự axit amin
			FGGGTKLTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANK ATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETT KPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQV THEGSTVEKTVAPTECS
14	L3	16H7 24H11	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSESVHW YQQKPGQAPVLVVYDDSDRPSGIPERFSGSNSG NTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDGNSDHVVF GGGTKLTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTK PSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVT HEGSTVEKTVAPTECS
15	L4	18G1	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQNFDSSYLA WYQQKPGQAPRLLIYGTSSRATGIPDRFSGIGSG TDFTLTINRLEPEDFAMYYCQQYGGSPLTFGGG TEVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
16	L5	17D8	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSGNYL AWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSAPLTFGGG TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
17	L6	26H11	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSGNYL AWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAMYYCQQYGSSPLTFGGG SKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
18	L7	12E4	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQNFDSNYL AWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDNFSGSG SGTDFTLTISRLEPEDFAMYYCQQYGSSPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC
19	L8	12C11	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQNFDSSSLA WYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAMYYCQQCGSSPLTFGGGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:	Tên	Chứa trong dòng	Trình tự axit amin
20	L9	21H2 21B4	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSTYLA WHQQKPGQGLRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSFTFGGGT RVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
21	L10	18B11.1	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYYNGF TYLDWFLQKPGQSPHLLIYLGSNRASGVPDRFS GSVSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQSLQTPF TFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC
22	L11	18B11.2	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVNSNLA WYQQKPGQAPRLLIYGVSTRATGIPARFSGSGS GTEFTLTIRSLQSEDFAVYYCQQYNNWPPTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC
23	L12	20D4	DIQLTQSPSSLSASIGDRVTITCRASQDIRYDLGW YQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGT EFTLTVSSLQPEDFATYYCLQHNSYPLTFGGGTK VEIERTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC
24	L13	46D11	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISIWLA WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANDFPITFGQG TRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
25	L14	40D2	DFVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLQSDG KTYLYWYLQKPGQPPHLLIYEVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQSIQLPR TFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC
26	L15	37D3	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGY NFLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSDRASGVPDRFS GSGSGTEFTLKISRVEAEDVGLYYCMQALQTPC SFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS

SEQ ID NO:	Tên	Chứa trong dòng	Trình tự axit amin
			VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC
27	L16	39F7	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSTYLA WYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSGSSPLTFGGGT EVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC
28	L17	39F11	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSTYLA WYQQKPGQAPSLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSGSSPLTFGGGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
29	L18	39G5	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSTYLA WYQQKPGQAPRLLIYGASFRATGIPDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSGSSPLTFGGGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC

Bảng 1B. Các trình tự chuỗi nặng tiêu biểu của kháng thể

SEQ ID NO:	Tên	Chứa trong dòng	Trình tự
30	H1	17C3	QVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTVSGFSLSNAR MGVSWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLK SRLTISKDTSKSQVVLTMTNMDPVDTATYYCAR ILLLGAYYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSN FGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPP CPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ FNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
31	H2	22H5	QVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTVSGFSLSNAR MGVSWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLK SRLTISKDTSKSQVVLTMTNMDPVDTATYYCAR ILLVGAYYYCGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPS

SEQ ID NO:	Tên	Chứa trong dòng	Trình tự
			VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSN FGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPP CPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ FNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
32	H3	16H7	QVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTVSGFSLNNAR MGVSWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLK SRLTISKDTSKSQVVLIMTNMDPVDTATYYCAR SVVTGGYYYDGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSN FGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPP CPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ FNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
33	H4	24H11	QVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTVSGFSLSNAR MGVSWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLK NRLTISKDTSKSQVVLIMTNMDPVDTATYYCAR SVVTGGYYYDGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSN FGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPP CPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ FNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
34	H5	18G1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASRFTFSTYA MSWVRQAPGKGLEWVSGISGSGVSTHYADSVK GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK SLIVVIVYALDHWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGT QTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCP APPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD

SEQ ID NO:	Tên	Chứa trong dòng	Trình tự
			VSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP APIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP MLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
35	H6	17D8	EVQLLESGGGLVQPGGYLRLSCAASGFTFSTYA MSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGVSTYYADSVK GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK SLIVVMVYVLDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFP LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFG TQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCP APPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP APIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP MLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
36	H7	26H11	EVQLLESGGGLVQPGGYLRLSCAASGFTFSTYA MSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGVSTNYADSVK GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK SLIVVMVYVLDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFP LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFG TQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCP APPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP APIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP MLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
37	H8	12E4 12C11	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASRFTFSTYA MSWVRQAPGKGLEWVSGISGSGVSTYYADSVK GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK SLIVVIVYALDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGT QTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCP APPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP APIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP

SEQ ID NO:	Tên	Chứa trong dòng	Trình tự
			MLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
38	H9	21H2	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYW SWIRQPAGKGLEWIGRIYTSGSTNYNPSLKSRVT MSKDTSKNQFSLKLRSVTAADTAVYYCARDPD GDYYYYGMDVWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGT QTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCP APPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP APIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP MLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
39	H10	21B4	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYFW SWIRQPAGKGLEWIGRIYTSGSTNYNPSLKSRVT MSIDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDPDG DYYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLA PCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQ TYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAP PVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST FRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAP IEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPML DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK
40	H11	18B11.1 18B11.2	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAW MSWVRQAPGKGLEWVGRIKSKTDGGTTDYAA PVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYF CTSTYSSGWYVWDYYGMDVWGQGTTVTVSSA STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERK CCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
41	H12	20D4	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTDL SMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQK

SEQ ID NO:	Tên	Chứa trong dòng	Trình tự
			FQGRITMTEDTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYC ASIVVVPAAIQSYYYYYGMGVWGQGTTVTVSS ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVER KCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
42	H13	46D11	QVTLKEAGPVLVKPTETLTLTCTVSGFSLSNAR MGVNWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLK SRLTISKDTSKSQVVLTMTNMDPVDTATYYCAR VRIAGDYYYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGP SVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVE CPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVS NKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
43	H14	39F11	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGI HWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSDKYYADSVK GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR DRAAAGLHYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKG PSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCV ECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
44	H15	39F7	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYG IHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSIKYYADSVK GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR DRAAAGLHYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKG PSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP

SEQ ID NO:	Tên	Chứa trong dòng	Trình tự
			SSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCV ECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
45	H16	39G5	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAVSGFTFSSYGI HWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSDKYYGDSVK GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR DRAAAGLHYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKG PSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCV ECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
46	H17	40D2	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGY NWSWIRQHPGKGLEWIGNIYYSGSTYYNPSLKS RVTISVDTSKNQFSLKLRSVTAADTAVYYCARE NIVVIPAAIFAGWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSN FGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPP CPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ FNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
47	H18	37D3	EVHLVESGGGLAKPGGSLRLSCAASGFTFRNAW MSWVRQAPGKGLEWVGRIKSKTDGGTTDYAA PVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAEYY CITDRVLSYYAMAVWGQGTTVTVSSASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSN FGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPP CPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ FNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKG

SEQ ID NO:	Tên	Chứa trong dòng	Trình tự
			LPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Một lần nữa, mỗi chuỗi nặng trong số các chuỗi nặng tiêu biểu (H1, H2, H3, v.v.) được liệt kê trong bảng 1B và 6A, nêu dưới đây, có thể được kết hợp với chuỗi nhẹ bất kỳ trong số các chuỗi nhẹ tiêu biểu được thể hiện trong bảng 1A và 6A, nêu dưới đây, để tạo thành kháng thể. Ví dụ về các tổ hợp như vậy bao gồm H1 được kết hợp với bất kỳ trong số L1 đến L18; H2 được kết hợp với bất kỳ trong số L1 đến L18; H3 được kết hợp với bất kỳ trong số L1 đến L18, và tương tự. Trong một số trường hợp, kháng thể bao gồm ít nhất một chuỗi nặng và một chuỗi nhẹ từ các trình tự được liệt kê trong các bảng 1A và 1B và 6A, nêu dưới đây; các ví dụ cụ thể về các cặp chuỗi nhẹ và chuỗi nặng này bao gồm L1 với H1, L2 với H2, L3 với H3, L4 với H4, L5 với H5, L6 với H6, L7 với H7, L8 với H8, L9 với H9, L10 với H10, L11 với H11, L12 với H12, L13 với H13, L14 với H14, L15 với H15, L16 với H16, L17 với H17 và L18 với H18. Ngoài các protein liên kết kháng nguyên chứa chuỗi nặng và chuỗi nhẹ từ cùng một dòng, chuỗi nặng từ dòng thứ nhất có thể được bắt cặp với chuỗi nhẹ từ dòng thứ hai (ví dụ, chuỗi nặng từ 46D11 được bắt cặp với chuỗi nhẹ từ 16H7 hoặc chuỗi nặng từ 16H7 được bắt cặp với chuỗi nhẹ từ 46D11). Nói chung, các cặp như vậy có thể chứa VL với độ tương đồng 90% hoặc lớn hơn có thể được bắt cặp với chuỗi nặng của dòng có trong tự nhiên. Trong một số trường hợp, kháng thể chứa hai chuỗi nặng khác nhau và hai chuỗi nhẹ khác nhau được liệt kê trong các bảng 1A và 1B và 6A, nêu dưới đây. Trong các trường hợp khác, kháng thể chứa hai chuỗi nhẹ giống nhau và hai chuỗi nặng giống nhau. Ví dụ, kháng thể hoặc mảnh có chức năng miễn dịch có thể bao gồm hai chuỗi nặng H1 và hai chuỗi nhẹ L1, hoặc hai chuỗi nặng H2 và hai chuỗi nhẹ L2, hoặc hai chuỗi nặng H3 và hai chuỗi nhẹ L3 và các tổ hợp tương tự khác của các cặp chuỗi nhẹ và các cặp chuỗi nặng như được liệt kê trong các bảng 1A và 1B và 6A, nêu dưới đây.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, "kháng thể một phần" được đề xuất. Kháng thể một phần là protein liên kết kháng nguyên hóa trị một chứa (i) chuỗi nhẹ nguyên

vẹn, và (ii) chuỗi nặng được dung hợp với vùng Fc (ví dụ, vùng Fc IgG2 nêu trong SEQ ID NO: 441), tùy ý thông qua trình tự liên kết. Trình tự liên kết này có thể là trình tự liên kết $(G_4S)_x$, trong đó "x" là số nguyên không phải là 0 (ví dụ, $(G_4S)_8$; SEQ ID NO: 440). Kháng thể một phần có thể được tạo cấu trúc bằng cách sử dụng các thành phần chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được đề xuất trong bản mô tả này. Ví dụ cụ thể về kháng thể một phần được bộc lộ trong ví dụ 14.

Các protein liên kết kháng nguyên khác được đề xuất là các biến thể của kháng thể được tạo thành bằng cách kết hợp các chuỗi nhẹ và chuỗi nặng được thể hiện trong các bảng 1A và 1B và 6A, nêu dưới đây, và chứa các chuỗi nhẹ và/hoặc chuỗi nặng mà mỗi chuỗi này có độ đồng nhất là ít nhất 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% hoặc 99% so với trình tự axit amin của các chuỗi này. Trong một số trường hợp, các kháng thể này bao gồm ít nhất một chuỗi nặng và một chuỗi nhẹ, trong khi trong các trường hợp khác, các dạng biến thể chứa hai chuỗi nhẹ giống nhau và hai chuỗi nặng giống nhau.

Miền biến đổi của protein liên kết kháng nguyên

Sáng chế còn đề xuất protein liên kết kháng nguyên chứa vùng biến đổi chuỗi nặng kháng thể được chọn từ nhóm bao gồm V_H1, V_H2, V_H3, V_H4, V_H5, V_H6, V_H7, V_H8, V_H9, V_H10, V_H11, V_H12, V_H13, V_H14, V_H15, V_H16, V_H17 và V_H18 như được thể hiện trong bảng 2B và/hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ kháng thể được chọn từ nhóm bao gồm V_L1, V_L2, V_L3, V_L4, V_L5, V_L6, V_L7, V_L8, V_L9, V_L10, V_L11, V_L12, V_L13, V_L14, V_L15, V_L16, V_L17 và V_L18 như được thể hiện trong bảng 2A, và mảnh có chức năng miễn dịch, dẫn xuất, mutein và biến thể của các vùng biến đổi chuỗi nhẹ và chuỗi nặng này.

Bảng 2A. Các chuỗi nhẹ biến đổi (V_L) tiêu biểu của kháng thể

Chứa trong dòng	Tên	SEQ ID NO.	Trình tự axit amin
17C3	V_L1	48	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSQSV HWYQQKPGQAPVLVVYDDSDRPSGIPERFSG SNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSS DHVVFGGGTKLTVL

Chứa trong dòng	Tên	SEQ ID NO.	Trình tự axit amin
22H5	V_L2	49	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSQSV HWYQQKPGQAPVLVVYDDSDRPSGIPERFSG SNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDNTS DHVVFGGGTKLTVL
16H7 24H11	V_L3	50	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSESV HWYQQKPGQAPVLVVYDDSDRPSGIPERFSG SNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDGN SDHVVFGGGTKLTVL
18G1	V_L4	51	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQNFDSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGTSSRATGIPDRFSG IGSGTDFTLTINRLEPEDFAMYYCQQYGGSPL TFGGGTEVEIK
17D8	V_L5	52	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSGN YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRF SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSA PLTFGGGTKVEIK
26H11	V_L6	53	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSGN YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRF SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAMYYCQQYGSS PLTFGGGSKVEIK
12E4	V_L7	54	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQNFDSN YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDNF SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAMYYCQQYGSS PLTFGGGTKVEIK
12C11	V_L8	55	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQNFDSSS LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAMYYCQQCGSSP LTFGGGTKVEIK
21H2 21B4	V_L9	56	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSTY LAWHQQKPGQGLRLLIYGASSRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSF TFGGGTRVEIK
18B11.1	V_L10	57	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYYN GFTYLDWFLQKPGQSPHLLIYLGSNRASGVP DRFSGSVSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQ SLQTPFTFGPGTKVDIK
18B11.2	V_L11	58	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVNSN LAWYQQKPGQAPRLLIYGVSTRATGIPARFS GSGSGTEFTLTIRSLQSEDFAVYYCQQYNNW PPTFGQGTKVEIK

Chứa trong dòng	Tên	SEQ ID NO.	Trình tự axit amin
20D4	V_L12	59	DIQLTQSPSSLSASIGDRVTITCRASQDIRYDL GWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSG SGSGTEFTLTVSSLQPEDFATYYCLQHNSYPL TFGGGTKVEIE
46D11	V_L13	60	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISIW LAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANDFP ITFGQGTRLEIK
40D2	V_L14	61	DFVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLQS DGKTYLYWYLQKPGQPPHLLIYEVSNRFSGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCM QSIQLPRTFGQGTKVEIK
37D3	V_L15	62	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSN GYNFLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSDRASGVP DRFSGSGSGTEFTLKISRVEAEDVGLYYCMQ ALQTPCSFGQGTKLEIK
39F7	V_L16	63	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSTY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSGSSP LTFGGGTEVEIK
39F11	V_L17	64	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSTY LAWYQQKPGQAPSLLIYGASSRATGIPDRFSG SGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSGSSPLT FGGGTKVEIK
39G5	V_L18	65	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSTY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASFRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSGSSP LTFGGGTKVEIK

Bảng 2B. Các chuỗi nặng biến đổi (V_H) tiêu biểu của kháng thể

Chứa trong dòng	Tên	SEQ ID NO.	Trình tự axit amin
17C3	V_H1	66	QVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTVSGFSLSNA RMGVSWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYST SLKSRLTISKDTSKSQVVLTMTNMDPVDTAT YYCARILLLGAYYYYGMDVWGQGTTVTVSS

Chứa trong dòng	Tên	SEQ ID NO.	Trình tự axit amin
22H5	V_H2	67	QVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTVSGFSLSNA RMGVSWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYST SLKSRLTISKDTSKSQVVLTMTNMDPVDTAT YYCARILLVGAYYYCGMDVWGQGTTVTVS S
16H7	V_H3	68	QVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTVSGFSLNN ARMGVSWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYS TSLKSRLTISKDTSKSQVVLIMTNMDPVDTA TYYCARSVVTGGYYYDGMDVWGQGTTVTV SS
24H11	V_H4	69	QVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTVSGFSLSNA RMGVSWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYST SLKNRLTISKDTSKSQVVLIMTNMDPVDTAT YYCARSVVTGGYYYDGMDVWGQGTTVTVS S
18G1	V_H5	70	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASRFTFST YAMSWVRQAPGKGLEWVSGISGSGVSTHYA DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCAKSLIVVIVYALDHWGQGTLVTVSS
17D8	V_H6	71	EVQLLESGGGLVQPGGYLRLSCAASGFTFST YAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGVSTYYA DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCAKSLIVVMVYVLDYWGQGTLVTVSS
26H11	V_H7	72	EVQLLESGGGLVQPGGYLRLSCAASGFTFST YAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGVSTNYA DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCAKSLIVVMVYVLDYWGQGTLVTVSS
12E4 12C11	V_H8	73	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASRFTFST YAMSWVRQAPGKGLEWVSGISGSGVSTYYA DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCAKSLIVVIVYALDYWGQGTLVTVSS
21H2	V_H9	74	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSY YWSWIRQPAGKGLEWIGRIYTSGSTNYNPSL KSRVTMSKDTSKNQFSLKLRSVTAADTAVY YCARDPDGDYYYYGMDVWGQGTSVTVSS
21B4	V_H10	75	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSY FWSWIRQPAGKGLEWIGRIYTSGSTNYNPSL KSRVTMSIDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARDPDGDYYYYGMDVWGQGTTVTVSS

Chứa trong dòng	Tên	SEQ ID NO.	Trình tự axit amin
18B11.1	V_H11	76	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSD AWMSWVRQAPGKGLEWVGRIKSKTDGGTT DYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTE DTAVYFCTSTYSSGWYVWDYYGMDVWGQ GTTVTVSS
18B11.2	V_H11	77	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSD AWMSWVRQAPGKGLEWVGRIKSKTDGGTT DYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTE DTAVYFCTSTYSSGWYVWDYYGMDVWGQ GTTVTVSS
20D4	V_H12	78	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLT DLSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETI YAQKFQGRITMTEDTSTDTAYMELSSLRSED TAVYYCASIVVVPAAIQSYYYYYGMGVWG QGTTVTVSS
46D11	V_H13	79	QVTLKEAGPVLVKPTETLTLTCTVSGFSLSN ARMGVNWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSY STSLKSRLTISKDTSKSQVVLTMTNMDPVDT ATYYCARVRIAGDYYYYYGMDVWGQGTTV TVSS
40D2	V_H14	80	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSG GYNWSWIRQHPGKGLEWIGNIYYSGSTYYN PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLRSVTAADTAV YYCARENIVVIPAAIFAGWFDPWGQGTLVTV SS
37D3	V_H15	81	EVHLVESGGGLAKPGGSLRLSCAASGFTFRN AWMSWVRQAPGKGLEWVGRIKSKTDGGTT DYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTE DTAEYYCITDRVLSYYAMAVWGQGTTVTVS S
39F7	V_H16	82	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSN YGIHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSIKYYA DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCARDRAAAGLHYYYGMDVWGQGTTV TVSS
39F11	V_H17	83	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSS YGIHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSDKYY ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCARDRAAAGLHYYYGMDVWGQGTT VTVSS

Chứa trong dòng	Tên	SEQ ID NO.	Trình tự axit amin
39G5	V_H18	84	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAVSGFTFSS YGIHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSDKYY GDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCARDRAAAGLHYYYGMDVWGQGTT VTVSS

Bảng 2C. Trình tự mã hóa cho chuỗi nhẹ biến đổi (V_L) của kháng thể

Chứa trong dòng	Tên	SEQ ID NO.	Trình tự mã hóa
17C3	V_L1	85	TCCTATGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTG TCAGTGGCCCCAGGTCAGACGGCCAGGATT ACCTGTGGGGGAAACAACATTGGAAGTCA GAGTGTGCACTGGTACCAGCAGAAGCCAG GCCAGGCCCCTGTCCTGGTCGTCTATGATG ATAGCGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGC GATTCTCTGGCTCCAACTCTGGGAACACGG CCACCCTGACCATCAGCAGGGTCGAAGCCG GGGATGAGGCCGACTATTACTGTCAGGTGT GGGATAGTAGTAGTGATCATGTGGTATTCG GCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA
22H5	V_L2	86	TCCTATGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTG TCAGTGGCCCCAGGACAGACGGCCAGGAT TACCTGTGGGGGAAACAACATTGGAAGTC AAAGTGTGCACTGGTACCAGCAGAAGCCA GGCCAGGCCCCTGTCCTGGTCGTCTATGAT GATAGCGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAG CGATTCTCTGGCTCCAACTCTGGGAACACG GCCACCCTGACCATCAGCAGGGTCGAAGCC GGGGATGAGGCCGACTATTACTGTCAGGTG TGGGATAATACTAGTGATCATGTGGTATTC GGCGGGGGGACCAAACTGACCGTCCTA

Chứa trong dòng	Tên	SEQ ID NO.	Trình tự mã hóa
16H7 24H11	V_L3	87	TCCTATGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTG TCAGTGGCCCCAGGACAGACGGCCAGGAT TACCTGTGGGGGAAACAACATTGGAAGTG AAAGTGTGCACTGGTACCAGCAGAAGCCA GGCCAGGCCCCTGTGCTGGTCGTCTATGAT GATAGCGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAG CGATTCTCTGGCTCCAACTCTGGGAACACG GCCACCCTGACCATCAGCAGGGTCGAAGCC GGGGATGAGGCCGACTATTACTGTCAGGTG TGGGATGGTAATAGTGATCATGTGGTATTC GGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA
18G1	V_L4	88	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACC CTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACC CTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAATTTTGAC AGCAGTTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAA CCTGGCCAGGCTCCCCGGCTCCTCATCTAT GGTACATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCA GACAGGTTCAGTGGCATTGGGTCTGGGACA GACTTCACTCTCACCATCAACAGACTGGAG CCTGAAGATTTTGCAATGTATTACTGTCAG CAGTATGGTGGCTCACCGCTCACTTTCGGC GGAGGGACCGAGGTGGAAATCAAA
17D8	V_L5	89	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACC CTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACC CTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGC GGCAACTACTTGGCCTGGTACCAGCAGAAA CCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT GGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCA GACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGAC AGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGA GCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTATTGTCA GCAGTATGGTAGCGCACCGCTCACTTTCGG CGGAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA
26H11	V_L6	90	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACC CTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACC CTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGC GGCAACTACTTGGCCTGGTACCAGCAGAAA CCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT GGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCA GACAGATTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGAC AGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGA GCCTGAAGATTTTGCAATGTATTATTGTCA GCAGTATGGTAGCTCACCGCTCACTTTCGG CGGAGGGTCCAAGGTGGAGATCAAA

Chứa trong dòng	Tên	SEQ ID NO.	Trình tự mã hóa
12E4	V_L7	91	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACC CTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACC CTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAATTTCGAC AGCAACTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAG CCTGGCCAGGCTCCCCGGCTCCTCATCTAT GGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCA GACAACTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACA GACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG CCTGAAGATTTTGCAATGTATTACTGTCAG CAGTATGGTAGTTCACCGCTCACTTTCGGC GGAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA
12C11	V_L8	92	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACC CTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGGGCCACC CTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAATTTTGAC AGCAGCTCCTTAGCCTGGTACCAGCAGAAA CCTGGCCAGGCTCCCCGGCTCCTCATCTAT GGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCA GACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGAC AGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGA GCCTGAAGATTTTGCAATGTATTACTGTCA GCAGTGTGGTAGCTCACCGCTCACTTTCGG CGGAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA
21H2 21B4	V_L9	93	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACC CTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACC CTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGC AGTACCTACTTAGCCTGGCACCAGCAGAAA CCTGGCCAGGGTCTTAGGCTCCTCATCTAT GGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCA GACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGAC AGACTTCACTCTTACCATCAGCAGACTGGA GCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCA GCAGTATGGAAGCTCATTCACTTTCGGCGG AGGGACCAGGGTGGAGATCAAA

Chứa trong dòng	Tên	SEQ ID NO.	Trình tự mã hóa
18B11.1	V_L10	94	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCC CTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCC ATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTG TATTATAATGGATTCACCTATTTGGATTGGT TCCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACATC TCCTGATCTATTTGGGTTCTAATCGGGCCTC CGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGT TTCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATCAG CAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTA TTATTGCATGCAGTCTCTGCAAACTCCATTC ACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATC AAA
18B11.2	V_L11	95	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACC CTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACC CTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAAC AGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCT GGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATTTATGGT GTATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCC AGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGA GTTCACTCTCACCATCCGCAGCCTGCAGTC TGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCA GTATAATAACTGGCCTCCGACGTTCGGCCA AGGGACCAAGGTGGAAATCAAA
20D4	V_L12	96	GACATACAGCTGACCCAGTCTCCATCCTCC CTGTCTGCATCTATAGGAGACAGAGTCACC ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGACATTAGA TATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCA GGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCT GCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCTTCA AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGA ATTCACTCTCACAGTCAGCAGCCTGCAGCC TGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACA GCATAATAGTTACCCTCTCACTTTCGGCGG AGGGACCAAGGTGGAGATCGAA

Chứa trong dòng	Tên	SEQ ID NO.	Trình tự mã hóa
46D11	V_L13	97	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCCTCTTCC GTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC ATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGC ATCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCT GGGAAAGCCCCTAAACTCCTGATCTATGCT GCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGA TTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCC TGAAGATTTTGCAACTTACTATTGTCAACA GGCTAACGATTTCCCGATCACCTTCGGCCA AGGGACACGACTGGAGATTAAA
40D2	V_L14	98	GATTTTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCT CTGTCCGTCACCCCTGGACAGCCGGCCTCC ATCTCCTGCAAGTCTAGTCAGAGCCTCCTA CAGAGTGATGGAAAGACCTATTTGTATTGG TACCTGCAGAAGCCAGGCCAGCCTCCACAT CTCCTGATCTATGAAGTTTCCAACCGATTCT CTGGAGTGCCAGATAGGTTCAGTGGCAGCG GGTCAGGGACAGATTTCACACTGAAAATCA GCCGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTT ATTACTGCATGCAAAGTATACAGCTTCCTC GGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
37D3	V_L15	99	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCC CTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCC ATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTG CATAGTAATGGATACAACTTTTTGGATTGG TACCTACAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAG CTCCTGATCTATTTGGGTTCTGATCGGGCCT CCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTG GATCAGGCACAGAGTTTACACTGAAAATCA GCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGCTTT ATTACTGCATGCAAGCTCTACAAACTCCGT GCAGTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAG ATCAAA

Chứa trong dòng	Tên	SEQ ID NO.	Trình tự mã hóa
39F7	V_L16	100	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACC CTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACC CTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGT AGCACCTATTTAGCCTGGTACCAGCAGAAA CCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT GGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCA GACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGAC AGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGA GCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCA GCAGTCTGGTAGCTCACCGCTCACTTTCGG CGGAGGGACCGAGGTGGAGATCAAA
39F11	V_L17	101	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACC CTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACC CTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGC AGCACCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAA CCTGGCCAGGCTCCCAGTCTCCTCATCTAT GGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCA GACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGAC AGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGA GCCTGAGGATTTTGCAGTGTATTACTGTCA GCAGTCTGGTAGCTCACCTCTCACTTTCGG CGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA
30G5	V_L18	102	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACC CTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACC CTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGC AGCACCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAA CCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT GGTGCATCCTTCAGGGCCACTGGCATCCCA GACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGAC AGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGA GCCTGAGGATTTTGCAGTGTATTACTGTCA GCAGTCTGGTAGCTCACCTCTCACTTTCGG CGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA

Bảng 2D. Trình tự mã hóa cho chuỗi nặng biến đổi (V_H) của kháng thể

Chứa trong dòng	Tên	SEQ ID NO.	Trình tự mã hóa
17C3	V_H1	103	CAGGTCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTGTG CTGGTGAAACCCACAGAGACCCTCACGCTG ACCTGCACCGTCTCTGGGTTCTCACTCAGC AATGCTAGAATGGGTGTGAGCTGGATCCGT CAGCCCCCAGGGAAGGCCCTGGAGTGGCTT GCACACATTTTTTCGAATGACGAAAAATCC TACAGCACATCTCTGAAGAGCAGGCTCACC ATCTCCAAGGACACCTCCAAAAGCCAGGTG GTCCTTACCATGACCAACATGGACCCTGTG GACACAGCCACATATTACTGTGCACGGATA TTATTACTGGGAGCTTACTACTACTACGGT ATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTC ACCGTCTCCTCA
22H5	V_H2	104	CAGGTCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTGTG CTGGTGAAACCCACAGAGACCCTCACGCTG ACCTGCACCGTCTCTGGGTTCTCACTCAGC AATGCTAGAATGGGTGTGAGCTGGATCCGT CAGCCCCCAGGGAAGGCCCTGGAGTGGCTT GCACACATTTTTTCGAATGACGAAAAATCC TACAGCACATCTCTGAAGAGCAGGCTCACC ATCTCCAAGGACACCTCCAAAAGCCAGGTG GTCCTTACCATGACCAACATGGACCCTGTG GACACAGCCACATATTACTGTGCACGGATA TTATTAGTGGGAGCTTACTACTACTGCGGT ATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTC ACCGTCTCCTCA
16H7	V_H3	105	CAGGTCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTGTG CTGGTGAAACCCACAGAGACCCTCACGCTG ACCTGCACCGTCTCTGGGTTCTCACTCAAC AATGCTAGAATGGGTGTGAGCTGGATCCGT CAGCCCCCAGGGAAGGCCCTGGAGTGGCTT GCACACATTTTTTCGAATGACGAAAAATCC TACAGCACATCTCTGAAGAGCAGGCTCACC ATCTCCAAGGACACCTCCAAAAGCCAGGTG GTCCTAATTATGACCAACATGGACCCTGTG GACACAGCCACATATTACTGTGCACGGTCA GTAGTAACTGGCGGCTACTACTACGACGGT ATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTC ACCGTCTCCTCA

Chứa trong dòng	Tên	SEQ ID NO.	Trình tự mã hóa
24H11	V_H4	106	CAGGTCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTGTG CTGGTGAAACCCACAGAGACCCTCACGCTG ACCTGCACCGTCTCTGGGTTCTCACTCAGC AATGCTAGAATGGGTGTGAGCTGGATCCGT CAGCCCCCAGGGAAGGCCCTGGAGTGGCTT GCACACATTTTTTCGAATGACGAAAAATCC TACAGCACATCTCTGAAGAACAGGCTCACC ATCTCCAAGGACACCTCCAAAAGCCAGGTG GTCCTTATTATGACCAACATGGACCCTGTG GACACAGCCACATATTACTGTGCACGGTCA GTAGTGACTGGCGGCTACTACTACGACGGT ATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTC ACCGTCTCCTCA
18G1	V_H5	107	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGG GTTGGTACAGCCGGGGGGGTCCCTGAGACT CTCCTGTGCAGCCTCTAGATTCACCTTTAGC ACCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCT CCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGG TATTAGTGGTAGTGGTGTCAGCACACACTA CGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCAT CTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTA TCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGG ACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAATCCC TCATTGTAGTAATAGTATATGCCCTTGACC ACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCT CCTCA
17D8	V_H6	108	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGC TTGGTACAGCCGGGGGGGTACCTGAGACTC TCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACGTTTAGTA CCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTC CAGGGAAGGGACTGGAGTGGGTCTCAGCT ATCAGTGGTAGTGGTGTTAGCACATACTAC GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATC TCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGA CACGGCCGTATATTACTGTGCGAAATCCCT TATTGTAGTAATGGTGTATGTCCTTGACTAC TGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCC TCA

Chứa trong dòng	Tên	SEQ ID NO.	Trình tự mã hóa
26H11	V_H7	109	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGC TTGGTACAGCCGGGGGGGTACCTGAGACTC TCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACGTTTAGCA CCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTC CAGGGAAGGGACTGGAGTGGGTCTCAGCT ATTAGTGGCAGTGGTGTGAGCACAAACTAC GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATC TCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGA CACGGCCGTATATTACTGTGCGAAATCCCT TATTGTAGTAATGGTGTATGTCCTTGACTAC TGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCC TCA
12E4 12C11	V_H8	110	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGG GTTGGTACAGCCGGGGGGGTCCCTGAGACT CTCCTGTGCAGCCTCTAGATTCACCTTTAGC ACCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCT CCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGG TATTAGTGGTAGTGGTGTTAGCACATACTA CGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCAT CTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTA TCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGG ACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAATCCC TTATTGTAGTAATAGTATATGCCCTTGACTA CTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTC CTCA
21H2	V_H9	111	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGG ACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCT CACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGT AGTTACTACTGGAGCTGGATCCGGCAGCCC GCCGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGCG TATCTATACCAGTGGGAGCACCAACTACAA CCCCTCCCTCAAGAGTCGGGTCACCATGTC AAAAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCT GAAGCTGAGGTCTGTGACCGCCGCGGACAC GGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATCCGGA CGGTGACTACTACTACTACGGTATGGACGT CTGGGGCCAAGGGACCTCGGTCACCGTCTC CTCA

Chứa trong dòng	Tên	SEQ ID NO.	Trình tự mã hóa
21B4	V_H10	112	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGG ACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCT CACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGT AGTTACTTCTGGAGCTGGATCCGGCAGCCC GCCGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGCG TATCTATACCAGTGGGAGCACCAACTACAA CCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATGTC AATAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCT GAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCGGACAC GGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATCCGGA CGGTGACTACTACTACTACGGTATGGACGT CTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTC CTCA
18B11.1 18B11.2	V_H11	113	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGG CTTGGTAAAGCCTGGGGGGTCCCTTAGACT CTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACTTTCAGT GACGCCTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCT CCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTGGCCG TATTAAAAGCAAAACTGATGGTGGGACAAC AGACTACGCTGCACCCGTGAAAGGCAGATT CACCATCTCAAGAGATGATTCAAAAAACAC TCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAAAAC CGAGGACACAGCCGTGTATTTTTGTACCTC TACGTATAGCAGTGGCTGGTACGTATGGGA CTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGG GACCACGGTCACCGTCTCCTCA
20D4	V_H12	114	CAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAG GTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTC TCCTGCAAGGTTTCGGGATACACCCTCACT GATTTATCCATGCACTGGGTGCGACAGGCT CCTGGAAAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGG TTTTGATCCTGAAGATGGTGAAACAATCTA CGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAATCACCAT GACCGAGGACACATCTACAGACACAGCCTA CATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGA CACGGCCGTGTATTACTGTGCAAGTATTGT AGTAGTCCCAGCTGCTATACAGAGTTACTA CTACTACTACGGTATGGGCGTCTGGGGCCA AGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCC

Chứa trong dòng	Tên	SEQ ID NO.	Trình tự mã hóa
46D11	V_H13	115	CAGGTCACCTTGAAGGAGGCTGGTCCTGTG TTGGTGAAACCCACAGAGACCCTCACGTTG ACCTGCACCGTCTCTGGGTTCTCACTCAGC AATGCTAGAATGGGTGTGAACTGGATCCGT CAGCCCCCAGGGAAGGCCCTGGAGTGGCTT GCACACATTTTTTCGAATGACGAAAAATCC TACAGCACATCTCTGAAGAGCAGGCTCACC ATCTCCAAGGACACCTCCAAAAGCCAGGTG GTCCTTACCATGACCAACATGGACCCTGTG GACACAGCCACATATTACTGTGCACGGGTT CGTATAGCAGGTGATTACTACTACTACTAC GGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCAC GGTCACCGTCTCCTCA
40D2	V_H14	116	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGG ACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCT CACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAG CAGTGGTGGTTACAACTGGAGCTGGATCCG CCAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGA TTGGGAACATCTATTACAGTGGGAGCACCT ACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTA CCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGT TCTCCCTGAAGCTGAGATCTGTGACTGCCG CGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAG AGAATATTGTAGTAATACCAGCTGCTATAT TCGCGGGTTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGG GAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
37D3	V_H15	117	GAGGTGCACCTGGTGGAGTCTGGGGGAGG CTTGGCAAAGCCTGGGGGGTCCCTTAGACT CTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACTTTCAGA AACGCCTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCT CCAGGAAAGGGGCTGGAATGGGTTGGCCG TATTAAAAGCAAAACTGATGGTGGGACAAC AGACTACGCTGCACCCGTGAAAGGCAGATT CACCATCTCGAGAGATGATTCAAAAAACAC GCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAAAAC CGAGGACACAGCCGAGTATTACTGTATCAC AGATCGGGTGCTAAGCTACTACGCTATGGC CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGT CTCCTCA

Chứa trong dòng	Tên	SEQ ID NO.	Trình tự mã hóa
39F7	V_H16	118	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGG CGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACT CTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGT AACTATGGCATTCACTGGGTCCGCCAGGCT CCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGT TATATGGTATGATGGAAGTATTAAATACTA TGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCAT CTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTA TCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGG ACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATA GGGCAGCAGCTGGTCTCCACTACTACTACG GTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACG GTCACCGTCTCCTCA
39F11	V_H17	119	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGG CGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACT CTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGT AGCTATGGCATCCACTGGGTCCGCCAGGCT CCAGGCAAGGGGCTGGAATGGGTGGCAGT TATATGGTATGATGGAAGTGATAAATACTA TGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCAT CTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTA TCTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGG ACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATA GGGCAGCAGCTGGTCTCCACTATTATTACG GTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACG GTCACCGTCTCCTCA
39G5	V_H18	120	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGG CGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACT CTCCTGTGCAGTGTCTGGATTCACCTTCAGT AGCTATGGCATCCACTGGGTCCGCCAGGCT CCAGGCAAGGGGCTGGAATGGGTGGCAGT TATATGGTATGATGGAAGTGATAAATACTA TGGAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCAT CTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTA TCTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGG ACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATA GGGCAGCAGCTGGTCTCCACTATTATTACG GTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACG GTCACCGTCTCCTCA

Mỗi vùng trong số các vùng biến đổi chuỗi nặng được liệt kê trong bảng 2B có thể được kết hợp với vùng biến đổi chuỗi nhẹ bất kỳ trong số các vùng biến đổi chuỗi

nhẹ được thể hiện trong bảng 2A để tạo thành protein liên kết kháng nguyên. Ví dụ về các tổ hợp như vậy bao gồm V_H1 được kết hợp với bất kỳ trong số V_L1, V_L2, V_L3, V_L4, V_L5, V_L6, V_L7, V_L8, V_L9, V_L10, V_L11, V_L12, V_L13, V_L14, V_L15, V_L16, V_L17 hoặc V_L18; V_H2 được kết hợp với bất kỳ trong số V_L1, V_L2, V_L3, V_L4, V_L5, V_L6, V_L7, V_L8, V_L9, V_L10, V_L11, V_L12, V_L13, V_L14, V_L15, V_L16, V_L17 hoặc V_L18; V_H3 được kết hợp với bất kỳ trong số V_L1, V_L2, V_L3, V_L4, V_L5, V_L6, V_L7, V_L8, V_L9, V_L10, V_L11, V_L12, V_L13, V_L14, V_L15, V_L16, V_L17 hoặc V_L18; và tương tự.

Trong một số trường hợp, protein liên kết kháng nguyên bao gồm ít nhất một vùng biến đổi chuỗi nặng và/hoặc một vùng biến đổi chuỗi nhẹ từ các trình tự được liệt kê trong các bảng 2A và 2B. Trong một số trường hợp, protein liên kết kháng nguyên bao gồm ít nhất hai vùng biến đổi chuỗi nặng và/hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ khác nhau từ các vùng biến đổi được liệt kê trong bảng 2B. Ví dụ về protein liên kết kháng nguyên như vậy chứa (a) một V_H1, và (b) một trong số V_H2, V_H3, V_H4, V_H5, V_H6, V_H7, V_H8, V_H9, V_H10, V_H11, V_H12, VH_{13}, VH_{14}, VH_{15}, VH_{16}, VH_{17} hoặc VH_{18}. Ví dụ khác chứa (a) một V_H2, và (b) một trong số V_H1, V_H3, V_H4, V_H5, V_H6, V_H7, V_H8, V_H9, V_H10, V_H11, V_H12, V_H13, V_H14, V_H15, V_H16, V_H17 hoặc V_H18. Ví dụ khác nữa chứa (a) một V_H3, và (b) một trong số V_H1, V_H2, V_H4, V_H5, V_H6, V_H7, V_H8, V_H9, V_H10, V_H11, V_H12, V_H13, V_H14, V_H15 V_H16, V_H17 hoặc V_H18, v.v..

Ví dụ khác nữa về protein liên kết kháng nguyên này chứa (a) một V_L1, và (b) một trong số V_L2, V_L3, V_L4, V_L5, V_L6, V_L7, V_L8, V_L9, V_L10, V_L11, V_L12, V_L13, V_L14, V_L15, V_L16, V_L17 hoặc V_L18. Ví dụ khác nữa về protein liên kết kháng nguyên này chứa (a) một V_L2, và (b) một trong số V_L1, V_L3, V_L4, V_L5, V_L6, V_L7, V_L8, V_L9, V_L10, V_L11 hoặc V_L12. Ví dụ khác nữa về protein liên kết kháng nguyên này chứa (a) một V_L3, và (b) một trong số V_L1, V_L2, V_L4, V_L5, V_L6, V_L7, V_L8, V_L9, V_L10, V_L11, V_L12, V_L13, V_L14, V_L15, V_L16, V_L17 hoặc V_L18, v.v..

Các tổ hợp khác nhau của các vùng biến đổi chuỗi nặng có thể được kết hợp với tổ hợp bất kỳ trong số các tổ hợp khác nhau của các vùng biến đổi chuỗi nhẹ.

Theo các phương án khác, protein liên kết kháng nguyên chứa hai vùng biến đổi chuỗi nhẹ giống nhau và/hoặc hai vùng biến đổi chuỗi nặng giống nhau. Ví dụ, protein liên kết kháng nguyên có thể là kháng thể hoặc mảnh có chức năng miễn dịch của chúng mà bao gồm hai vùng biến đổi chuỗi nhẹ và hai vùng biến đổi chuỗi nặng

trong tổ hợp của các cặp vùng biến đổi chuỗi nhẹ và các cặp vùng biến đổi chuỗi nặng như được liệt kê trong các bảng 2A và 2B.

Một số protein liên kết kháng nguyên nêu trong bản mô tả này chứa miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin khác với trình tự miền biến đổi chuỗi nặng được chọn từ V_H1, V_H2, V_H3, V_H4, V_H5, V_H6, V_H7, V_H8, V_H9, V_H10, V_H11, V_H12, V_H13, V_H14, V_H15, V_H16, V_H17 và V_H18 tại chỉ 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 hoặc 15 gốc axit amin, trong đó mỗi khác biệt về trình tự này độc lập là đột biến khuyết, đột biến cài xen hoặc đột biến thế một axit amin, trong đó đột biến khuyết, đột biến cài xen và/hoặc đột biến thế này tạo ra sự thay đổi không nhiều hơn 15 axit amin so với trình tự miền biến đổi nêu trên. Vùng biến đổi chuỗi nặng trong một số protein liên kết kháng nguyên chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự là ít nhất 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97% hoặc 99% so với trình tự axit amin của vùng biến đổi chuỗi nặng là V_H1, V_H2, V_H3, V_H4, V_H5, V_H6, V_H7, V_H8, V_H9, V_H10, V_H11, V_H12, V_H13, V_H14, V_H15, V_H16, V_H17 và V_H18.

Một số protein liên kết kháng nguyên nhất định chứa miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin khác với trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ được chọn từ V_L1, V_L2, V_L3, V_L4, V_L5, V_L6, V_L7, V_L8, V_L9, V_L10, V_L11, V_L12, V_L13, V_L14, V_L15, V_L16, V_L17 và V_L18 tại chỉ 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 hoặc 15 gốc axit amin, trong đó mỗi khác biệt về trình tự này độc lập là đột biến khuyết, đột biến cài xen hoặc đột biến thế một axit amin, trong đó đột biến khuyết, đột biến cài xen và/hoặc đột biến thế này tạo ra sự thay đổi không nhiều hơn 15 axit amin so với trình tự miền biến đổi nêu trên. Vùng biến đổi chuỗi nhẹ trong một số protein liên kết kháng nguyên chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự là ít nhất 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97% hoặc 99% so với trình tự axit amin của vùng biến đổi chuỗi nhẹ là V_L1, V_L2, V_L3, V_L4, V_L5, V_L6, V_L7, V_L8, V_L9, V_L10, V_L11, V_L12, V_L13, V_L14, V_L15, V_L16, V_L17 hoặc V_L18.

Trong các trường hợp khác, protein liên kết kháng nguyên chứa các cặp miền biến đổi chuỗi nhẹ và chuỗi nặng sau: V_L1 với V_H1, V_L2 với V_H2, V_L2 với V_H3, V_L3 với V_H4, V_L4 với V_H5, V_L5 với V_H6, V_L6 với V_H7, V_L7 với V_H8, V_L8 với V_H8, V_L9 với V_H9, V_L9 với V_H10, V_L10 với V_H11, V_L11 với V_H11, V_L12 với V_H12, V_L13 với V_H13, V_L14 với V_H14, V_L15 với V_H15, V_L16 với V_H16, V_L17 với V_H17 và V_L18 với V_H18. Trong một số trường hợp, protein liên kết kháng nguyên trong các cặp nêu trên

có thể chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự là 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% hoặc 99% so với miền biến đổi đã định rõ.

Các protein liên kết kháng nguyên khác nữa, ví dụ, các kháng thể hoặc mảnh có chức năng miễn dịch, bao gồm các dạng biến thể của chuỗi nặng biến thể và chuỗi nhẹ biến thể như vừa được mô tả.

CDR của protein liên kết kháng nguyên

Theo các phương án khác, protein liên kết kháng nguyên nêu trong bản mô tả này có thể chứa polypeptit mà một hoặc nhiều CDR được ghép, được cài xen và/hoặc được kết nối vào trong đó. Protein liên kết kháng nguyên có thể có 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 CDR. Do đó, protein liên kết kháng nguyên có thể có, ví dụ, một CDR1 chuỗi nặng ("CDRH1"), và/hoặc một CDR2 chuỗi nặng ("CDRH2"), và/hoặc một CDR3 chuỗi nặng ("CDRH3"), và/hoặc một CDR1 chuỗi nhẹ ("CDRL1"), và/hoặc một CDR2 chuỗi nhẹ ("CDRL2"), và/hoặc một CDR3 chuỗi nhẹ ("CDRL3"). Một số protein liên kết kháng nguyên bao gồm cả CDRH3 và CDRL3. Các CDR chuỗi nặng và chuỗi nhẹ cụ thể được thể hiện trong các bảng 3A và 3B, một cách tương ứng và trong bảng 6C, nêu dưới đây.

Vùng xác định bổ trợ (CDR) và vùng khung (FR) của kháng thể nhất định có thể được nhận diện bằng cách sử dụng hệ thống được mô tả bởi Kabat và cộng sự trong ấn phẩm Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed., US Dept. of Health and Human Services, PHS, NIH, NIH Publication no 91-3242, 1991. Khi cần, CDR cũng có thể được định nghĩa lại theo hệ thống đặt tên thay thế, như hệ thống đặt tên của Chothia (xem ấn phẩm Chothia & Lesk, 1987, J. Mol. Biol. 196:901-917; Chothia et al., 1989, Nature 342:878-883 hoặc Honegger & Pluckthun, 2001, J. Mol. Biol. 309:657-670). Một số kháng thể nhất định nêu trong bản mô tả này chứa một hoặc nhiều trình tự axit amin giống nhau hoặc có độ đồng nhất trình tự đáng kể so với trình tự axit amin của một hoặc nhiều CDR trong số các CDR được trình bày trong bảng 3A (CDRH) và bảng 3B (CDRL) và bảng 6C, nêu dưới đây.

Bảng 3A. Các trình tự CDRH tiêu biểu

Dòng	SEQ ID NO:	Chứa trong trình tự tham chiếu	Tên gọi	Trình tự

Dòng	SEQ ID NO:	Chứa trong trình tự tham chiếu	Tên gọi	Trình tự
20D4	121	V_H12	CDRH1-1	DLSMH
17C3 22H5 16H7 24H11	122	V_H1 V_H2 V_H3 V_H4	CDRH1-2	NARMGVS
18B11.1 18B11.2	123	V_H11 V_H11	CDRH1-3	DAWMS
18G1 12C11 12E4 17D8 26H11	124	V_H5 V_H8 V_H8 V_H6 V_H7	CDRH1-4	TYAMS
21B4	125	V_H10	CDRH1-5	SYFWS
46D11	126	V_H13	CDRH1-6	NARMGVN
37D3	127	V_H15	CDRH1-7	NAWMS
39F11 39G5	128	V_H17 V_H18	CDRH1-8	SYGIH
39F7	129	V_H16	CDRH1-9	NYGIH
40D2	130	V_H14	CDRH1-10	SGGYNWS
21H2	131	V_H9	CDRH1-11	SYYWS
20D4	132	V_H12	CDRH2-1	GFDPEDGETIYAQKFQG
17C3 22H5 16H7 46D11	133	V_H1 V_H2 V_H3 V_H13	CDRH2-2	HIFSNDEKSYSTSLKS
24H11	134	V_H4	CDRH2-3	HIFSNDEKSYSTSLKN
18B11.1 18B11.2 37D3	135	V_H11 V_H11 V_H15	CDRH2-4	RIKSKTDGGTTDYAAPVKG
18G1	136	V_H5	CDRH2-5	GISGSGVSTHYADSVKG
12C11 12E4	137	V_H8 V_H8	CDRH2-6	GISGSGVSTYYADSVKG
17D8	138	V_H6	CDRH2-7	AISGSGVSTYYADSVKG
26H11	139	V_H7	CDRH2-8	AISGSGVSTNYADSVKG

Dòng	SEQ ID NO:	Chứa trong trình tự tham chiếu	Tên gọi	Trình tự
21B4 21H2	140	V_H10 V_H9	CDRH2-9	RIYTSGSTNYNPSLKS
39F11	141	V_H17	CDRH2-10	VIWYDGSDKYYADSVKG
39F7	142	V_H16	CDRH2-11	VIWYDGSIKYYADSVKG
39G5	143	V_H18	CDRH2-12	VIWYDGSDKYYGDSVKG
40D2	144	V_H14	CDRH2-13	NIYYSGSTYYNPSLKS
20D4	145	V_H12	CDRH3-1	IVVVPAAIQSYYYYYGMGV
17C3	146	V_H1	CDRH3-2	ILLLGAYYYYGMDV
22H5	147	V_H2	CDRH3-3	ILLVGAYYYCGMDV
16H7 24H11	148	V_H3 V_H4	CDRH3-4	SVVTGGYYYDGMDV
18B11.1 18B11.2	149	V_H11 V_H11	CDRH3-5	TYSSGWYVWDYYGMDV
18G1	150	V_H5	CDRH3-6	SLIVVIVYALDH
12C11 12E4	151	V_H8 V_H8	CDRH3-7	SLIVVIVYALDY
17D8 26H11	152	V_H6 V_H7	CDRH3-8	SLIVVMVYVLDY
21B4 21H2	153	V_H10 V_H9	CDRH3-9	DPDGDYYYYGMDV
46D11	154	V_H13	CDRH3-10	VRIAGDYYYYYGMDV
37D3	155	V_H15	CDRH3-11	DRVLSYYAMAV
39F11 39F7 39G5	156	V_H17 V_H16 V_H18	CDRH3-12	DRAAAGLHYYYGMDV
40D2	157	V_H14	CDRH3-13	ENIVVIPAAIFAGWFDP

Bảng 3B. Các trình tự CDRL tiêu biểu

Dòng	SEQ ID NO:	Chứa trong trình tự tham chiếu	Tên gọi	Trình tự
20D4	158	V_L12	CDRL1-1	RASQDIRYDLG
18B11.1	159	V_L10	CDRL1-2	RSSQSLLYYNGFTYLD
12C11	160	V_L8	CDRL1-3	RASQNFDSSSLA

Dòng	SEQ ID NO:	Chứa trong trình tự tham chiếu	Tên gọi	Trình tự
18G1	161	V_L4	CDRL1-4	RASQNFDSSYLA
17D8 26H11	162	V_L5 V_L6	CDRL1-5	RASQSVSGNYLA
21B4 21H2 39F7 39F11 39G5	163	V_L9 V_L9 V_L16 V_L17 V_L18	CDRL1-6	RASQSVSSTYLA
12E4	164	V_L7	CDRL1-7	RASQNFDSNYLA
18B11.2	165	V_L11	CDRL1-8	RASQSVNSNLA
16H7 24H11	166	V_L3 V_L3	CDRL1-9	GGNNIGSESVH
22H5 17C3	167	V_L2 V_L1	CDRL1-10	GGNNIGSQSVH
46D11	168	V_L13	CDRL1-11	RASQGISIWLA
40D2	169	V_L14	CDRL1-12	KSSQSLLQSDGKTYLY
37D3	170	V_L15	CDRL1-13	RSSQSLLHSNGYNFLD
20D4 46D11	171	V_L12 V_L13	CDRL2-1	AASSLQS
18B11.1	172	V_L10	CDRL2-2	LGSNRAS
12C11 17D8 21B4 21H2 26H11 12E4 39F7 39F11	173	V_L8 V_L5 V_L9 V_L9 V_L6 V_L7 V_L16 V_L17	CDRL2-3	GASSRAT
18G1	174	V_L4	CDRL2-4	GTSSRAT
18B11.2	175	V_L11	CDRL2-5	GVSTRAT
16H7 24H11 22H5 17C3	176	V_L3 V_L3 V_L2 V_L1	CDRL2-6	DDSDRPS
40D2	177	V_L14	CDRL2-7	EVSNRFS
37D3	178	V_L15	CDRL2-8	LGSDRAS
39G5	179	V_L18	CDRL2-9	GASFRAT

Dòng	SEQ ID NO:	Chứa trong trình tự tham chiếu	Tên gọi	Trình tự
20D4	180	V_L12	CDRL3-1	LQHNSYPLT
18B11.1	181	V_L10	CDRL3-2	MQSLQTPFT
12C11	182	V_L8	CDRL3-3	QQCGSSPLT
18G1	183	V_L4	CDRL3-4	QQYGGSPLT
17D8	184	V_L5	CDRL3-5	QQYGSAPLT
21B4 21H2	185	V_L9 V_L9	CDRL3-6	QQYGSSFT
26H11 12E4	186	V_L6 V_L7	CDRL3-7	QQYGSSPLT
18B11.2	187	V_L11	CDRL3-8	QQYNNWPPT
16H7 24H11	188	V_L3 V_L3	CDRL3-9	QVWDGNSDHVV
22H5	189	V_L2	CDRL3-10	QVWDNTSDHVV
17C3	190	V_L1	CDRL3-11	QVWDSSSDHVV
46D11	191	V_L13	CDRL3-12	QQANDFPIT
40D2	192	V_L14	CDRL3-13	MQSIQLPRT
37D3	193	V_L15	CDRL3-14	MQALQTPCS
39F7 39F11 39G5	194	V_L16 V_L17 V_L18	CDRL3-15	QQSGSSPLT

Bảng 3C. Các trình tự mã hóa cho CDRH

Dòng	SEQ ID NO:	Chứa trong trình tự tham chiếu	Tên	Trình tự
20D4	195	V_H12	CDRH1-1	GATTTATCCATGCAC
17C3 22H5 16H7 24H11	196	V_H1 V_H2 V_H3 V_H4	CDRH1-2	AATGCTAGAATGGGTGTGAGC
18B11.1 18B11.2	197	V_H11 V_H11	CDRH1-3	GACGCCTGGATGAGC

Dòng	SEQ ID NO:	Chứa trong trình tự tham chiếu	Tên	Trình tự
18G1 12C11 12E4 17D8 26H11	198	V_H5 V_H8 V_H8 V_H6 V_H7	CDRH1-4	ACCTATGCCATGAGC
21B4 21H2	199	V_H10 V_H9	CDRH1-5	AGTTACTTCTGGAGC
46D11	200	V_H13	CDRH1-6	AATGCTAGAATGGGTGTGAAC
37D3	201	V_H15	CDRH1-7	AACGCCTGGATGAGC
39F11 39G5	202	V_H17 V_H18	CDRH1-8	AGCTATGGCATCCAC
39F7	203	V_H16	CDRH1-9	AACTATGGCATTCAC
40D2	204	V_H14	CDRH1-10	AGTGGTGGTTACAACTGGAGC
20D4	205	V_H12	CDRH2-1	GGTTTTGATCCTGAAGATGGTG AAACAATCT ACGCACAGAAGTTCCAGGGC
17C3 22H5 16H7 46D11	206	V_H1 V_H2 V_H3 V_H13	CDRH2-2	CACATTTTTTCGAATGACGAAA AA TCCTACAGCACATCTCTGAAGA GC
24H11	207	V_H4	CDRH2-3	CACATTTTTTCGAATGACGAAA AATC CTACAGCACATCTCTGAAGAA C
18B11.1 18B11.2 37D3	208	V_H11 V_H11 V_H15	CDRH2-4	CGTATTAAAAGCAAAACTGAT GGTGGGA CAACAGACTACGCTGCACCCG TGAAAGGC
18G1	209	V_H5	CDRH2-5	GGTATTAGTGGTAGTGGTGTCA GCACACA CTACGCAGACTCCGTGAAGGG C
12C11 12E4	210	V_H8 V_H8	CDRH2-6	GGTATTAGTGGTAGTGGTGTTA GCACATAC TACGCAGACTCCGTGAAGGGC
17D8	211	V_H6	CDRH2-7	GCTATCAGTGGTAGTGGTGTTA GCACATAC TACGCAGACTCCGTGAAGGGC

Dòng	SEQ ID NO:	Chứa trong trình tự tham chiếu	Tên	Trình tự
26H11	212	V_H7	CDRH2-8	GCTATTAGTGGCAGTGGTGTG AGCACAAAC TACGCAGACTCCGTGAAGGGC
21B4 21H2	213	V_H10 V_H9	CDRH2-9	CGTATCTATACCAGTGGGAGC ACCAACTACA ACCCCTCCCTCAAGAGT
39F11	214	V_H17	CDRH2-10	GTTATATGGTATGATGGAAGT GATAAATACTA TGCAGACTCCGTGAAGGGC
39F7	215	V_H16	CDRH2-11	GTTATATGGTATGATGGAAGT ATTAAATACTA TGCAGACTCCGTGAAGGGC
39G5	216	V_H18	CDRH2-12	GTTATATGGTATGATGGAAGT GATAAATACTA TGGAGACTCCGTGAAGGGC
40D2	217	V_H14	CDRH2-13	AACATCTATTACAGTGGGAGC ACCTACTACAA CCCGTCCCTCAAGAGT
20D4	218	V_H12	CDRH3-1	ATTGTAGTAGTCCCAGCTGCTA TACAGAGTTA CTACTACTACTACGGTATGGGC GTC
17C3	219	V_H1	CDRH3-2	ATATTATTACTGGGAGCTTACT ACTACTACGG TATGGACGTC
22H5	220	V_H2	CDRH3-3	ATATTATTAGTGGGAGCTTACT ACTACTGCGG TATGGACGTC
16H7 24H11	221	V_H3 V_H4	CDRH3-4	TCAGTAGTAACTGGCGGCTACT ACTACGACG GTATGGACGTC
18B11.1 18B11.2	222	V_H11 V_H11	CDRH3-5	ACGTATAGCAGTGGCTGGTAC GTATGGGAC TACTACGGTATGGACGTC
18G1	223	V_H5	CDRH3-6	TCCCTCATTGTAGTAATAGTAT ATGCCCTTG ACCAC

Dòng	SEQ ID NO:	Chứa trong trình tự tham chiếu	Tên	Trình tự
12C11 12E4	224	V_H8 V_H8	CDRH3-7	TCCCTTATTGTAGTAATAGTAT ATGCCCT TGACTAC
17D8 26H11	225	V_H6 V_H7	CDRH3-8	TCCCTTATTGTAGTAATGGTGT ATGTCCT TGACTAC
21B4 21H2	226	V_H10 V_H9	CDRH3-9	GATCCGGACGGTGACTACTAC TACTACG GTATGGACGTC
46D11	227	V_H13	CDRH3-10	GTTCGTATAGCAGGTGATTACT ACTACTA CTACGGTATGGACGTC
37D3	228	V_H15	CDRH3-11	GATCGGGTGCTAAGCTACTAC GCTATGG CCGTC
39F11 39F7 39G5	229	V_H17 V_H16 V_H18	CDRH3-12	GATAGGGCAGCAGCTGGTCTC CACTATT ATTACGGTATGGACGTC
40D2	230	V_H14	CDRH3-13	GAGAATATTGTAGTAATACCA GCTGCTAT ATTCGCGGGTTGGTTCGACCCC

Bảng 3D. Các trình tự mã hóa cho CDRL

Dòng	SEQ ID NO:	Chứa trong trình tự tham chiếu	Tên gọi	Trình tự
20D4	231	V_L12	CDRL1-1	CGGGCAAGTCAGGACATTAGATATGATT TAGGC
18B11.1	232	V_L10	CDRL1-2	AGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGTATTATA ATGGATTCACCTATTTGGAT
12C11	233	V_L8	CDRL1-3	AGGGCCAGTCAGAATTTTGACAGCAGC TCCTTAGCC
18G1	234	V_L4	CDRL1-4	AGGGCCAGTCAGAATTTTGACAGCAGT TACTTAGCC

Dòng	SEQ ID NO:	Chứa trong trình tự tham chiếu	Tên gọi	Trình tự
17D8 26H11	235	V_L5 V_L6	CDRL1-5	AGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCGGCAAC TACTTGGCC
21B4 21H2 39F7 39F11 39G5	236	V_L9 V_L9 V_L16 V_L17 V_L18	CDRL1-6	AGGGCCAGTCAGAGTGTGAGCAGTACC TACTTAGCC
12E4	237	V_L7	CDRL1-7	AGGGCCAGTCAGAATTTCGACAGCAAC TACTTAGCC
18B11.2	238	V_L11	CDRL1-8	AGGGCCAGTCAGAGTGTTAACAGCAAC TTAGCC
16H7 24H11	239	V_L3 V_L3	CDRL1-9	GGGGGAAACAACATTGGAAGTGAAAGTG TGCAC
22H5 17C3	240	V_L2 V_L1	CDRL1-10	GGGGGAAACAACATTGGAAGTCAAAGTG TGCAC
46D11	241	V_L13	CDRL1-11	CGGGCGAGTCAGGGTATTAGCATCTGGT TAGCC
40D2	242	V_L14	CDRL1-12	AAGTCTAGTCAGAGCCTCCTACAGAGTG ATGGAAAGACCTATTTGTAT
37D3	243	V_L15	CDRL1-13	AGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTA ATGGATACAACTTTTTGGAT
20D4 46D11	244	V_L12 V_L13	CDRL2-1	GCTGCATCCAGTTTGCAAAGT
18B11.1	245	V_L10	CDRL2-2	TTGGGTTCTAATCGGGCCTCC
12C11 17D8 21B4 21H2 26H11 12E4 39F7 39F11	246	V_L8 V_L5 V_L9 V_L9 V_L6 V_L7 V_L16 V_L17	CDRL2-3	GGTGCATCCAGCAGGGCCACT
18G1	247	V_L4	CDRL2-4	GGTACATCCAGCAGGGCCACT

Dòng	SEQ ID NO:	Chứa trong trình tự tham chiếu	Tên gọi	Trình tự
18B11.2	248	V_L11	CDRL2-5	GGTGTATCCACCAGGGCCACT
16H7 24H11 22H5 17C3	249	V_L3 V_L3 V_L2 V_L1	CDRL2-6	GATGATAGCGACCGGCCCTCA
40D2	250	V_L14	CDRL2-7	GAAGTTTCCAACCGATTCTCT
37D3	251	V_L15	CDRL2-8	TTGGGTTCTGATCGGGCCTCC
20D4	252	V_L12	CDRL3-1	CTACAGCATAATAGTTACCCTCTCACT
18B11.1	253	V_L10	CDRL3-2	ATGCAGTCTCTGCAAACTCCATTCACT
12C11	254	V_L8	CDRL3-3	CAGCAGTGTGGTAGCTCACCGCTCACT
18G1	255	V_L4	CDRL3-4	CAGCAGTATGGTGGCTCACCGCTCACT
17D8	256	V_L5	CDRL3-5	CAGCAGTATGGTAGCGCACCGCTCACT
21B4 21H2	257	V_L9 V_L9	CDRL3-6	CAGCAGTATGGAAGTTCATTCACT
26H11 12E4	258	V_L6 V_L7	CDRL3-7	CAGCAGTATGGTAGCTCACCGCTCACT
18B11.2	259	V_L11	CDRL3-8	CAGCAGTATAATAACTGGCCTCCGACG
16H7 24H11	260	V_L3 V_L3	CDRL3-9	CAGGTGTGGGATGGTAATAGTGATCAT GTGGTA
22H5	261	V_L2	CDRL3-10	CAGGTGTGGGATAATACTAGTGATCAT GTGGTA
17C3	262	V_L1	CDRL3-11	CAGGTGTGGGATAGTAGTAGTGATCAT GTGGTA
46D11	263	V_L13	CDRL3-12	CAACAGGCTAACGATTTCCCGATCACC

Dòng	SEQ ID NO:	Chứa trong trình tự tham chiếu	Tên gọi	Trình tự
40D2	264	V_L14	CDRL3-13	ATGCAAAGTATACAGCTTCCTCGGACG
37D3	265	V_L15	CDRL3-14	ATGCAAGCTCTACAAACTCCGTGCAGT
39F7 39F11 39G5	266	V_L16 V_L17 V_L18	CDRL3-15	CAGCAGTCTGGTAGCTCACCTCTCACT

Cấu trúc và các tính chất của CDR trong kháng thể có trong tự nhiên đã được mô tả ở trên. Một cách ngắn gọn, trong kháng thể truyền thống, CDR được gắn trong khung trong vùng biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ, nơi chúng cấu thành các vùng chịu trách nhiệm cho việc nhận diện và liên kết kháng nguyên. Vùng biến đổi chứa ít nhất ba CDR chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ, xem ở trên (Kabat et al., 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, Public Health Service N.I.H., Bethesda, MD; xem thêm Chothia and Lesk, 1987, J. Mol. Biol. 196:901-917; Chothia et al., 1989, Nature 342: 877-883), trong vùng khung (các vùng khung được đặt tên 1-4, FR1, FR2, FR3 và FR4, bởi Kabat và cộng sự, 1991; xem thêm Chothia và Lesk, 1987 nêu trên). Tuy nhiên, CDR được đề xuất trong bản mô tả này có thể không chỉ được sử dụng để xác định miền liên kết kháng nguyên của cấu trúc kháng thể truyền thống, mà còn có thể được gắn vào nhiều cấu trúc polypeptit khác nhau, như được nêu trong bản mô tả này.

Theo một khía cạnh, CDR được đề xuất là (a) CDRH được chọn từ nhóm bao gồm (i) CDRH1 được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 121-131; (ii) CDRH2 được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 132-144; (iii) CDRH3 được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 145-157; và (iv) CDRH thuộc (i), (ii) và (iii) mà chứa một hoặc nhiều đột biến thế, đột biến khuyết hoặc đột biến cài xen axit amin chứa không nhiều hơn năm, bốn, ba, hai hoặc một axit amin; (b) CDRL được chọn từ nhóm bao gồm (i) CDRL1 được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 158-170; (ii) CDRL2 được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 171-179; (iii) CDRL3 được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 180-194; và (iv) CDRL thuộc (i), (ii) và (iii) mà chứa một hoặc nhiều đột biến

thế, đột biến khuyết hoặc đột biến cài xen axit amin chứa không nhiều hơn 1, 2, 3, 4 hoặc 5 axit amin.

Theo khía cạnh khác, protein liên kết kháng nguyên chứa 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 dạng biến thể của CDR được liệt kê trong các bảng 3A và 3B và bảng 6C, nêu dưới đây, mỗi dạng này có độ đồng nhất trình tự là ít nhất 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% hoặc 99% so với trình tự CDR được liệt kê trong các bảng 3A và 3B và bảng 6C, nêu dưới đây. Một số protein liên kết kháng nguyên chứa 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 CDR trong số các CDR được liệt kê trong các bảng 3A và 3B và bảng 6C, nêu dưới đây, mỗi CDR này khác biệt bởi không nhiều hơn 1, 2, 3, 4 hoặc 5 axit amin so với các CDR được liệt kê trong các bảng này.

Theo khía cạnh khác nữa, protein liên kết kháng nguyên bao gồm các tổ hợp sau đây của CDRL1, CDRL2 và CDRL3: SEQ ID NO: 167, 176 và 190; SEQ ID NO: 167, 176 và 189, SEQ ID NO: 166, 176 và 188; SEQ ID NO: 166, 176 và 188; SEQ ID NO: 161, 174 và 183; SEQ ID NO: 162, 173 và 184; SEQ ID NO: 162, 173 và 186; SEQ ID NO: 164, 173 và 186; SEQ ID NO: 160, 173 và 182; SEQ ID NO: 163, 173 và 185; SEQ ID NO: 163, 173 và 185; SEQ ID NO: 159, 172 và 181; SEQ ID NO: 165, 175 và 187; SEQ ID NO: 158, 171 và 180; SEQ ID NO: 168, 171 và 191; SEQ ID NO: 169, 177 và 192; SEQ ID NO: 170, 178 và 193; SEQ ID NO: 163, 173 và 194; SEQ ID NO: 163, 173 và 194; và SEQ ID NO: 163, 179 và 194.

Theo khía cạnh khác, protein liên kết kháng nguyên bao gồm các tổ hợp sau đây của CDRH1, CDRH2 và CDRH3: SEQ ID NO: 122, 133 và 146; SEQ ID NO: 122, 133 và 147; SEQ ID NO: 122, 133 và 148; SEQ ID NO: 122, 134 và 148; SEQ ID NO: 124, 136 và 150; SEQ ID NO: 124, 138 và 152; SEQ ID NO: 124, 139 và 152; SEQ ID NO: 124, 137 và 151; SEQ ID NO: 124, 137 và 151; SEQ ID NO: 131, 140 và 153; SEQ ID NO: 125, 140 và 153; SEQ ID NO: 123, 135 và 149; SEQ ID NO: 123, 135 và 149; SEQ ID NO: 121, 132 và 145; SEQ ID NO: 126, 133 và 154; SEQ ID NO: 130, 144 và 157; SEQ ID NO: 127, 135 và 155; SEQ ID NO: 129, 142 và 156; SEQ ID NO: 128, 141 và 156; và SEQ ID NO: 128, 143 và 156.

Theo khía cạnh khác, protein liên kết kháng nguyên bao gồm các tổ hợp sau đây của CDRL1, CDRL2 và CDRL3 với CDRH1, CDRH2 và CDRH3: SEQ ID NO: 167, 176 và 190; SEQ ID NO: 167, 176 và 189; SEQ ID NO: 166, 176 và 188; SEQ

ID NO: 166, 176 và 188; SEQ ID NO: 161, 174 và 183; SEQ ID NO: 162, 173 và 184; SEQ ID NO: 162, 173 và 186; SEQ ID NO: 164, 173 và 186; SEQ ID NO: 160, 173 và 182; SEQ ID NO: 163, 173 và 185; SEQ ID NO: 163, 173 và 185; SEQ ID NO: 159, 172 và 181; SEQ ID NO: 165, 175 và 187; SEQ ID NO: 158, 171 và 180; SEQ ID NO: 168, 171 và 191; SEQ ID NO: 169, 177 và 192; SEQ ID NO: 170, 178 và 193; SEQ ID NO: 163, 173 và 194; SEQ ID NO: 163, 173 và 194; SEQ ID NO: 163, 179 và 194 với SEQ ID NO: 122, 133 và 146; SEQ ID NO: 122, 133 và 147; SEQ ID NO: 122, 133 và 148; SEQ ID NO: 122, 134 và 148; SEQ ID NO: 124, 136 và 150; SEQ ID NO: 124, 138 và 152; SEQ ID NO: 124, 139 và 152; SEQ ID NO: 124, 137 và 151; SEQ ID NO: 124, 137 và 151; SEQ ID NO: 131, 140 và 153; SEQ ID NO: 125, 140 và 153; SEQ ID NO: 123, 135 và 149; SEQ ID NO: 123, 135 và 149; SEQ ID NO: 121, 132 và 145; SEQ ID NO: 126, 133 và 154; SEQ ID NO: 130, 144 và 157; SEQ ID NO: 127, 135 và 155; SEQ ID NO: 129, 142 và 156; SEQ ID NO: 128, 141 và 156; và SEQ ID NO: 128, 143 và 156.

Trình tự liên ứng

Theo khía cạnh khác nữa, CDR nêu trong bản mô tả này bao gồm các trình tự liên ứng có nguồn gốc từ nhóm gồm các kháng thể đơn dòng liên quan. Trong bản mô tả này, "trình tự liên ứng" chỉ trình tự axit amin có các axit amin bảo toàn chung giữa các trình tự và axit amin biến đổi mà thay đổi trong trình tự axit amin đã cho. Trình tự liên ứng của CDR được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm CDR tương ứng với mỗi trong số CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 và CDRL3.

Trình tự liên ứng được xác định bằng cách sử dụng các phân tích tiêu chuẩn về CDR tương ứng với V_H và V_L của kháng thể nêu trong bản mô tả này, một số trong số đó liên kết đặc hiệu với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4. Trình tự liên ứng được xác định bằng cách giữ các CDR tiếp giáp trong cùng một trình tự tương ứng với V_H hoặc V_L.

CDR3 chuỗi nhẹ

Nhóm 1

LQHNSYPLT (SEQ ID NO: 267)

Nhóm 2

MQSLQTPFT (SEQ ID NO: 268)

Nhóm 3

QQYNNWPPT (SEQ ID NO: 269)

Nhóm 4

MQSIQLPRT (SEQ ID NO: 270)

Nhóm 5

QQANDFPIT (SEQ ID NO: 271)

Nhóm 6

MQALQTPCS (SEQ ID NO: 272)

Nhóm 7

QVWD G N SDHVV (SEQ ID NO: 273)

QVWD N T SDHVV (SEQ ID NO: 274)

QVWD S S SDHVV (SEQ ID NO: 275)

QVWD X_1 X_2 SDHVV (SEQ ID NO: 276)

trong đó X_1 là G, S hoặc N, và X_2 là S, T hoặc N.

Nhóm 8

QQ C G S S P L T (SEQ ID NO: 277)

QQ Y G G S P L T (SEQ ID NO: 278)

QQ Y G S A P L T (SEQ ID NO: 279)

QQ Y G S S F T (SEQ ID NO: 280)

QQ Y G S S P L T (SEQ ID NO: 281)

QQ S G S S P L T (SEQ ID NO: 282)

QQ X_3 G X_4 X_5 X_6 X_7 T (SEQ ID NO: 283)

trong đó X_3 là C, Y hoặc S, X_4 là S hoặc G, X_5 là S hoặc A, X_6 là P hoặc F, và X_7 là L hoặc không có mặt.

CDR2 chuỗi nhẹ

Nhóm 1

AASSLQS (SEQ ID NO: 284)

Nhóm 2

GVSTRAT (SEQ ID NO: 285)

Nhóm 3

DDSDRPS (SEQ ID NO: 286)

Nhóm 4

EVSNRFS (SEQ ID NO: 287)

Nhóm 5

L G S N R A S (SEQ ID NO: 288)

L G S D R A S (SEQ ID NO: 289)

L G S X_{27} R A S (SEQ ID NO: 290)

trong đó X_{27} là N hoặc D.

Nhóm 6

G A S S RAT (SEQ ID NO: 291)

G T S S RAT (SEQ ID NO: 292)

G A S F RAT (SEQ ID NO: 293)

G X_8 S X_{28} RAT (SEQ ID NO: 294)

trong đó X_8 là A hoặc T, và X_{28} là S hoặc F.

CDR1 chuỗi nhẹ

Nhóm 1

RASQSVNSNLA (SEQ ID NO: 295)

Nhóm 2

RASQDIRYDLG (SEQ ID NO: 296)

Nhóm 3

RASQGISIWLA (SEQ ID NO: 297)

Nhóm 4

KSSQSLLQSDGKTYLY (SEQ ID NO: 298)

Nhóm 5

RASQ N	F	D	S	S	S	LA (SEQ ID NO: 299)
RASQ N	F	D	S	S	Y	LA (SEQ ID NO: 300)
RASQ S	V	S	G	N	Y	LA (SEQ ID NO: 301)
RASQ S	V	S	G	T	Y	LA (SEQ ID NO: 302)
RASQ N	F	D	S	N	Y	LA (SEQ ID NO: 303)
RASQ X_9	**X_{10}**	**X_{11}**	**X_{12}**	**X_{13}**	**X_{14}**	**LA** (SEQ ID NO: 304)

trong đó X_9 là A hoặc S, X_{10} là V hoặc F, X_{11} là D hoặc S, X_{12} là G hoặc S, X_{13} là S, N hoặc T, và X_{14} là S hoặc Y.

Nhóm 6

GGNNIGS	E	SVH (SEQ ID NO: 305)
GGNNIGS	Q	SVH (SEQ ID NO: 306)
GGNNIGS	**X_{15}**	**SVH** (SEQ ID NO: 307)

trong đó X_{15} là E hoặc Q.

Nhóm 7

RSSQSLL	Y	Y	NG	F	T	Y	LD (SEQ ID NO: 308)
RSSQSLL	H	S	NG	Y	N	F	LD (SEQ ID NO: 309)
RSSQSLL	**X_{29}**	**X_{30}**	**NG**	**X_{31}**	**X_{32}**	**X_{33}**	**LD** (SEQ ID NO: 310)

trong đó X_{29} là Y hoặc H, X_{30} là Y hoặc S, X_{31} là F hoặc Y, X_{32} là T hoặc N và X_{33} là Y hoặc F.

CDR3 chuỗi nặng

Nhóm 1

IVVVPAAIQSYYYYYGMGV (SEQ ID NO: 311)

Nhóm 2

DPDGDYYYYGMDV (SEQ ID NO: 312)

Nhóm 3

TYSSGWYVWDYYGMDV (SEQ ID NO: 313)

Nhóm 4

DRVLSYYAMAV (SEQ ID NO: 314)

Nhóm 5

VRIAGDYYYYYGMDV (SEQ ID NO: 315)

Nhóm 6

ENIVVIPAAIFAGWFDP (SEQ ID NO: 316)

Nhóm 7

DRAAAGLHYYYGMDV (SEQ ID NO: 317)

Nhóm 8

I	L	L	L	G	A	YYY	Y	GMDV (SEQ ID NO: 318)
I	L	L	V	G	A	YYY	C	GMDV (SEQ ID NO: 319)
V	V	T	G	G		YYY	D	GMDV (SEQ ID NO: 320)
S	V	V	T	G	G	YYY	D	GMDV (SEQ ID NO: 321)
X_{34}	**X_{16}**	**X_{17}**	**X_{18}**	**G**	**X_{19}**	**YYY**	**X_{20}**	**GMDV** (SEQ ID NO: 322)

trong đó X_{34} là I, V hoặc S, X_{16} là L hoặc V, X_{17} là L, T hoặc V, X_{18} là L, V, G hoặc T, X_{19} là A, G hoặc không có mặt, và X_{20} là Y, C hoặc D.

Nhóm 9

SLIVV	I	VY	A	LD	H (SEQ ID NO: 323)
SLIVV	I	VY	A	LD	Y (SEQ ID NO: 324)
SLIVV	M	VY	V	LD	Y (SEQ ID NO: 325)
SLIVV	**X_{21}**	**VY**	**X_{22}**	**LD**	**X_{23}** (SEQ ID NO: 326)

trong đó X_{21} là I hoặc M, X_{22} là A hoặc V, và X_{23} là H hoặc Y.

CDR2 chuỗi nặng

Nhóm 1

GFDPEDGETIYAQKFQG (SEQ ID NO: 327)

Nhóm 2

RIKSK T DGGTTDYAAPVKG (SEQ ID NO: 328)

RIKSK DGGTTDYAAPVKG (SEQ ID NO: 330)

RIKSK X_{42} DGGTTDYAAPVKG (SEQ ID NO: 483)

trong đó X_{42} là T hoặc không có mặt.

Nhóm 3

HIFSNDEKSYSTSLK S (SEQ ID NO: 331)

HIFSNDEKSYSTSLK N (SEQ ID NO: 332)

HIFSNDEKSYSTSLK X_{24} (SEQ ID NO: 333)

trong đó X_{24} là S hoặc N.

Nhóm 4

G ISGSGVST H YADSVKG (SEQ ID NO: 334)

G ISGSGVST Y YADSVKG (SEQ ID NO: 335)

A ISGSGVST Y YADSVKG (SEQ ID NO: 336)

A ISGSGVST N YADSVKG (SEQ ID NO: 337)

X_{25} ISGSGVST X_{26} YADSVKG (SEQ ID NO: 338)

trong đó X_{25} là G hoặc A, và X_{26} là H, Y hoặc N.

Nhóm 5

VIWYDGS D KYY A DSVKG (SEQ ID NO: 339)

VIWYDGS I KYY G DSVKG (SEQ ID NO: 340)

VIWYDGS X_{35} KYY X_{36} DSVKG (SEQ ID NO: 341)

trong đó X_{35} là D hoặc I, và X_{36} là A hoặc G.

Nhóm 6

N IY Y SGST Y YNPSLKS (SEQ ID NO: 342)

R IY T SGST Y YNPSLKS (SEQ ID NO: 343)

R IY T SGST N YNPSLKS (SEQ ID NO: 329)

X_{37} IY X_{38} SGST X_{41} YNPSLKS (SEQ ID NO: 344)

trong đó X_{37} là N hoặc R, X_{38} là Y hoặc T, và X_{41} là Y hoặc N.

CDR1 chuỗi nặng

Nhóm 1

DLSMH (SEQ ID NO: 345)

Nhóm 2

DAWMS (SEQ ID NO: 346)

Nhóm 3

TYAMS (SEQ ID NO: 347)

Nhóm 4

SYFWS (SEQ ID NO: 348)

Nhóm 5

SGGYNWS (SEQ ID NO: 349)

Nhóm 6

NARMGV S (SEQ ID NO: 350)

NARMGV N (SEQ ID NO: 351)

NARMGV X_{39} (SEQ ID NO: 352)

trong đó X_{39} là S hoặc N.

Nhóm 7

S YGIH (SEQ ID NO: 353)

N YGIH (SEQ ID NO: 354)

X_{40} YGIH (SEQ ID NO: 355)

trong đó X_{40} là S hoặc N.

Trong một số trường hợp, protein liên kết kháng nguyên chứa ít nhất một CDR1, CDR2 hoặc CDR3 chuỗi nặng có một trong số các trình tự liên ứng nêu trên. Trong một số trường hợp, protein liên kết kháng nguyên chứa ít nhất một CDR1, CDR2 hoặc CDR3 chuỗi nhẹ có một trong số các trình tự liên ứng nêu trên. Trong các trường hợp khác, protein liên kết kháng nguyên chứa ít nhất hai CDR chuỗi nặng theo các trình tự liên ứng nêu trên, và/hoặc ít nhất hai CDR chuỗi nhẹ theo các trình tự liên ứng nêu trên. Trong các trường hợp khác nữa, protein liên kết kháng nguyên chứa ít nhất ba CDR chuỗi nặng theo các trình tự liên ứng nêu trên, và/hoặc ít nhất ba CDR chuỗi nhẹ theo các trình tự liên ứng nêu trên.

Các protein liên kết kháng nguyên tiêu biểu

Theo một khía cạnh, protein liên kết kháng nguyên được phân lập chứa (a) một hoặc nhiều vùng xác định bổ trợ chuỗi nặng (CDRH) được chọn từ nhóm bao gồm: (i) CDRH1 được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 121-131; (ii) CDRH2 được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 132-144; (iii) CDRH3 được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 145-157; và (iv) CDRH thuộc (i), (ii) và (iii) mà chứa một hoặc nhiều đột biến thế, đột biến khuyết hoặc đột biến cài xen axit amin chứa không nhiều hơn 1, 2, 3, 4 hoặc 5 axit amin; (b) một hoặc nhiều vùng xác định bổ trợ chuỗi nhẹ (CDRL) được chọn từ nhóm bao gồm: (i) CDRL1 được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 158-170; (ii) CDRL2 được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 171-179; (iii) CDRL3 được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 180-194; và (iv) CDRL thuộc (i), (ii) và (iii) mà chứa một hoặc nhiều đột biến thế, đột biến khuyết hoặc đột biến cài xen axit amin chứa không nhiều hơn năm, bốn, ba, bốn, hai hoặc một axit amin; hoặc (c) một hoặc nhiều CDRH chuỗi nặng thuộc (a) và một hoặc nhiều CDRL chuỗi nhẹ thuộc (b).

Theo phương án khác, CDRH có độ đồng nhất trình tự là ít nhất 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% hoặc 99% so với trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 121-157, và/hoặc CDRL có độ đồng nhất trình tự là ít nhất 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% hoặc 99% so với trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 158-194. Theo phương án khác, VH được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 121-157, và/hoặc VL được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 158-194.

Theo một khía cạnh, protein liên kết kháng nguyên được phân lập chứa (a) một

hoặc nhiều chuỗi nặng biến đổi (VH) được chọn từ nhóm bao gồm: (i) SEQ ID NO: 121-157; và (ii) VH thuộc (i) mà chứa một hoặc nhiều đột biến thế, đột biến khuyết hoặc đột biến cài xen axit amin chứa không nhiều hơn năm, bốn, ba, bốn, hai hoặc một axit amin; (b) một hoặc nhiều chuỗi nhẹ biến đổi (VL) được chọn từ nhóm bao gồm: (i) SEQ ID NO: 158-194, và (ii) VL thuộc (i) mà chứa một hoặc nhiều đột biến thế, đột biến khuyết hoặc đột biến cài xen axit amin chứa không nhiều hơn năm, bốn, ba, bốn, hai hoặc một axit amin; hoặc (c) một hoặc nhiều chuỗi nặng biến đổi thuộc (a) và một hoặc nhiều chuỗi nhẹ biến đổi thuộc (b).

Theo phương án khác, chuỗi nặng biến đổi (VH) có độ đồng nhất trình tự là ít nhất 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% hoặc 99% so với trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 121-157, và/hoặc chuỗi nhẹ biến đổi (VL) có độ đồng nhất trình tự là ít nhất 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% hoặc 99% so với trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 158-194.

Theo một khía cạnh, sáng chế còn đề xuất protein liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu với epitop chứa một hoặc nhiều gốc axit amin từ FGFR1c, FGRF2c, FGFR3c và FGFR4.

Theo một khía cạnh, sáng chế còn đề xuất protein liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu với epitop chứa một hoặc nhiều gốc axit amin từ β-Klotho.

Theo khía cạnh khác, sáng chế còn đề xuất protein liên kết kháng nguyên được phân lập mà liên kết đặc hiệu với epitop chứa một hoặc nhiều gốc axit amin từ cả β-Klotho và một hoặc nhiều gốc axit amin từ FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4.

Theo phương án khác nữa, protein liên kết kháng nguyên được phân lập nêu trên chứa trình tự axit amin thứ nhất chứa ít nhất một trong số các trình tự liên ứng CDRH nêu trong bản mô tả này, và trình tự axit amin thứ hai chứa ít nhất một trong số các trình tự liên ứng CDRL nêu trong bản mô tả này.

Theo một khía cạnh, trình tự axit amin thứ nhất chứa ít nhất hai trong số các trình tự liên ứng CDRH, và/hoặc trình tự axit amin thứ hai chứa ít nhất hai trong số các trình tự liên ứng CDRL. Theo một số phương án nhất định, trình tự axit amin thứ nhất và thứ hai được liên kết cộng hóa trị với nhau.

Theo phương án khác, trình tự axit amin thứ nhất của protein liên kết kháng nguyên được phân lập chứa CDRH3 nêu trong SEQ ID NO: 146, CDRH2 nêu trong SEQ ID NO: 133 và CDRH1 nêu trong SEQ ID NO: 122, và/hoặc trình tự axit amin thứ hai của protein liên kết kháng nguyên được phân lập chứa CDRL3 nêu trong SEQ ID NO: 190, CDRL2 nêu trong SEQ ID NO: 176 và CDRL1 nêu trong SEQ ID NO: 167.

Theo phương án khác, trình tự axit amin thứ nhất của protein liên kết kháng nguyên được phân lập chứa CDRH3 nêu trong SEQ ID NO: 147, CDRH2 nêu trong SEQ ID NO: 133 và CDRH1 nêu trong SEQ ID NO: 122, và/hoặc trình tự axit amin thứ hai của protein liên kết kháng nguyên được phân lập chứa CDRL3 nêu trong SEQ ID NO: 189, CDRL2 nêu trong SEQ ID NO: 176 và CDRL1 nêu trong SEQ ID NO: 167.

Theo phương án khác, trình tự axit amin thứ nhất của protein liên kết kháng nguyên được phân lập chứa CDRH3 nêu trong SEQ ID NO: 148, CDRH2 nêu trong SEQ ID NO: 133 và CDRH1 nêu trong SEQ ID NO: 122, và/hoặc trình tự axit amin thứ hai của protein liên kết kháng nguyên được phân lập chứa CDRL3 nêu trong SEQ ID NO: 188, CDRL2 nêu trong SEQ ID NO: 176 và CDRL1 nêu trong SEQ ID NO: 166.

Theo phương án khác, trình tự axit amin thứ nhất của protein liên kết kháng nguyên được phân lập chứa CDRH3 nêu trong SEQ ID NO: 148, CDRH2 nêu trong SEQ ID NO: 134 và CDRH1 nêu trong SEQ ID NO: 122, và/hoặc trình tự axit amin thứ hai của protein liên kết kháng nguyên được phân lập chứa CDRL3 nêu trong SEQ ID NO: 188, CDRL2 nêu trong SEQ ID NO: 176 và CDRL1 nêu trong SEQ ID NO: 166.

Theo phương án khác, trình tự axit amin thứ nhất của protein liên kết kháng nguyên được phân lập chứa CDRH3 nêu trong SEQ ID NO: 150, CDRH2 nêu trong SEQ ID NO: 136 và CDRH1 nêu trong SEQ ID NO: 124, và/hoặc trình tự axit amin thứ hai của protein liên kết kháng nguyên được phân lập chứa CDRL3 nêu trong SEQ ID NO: 183, CDRL2 nêu trong SEQ ID NO: 174 và CDRL1 nêu trong SEQ ID NO: 161.

Theo phương án khác, trình tự axit amin thứ nhất của protein liên kết kháng

nguyên được phân lập chứa CDRH3 nêu trong SEQ ID NO: 152, CDRH2 nêu trong SEQ ID NO: 138 và CDRH1 nêu trong SEQ ID NO: 124, và/hoặc trình tự axit amin thứ hai của protein liên kết kháng nguyên được phân lập chứa CDRL3 nêu trong SEQ ID NO: 184, CDRL2 nêu trong SEQ ID NO: 173 và CDRL1 nêu trong SEQ ID NO: 162.

Theo phương án khác, trình tự axit amin thứ nhất của protein liên kết kháng nguyên được phân lập chứa CDRH3 nêu trong SEQ ID NO: 152, CDRH2 nêu trong SEQ ID NO: 139 và CDRH1 nêu trong SEQ ID NO: 124, và/hoặc trình tự axit amin thứ hai của protein liên kết kháng nguyên được phân lập chứa CDRL3 nêu trong SEQ ID NO: 186, CDRL2 nêu trong SEQ ID NO: 173 và CDRL1 nêu trong SEQ ID NO: 162.

Theo phương án khác, trình tự axit amin thứ nhất của protein liên kết kháng nguyên được phân lập chứa CDRH3 nêu trong SEQ ID NO: 151, CDRH2 nêu trong SEQ ID NO: 137 và CDRH1 nêu trong SEQ ID NO: 124, và/hoặc trình tự axit amin thứ hai của protein liên kết kháng nguyên được phân lập chứa CDRL3 nêu trong SEQ ID NO: 186, CDRL2 nêu trong SEQ ID NO: 173 và CDRL1 nêu trong SEQ ID NO: 164.

Theo phương án khác, trình tự axit amin thứ nhất của protein liên kết kháng nguyên được phân lập chứa CDRH3 nêu trong SEQ ID NO: 151, CDRH2 nêu trong SEQ ID NO: 137 và CDRH1 nêu trong SEQ ID NO: 124, và/hoặc trình tự axit amin thứ hai của protein liên kết kháng nguyên được phân lập chứa CDRL3 nêu trong SEQ ID NO: 182, CDRL2 nêu trong SEQ ID NO: 173 và CDRL1 nêu trong SEQ ID NO: 160.

Theo phương án khác, trình tự axit amin thứ nhất của protein liên kết kháng nguyên được phân lập chứa CDRH3 nêu trong SEQ ID NO: 153, CDRH2 nêu trong SEQ ID NO: 140 và CDRH1 nêu trong SEQ ID NO: 131, và/hoặc trình tự axit amin thứ hai của protein liên kết kháng nguyên được phân lập chứa CDRL3 nêu trong SEQ ID NO: 185, CDRL2 nêu trong SEQ ID NO: 173 và CDRL1 nêu trong SEQ ID NO: 163.

Theo phương án khác, trình tự axit amin thứ nhất của protein liên kết kháng nguyên được phân lập chứa CDRH3 nêu trong SEQ ID NO: 153, CDRH2 nêu trong

SEQ ID NO: 140 và CDRH1 nêu trong SEQ ID NO: 125, và/hoặc trình tự axit amin thứ hai của protein liên kết kháng nguyên được phân lập chứa CDRL3 nêu trong SEQ ID NO: 185, CDRL2 nêu trong SEQ ID NO: 173 và CDRL1 nêu trong SEQ ID NO: 163.

Theo phương án khác, trình tự axit amin thứ nhất của protein liên kết kháng nguyên được phân lập chứa CDRH3 nêu trong SEQ ID NO: 149, CDRH2 nêu trong SEQ ID NO: 135 và CDRH1 nêu trong SEQ ID NO: 123, và/hoặc trình tự axit amin thứ hai của protein liên kết kháng nguyên được phân lập chứa CDRL3 nêu trong SEQ ID NO: 181, CDRL2 nêu trong SEQ ID NO: 172 và CDRL1 nêu trong SEQ ID NO: 159.

Theo phương án khác, trình tự axit amin thứ nhất của protein liên kết kháng nguyên được phân lập chứa CDRH3 nêu trong SEQ ID NO: 149, CDRH2 nêu trong SEQ ID NO: 135 và CDRH1 nêu trong SEQ ID NO: 123, và/hoặc trình tự axit amin thứ hai của protein liên kết kháng nguyên được phân lập chứa CDRL3 nêu trong SEQ ID NO: 187, CDRL2 nêu trong SEQ ID NO: 175 và CDRL1 nêu trong SEQ ID NO: 165.

Theo phương án khác, trình tự axit amin thứ nhất của protein liên kết kháng nguyên được phân lập chứa CDRH3 nêu trong SEQ ID NO: 145, CDRH2 nêu trong SEQ ID NO: 132 và CDRH1 nêu trong SEQ ID NO: 121, và/hoặc trình tự axit amin thứ hai của protein liên kết kháng nguyên được phân lập chứa CDRL3 nêu trong SEQ ID NO: 180, CDRL2 nêu trong SEQ ID NO: 171 và CDRL1 nêu trong SEQ ID NO: 158.

Theo phương án khác, trình tự axit amin thứ nhất của protein liên kết kháng nguyên được phân lập chứa CDRH3 nêu trong SEQ ID NO: 154, CDRH2 nêu trong SEQ ID NO: 133 và CDRH1 nêu trong SEQ ID NO: 126, và/hoặc trình tự axit amin thứ hai của protein liên kết kháng nguyên được phân lập chứa CDRL3 nêu trong SEQ ID NO: 191, CDRL2 nêu trong SEQ ID NO: 171 và CDRL1 nêu trong SEQ ID NO: 168.

Theo phương án khác, trình tự axit amin thứ nhất của protein liên kết kháng nguyên được phân lập chứa CDRH3 nêu trong SEQ ID NO: 157, CDRH2 nêu trong SEQ ID NO: 144 và CDRH1 nêu trong SEQ ID NO: 130, và/hoặc trình tự axit amin

thứ hai của protein liên kết kháng nguyên được phân lập chứa CDRL3 nêu trong SEQ ID NO: 192, CDRL2 nêu trong SEQ ID NO: 177 và CDRL1 nêu trong SEQ ID NO: 169.

Theo phương án khác, trình tự axit amin thứ nhất của protein liên kết kháng nguyên được phân lập chứa CDRH3 nêu trong SEQ ID NO: 155, CDRH2 nêu trong SEQ ID NO: 135 và CDRH1 nêu trong SEQ ID NO: 127, và/hoặc trình tự axit amin thứ hai của protein liên kết kháng nguyên được phân lập chứa CDRL3 nêu trong SEQ ID NO: 193, CDRL2 nêu trong SEQ ID NO: 178 và CDRL1 nêu trong SEQ ID NO: 170.

Theo phương án khác, trình tự axit amin thứ nhất của protein liên kết kháng nguyên được phân lập chứa CDRH3 nêu trong SEQ ID NO: 156, CDRH2 nêu trong SEQ ID NO: 142 và CDRH1 nêu trong SEQ ID NO: 129, và/hoặc trình tự axit amin thứ hai của protein liên kết kháng nguyên được phân lập chứa CDRL3 nêu trong SEQ ID NO: 194, CDRL2 nêu trong SEQ ID NO: 173 và CDRL1 nêu trong SEQ ID NO: 163.

Theo phương án khác, trình tự axit amin thứ nhất của protein liên kết kháng nguyên được phân lập chứa CDRH3 nêu trong SEQ ID NO: 156, CDRH2 nêu trong SEQ ID NO: 141 và CDRH1 nêu trong SEQ ID NO: 128, và/hoặc trình tự axit amin thứ hai của protein liên kết kháng nguyên được phân lập chứa CDRL3 nêu trong SEQ ID NO: 194, CDRL2 nêu trong SEQ ID NO: 173 và CDRL1 nêu trong SEQ ID NO: 163.

Theo phương án khác, trình tự axit amin thứ nhất của protein liên kết kháng nguyên được phân lập chứa CDRH3 nêu trong SEQ ID NO: 156, CDRH2 nêu trong SEQ ID NO: 143 và CDRH1 nêu trong SEQ ID NO: 128, và/hoặc trình tự axit amin thứ hai của protein liên kết kháng nguyên được phân lập chứa CDRL3 nêu trong SEQ ID NO: 194, CDRL2 nêu trong SEQ ID NO: 179 và CDRL1 nêu trong SEQ ID NO: 163.

Theo phương án khác, protein liên kết kháng nguyên chứa ít nhất hai trình tự CDRH của các trình tự chuỗi nặng H1, H2, H3, H4, H5, H6, H7, H8, H9, H10, H11, H12, H13, H14, H15, H16, H17 hoặc H18 được thể hiện trong bảng 4A. Theo phương án khác nữa, protein liên kết kháng nguyên chứa ít nhất hai trình tự CDRL của các

trình tự chuỗi nhẹ L1, L2, L3, L4, L5, L6, L7, L8, L9, L10, L11, L12, L13, L14, L15, L16, L17 hoặc L18 được thể hiện trong bảng 4B. Theo phương án khác nữa, protein liên kết kháng nguyên chứa ít nhất hai trình tự CDRH của các trình tự chuỗi nặng H1, H2, H3, H4, H5, H6, H7, H8, H9, H10, H11, H12, H13, H14, H15, H16, H17 hoặc H18 được thể hiện trong bảng 4A, và ít nhất hai CDRL của các trình tự chuỗi nhẹ L1, L2, L3, L4, L5, L6, L7, L8, L9, L10, L11, L12, L13, L14, L15, L16, L17 hoặc L18 được thể hiện trong bảng 4B.

Theo phương án khác nữa, protein liên kết kháng nguyên chứa các trình tự CDRH1, CDRH2 và CDRH3 của các trình tự chuỗi nặng H1, H2, H3, H4, H5, H6, H7, H8, H9, H10, H11, H12, H13, H14, H15, H16, H17 hoặc H18 được thể hiện trong bảng 4A. Theo phương án khác nữa, protein liên kết kháng nguyên chứa các trình tự CDRL1, CDRL2 và CDRL3 của các trình tự chuỗi nhẹ L1, L2, L3, L4, L5, L6, L7, L8, L9, L10, L11, L12, L13, L14, L15, L16, L17 hoặc L18 được thể hiện trong bảng 4B.

Theo phương án khác nữa, protein liên kết kháng nguyên chứa tất cả sáu CDR của L1 và H1, hoặc L2 và H2, hoặc L3 và H3, hoặc L3 và H4, hoặc L4 và H5, hoặc L5 và H6, hoặc L6 và H7, hoặc L7 và H8, hoặc L8 và H7, hoặc L9 và H9, hoặc L9 và H10, hoặc L10 và H11, hoặc L11 và H11, hoặc L12 và H12, hoặc L13 và H13, hoặc L14 và H14, hoặc L15 và H15, hoặc L16 và H16, hoặc L17 và H17, hoặc L18 và H18, như được thể hiện trong các bảng 4A và 4B.

Bảng 4A. Các trình tự chuỗi nặng

Số tham chiếu	Chuỗi nặng có chiều dài đầy đủ (H#)	SEQ ID NO chuỗi nặng có chiều dài đầy đủ	Chuỗi nặng thay đổi (VH#)	SEQ ID NO chuỗi nặng thay đổi	SEQ ID NO CDRH1	SEQ ID NO CDRH2	SEQ ID NO CDRH3
17C3	H1	30	V_H1	66	122	133	146
22H5	H2	31	V_H2	67	122	133	147
16H7	H3	32	V_H3	68	122	133	148
24H11	H4	33	V_H4	69	122	134	148

Số tham chiếu	Chuỗi nặng có chiều dài đầy đủ (H#)	SEQ ID NO chuỗi nặng có chiều dài đầy đủ	Chuỗi nặng thay đổi (VH#)	SEQ ID NO chuỗi nặng thay đổi	SEQ ID NO CDRH1	SEQ ID NO CDRH2	SEQ ID NO CDRH3
18G1	H5	34	V_H5	70	124	136	150
17D8	H6	35	V_H6	71	124	138	152
26H11	H7	36	V_H7	72	124	139	152
12E4	H8	37	V_H8	73	124	137	151
12C11	H7	37	V_H8	73	124	137	151
21H2	H9	38	V_H9	74	131	140	153
21B4	H10	39	V_H10	75	125	140	153
18B11.1	H11	40	V_H11	76	123	135	149
18B11.2	H11	40	V_H11	77	123	135	149
20D4	H12	41	V_H12	78	121	132	145
46D11	H13	42	V_H13	79	126	133	154
40D2	H14	46	V_H14	80	130	144	157
39F7	H16	44	V_H16	82	129	142	156
39F11	H17	43	V_H17	83	128	141	156
37D3	H15	47	V_H15	81	127	135	155
39G5	H18	45	V_H18	84	128	143	156

Bảng 4B. Các trình tự chuỗi nhẹ

Số tham chiếu	Chuỗi nhẹ có chiều dài đầy đủ (L#)	SEQ ID NO chuỗi nhẹ có chiều dài đầy đủ	Chuỗi nhẹ biến đổi (VH#)	SEQ ID NO chuỗi nhẹ biến đổi	SEQ ID NO CDRL1	SEQ ID NO CDRL2	SEQ ID NO CDRL3
17C3	L1	48	V_L1	85	167	176	190
22H5	L2	49	V_L2	86	167	176	189

Số tham chiếu	Chuỗi nhẹ có chiều dài đầy đủ (L#)	SEQ ID NO chuỗi nhẹ có chiều dài đầy đủ	Chuỗi nhẹ biến đổi (VH#)	SEQ ID NO chuỗi nhẹ biến đổi	SEQ ID NO CDRL1	SEQ ID NO CDRL2	SEQ ID NO CDRL3
16H7	L3	50	V_L3	87	166	176	188
24H11	L3	50	V_L3	87	166	176	188
18G1	L4	51	V_L4	88	161	174	183
17D8	L5	52	V_L5	89	162	173	184
26H11	L6	53	V_L6	90	162	173	186
12E4	L7	54	V_L7	91	164	173	186
12C11	L8	55	V_L8	92	160	173	182
21H2	L9	56	V_L9	93	163	173	185
21B4	L9	56	V_L9	93	163	173	185
18B11.1	L10	57	V_L10	94	159	172	181
18B11.2	L11	58	V_L11	95	165	175	187
20D4	L12	59	V_L12	96	158	171	180
46D11	L13	60	V_L13	97	168	171	191
40D2	L14	61	V_L14	98	169	177	192
39F7	L16	63	V_L16	100	163	173	194
37D3	L15	62	V_L15	99	170	178	193
39F11	L17	64	V_L17	101	163	173	194
39G5	L18	65	V_L18	102	163	179	194

Theo một khía cạnh, protein liên kết kháng nguyên được phân lập mà liên kết đặc hiệu với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4 được đề xuất trong bản mô tả này có thể là kháng thể đơn dòng, kháng thể đa dòng, kháng thể tái tổ hợp, kháng thể của người, kháng thể được làm giống như của người, kháng thể khảm, kháng thể đa đặc hiệu, hoặc mảnh kháng thể của chúng.

Theo phương án khác, mảnh kháng thể của protein liên kết kháng nguyên được phân lập được đề xuất trong bản mô tả này có thể là mảnh Fab, mảnh Fab', mảnh

$F(ab')_2$, mảnh Fv, đoạn Fv chuỗi đơn dạng dime (diabody), hoặc phân tử kháng thể chuỗi đơn.

Theo phương án khác, protein liên kết kháng nguyên được phân lập mà liên kết đặc hiệu với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4 được đề xuất trong bản mô tả này là kháng thể của người và có thể thuộc typ IgG1, IgG2, IgG3 hoặc IgG4.

Theo phương án khác, protein liên kết kháng nguyên được phân lập mà liên kết đặc hiệu với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4 chứa polypeptit chuỗi nhẹ hoặc chuỗi nặng như nêu trong các bảng 1A-1B. Theo một số phương án, protein liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4 chứa miền biến đổi chuỗi nặng hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ như các miền được liệt kê trong các bảng 2A-2B. Theo các phương án khác nữa, protein liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4 chứa một, hai hoặc ba CDRH hoặc một, hai hoặc ba CDRL như nêu trong các bảng 3A-3B, 4A-4B và bảng 6C, nêu dưới đây. Protein liên kết kháng nguyên này, và thực tế là protein liên kết kháng nguyên bất kỳ trong số các protein liên kết kháng nguyên nêu trong bản mô tả này, có thể được PEGyl hóa với một hoặc nhiều phân tử PEG, ví dụ phân tử PEG có phân tử lượng được chọn từ nhóm bao gồm 5K, 10K, 20K, 40K, 50K, 60K, 80K, 100K hoặc lớn hơn 100K.

Theo khía cạnh khác nữa, protein liên kết kháng nguyên bất kỳ mà liên kết đặc hiệu với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4 được đề xuất trong bản mô tả này có thể được cộng hợp với nhóm đánh dấu và có thể cạnh tranh để liên kết với phần ngoại bào của (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4 với protein liên kết kháng nguyên thuộc một trong số các protein liên kết kháng nguyên được phân lập được đề xuất trong bản mô tả này. Theo một

phương án, protein liên kết kháng nguyên được phân lập được đề xuất trong bản mô tả này có thể làm giảm mức glucoza huyết, làm giảm mức triglyxerit và cholesterol hoặc cải thiện các thông số glucoza-huyết khác và các yếu tố liên quan đến nguy cơ tim mạch khi được sử dụng cho bệnh nhân.

Như sẽ được hiểu rõ, đối với protein liên kết kháng nguyên bất kỳ chứa nhiều hơn một CDR được thể hiện trong các bảng 3A-3B và 4A-4B, tổ hợp bất kỳ của các CDR độc lập được chọn từ các trình tự đã nêu có thể là hữu dụng. Do đó, protein liên kết kháng nguyên với một, hai, ba, bốn, năm hoặc sáu CDR trong số các CDR được chọn lọc một cách độc lập có thể được tạo ra. Tuy nhiên, như sẽ được hiểu rõ bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này, các phương án cụ thể thường sử dụng tổ hợp của các CDR mà không lặp lại, ví dụ, protein liên kết kháng nguyên thường không được tạo ra với hai vùng CDRH2, v.v..

Một số protein liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4 được đề xuất trong bản mô tả này được mô tả chi tiết hơn dưới đây.

Protein liên kết kháng nguyên và epitop liên kết và miền liên kết

Khi protein liên kết kháng nguyên được nói là liên kết với epitop trên (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4, hoặc miền ngoại bào của β-Klotho, FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4, ví dụ, thì có nghĩa là protein liên kết kháng nguyên này liên kết đặc hiệu với phần đã định rõ của (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4. Theo một số phương án, ví dụ, trong một số trường hợp nhất định khi protein liên kết kháng nguyên chỉ liên kết với FGFR1c hoặc β-Klotho, thì protein liên kết kháng nguyên này có thể liên kết đặc hiệu với polypeptit gồm các gốc đã định rõ (ví dụ, đoạn đã định rõ của β-Klotho, FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4, như các gốc được bộc lộ trong ví dụ 14). Theo các phương án khác, ví dụ, trong một số trường hợp nhất định khi protein liên kết kháng nguyên tương tác với cả β-Klotho và một hoặc nhiều trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4, thì protein liên kết kháng nguyên này có thể liên kết với các gốc,

các trình tự gốc hoặc các vùng trong cả β-Klotho và FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4, tùy thuộc vào việc protein liên kết kháng nguyên này nhận biết thụ thể nào. Theo các phương án khác nữa, protein liên kết kháng nguyên này liên kết với các gốc, các trình tự gốc hoặc các vùng của phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4, ví dụ FGFR1c.

Theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, protein liên kết kháng nguyên này không cần phải tiếp xúc với mọi gốc của (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4, hoặc miền ngoại bào của protein hoặc phức hợp đã nêu. Và mọi đột biến thế hoặc đột biến khuyết axit amin đơn lẻ trong (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4, hoặc miền ngoại bào của protein hoặc phức hợp đã nêu cũng không nhất thiết phải tác động đáng kể đến ái lực liên kết.

Tính đặc hiệu epitop và (các) miền liên kết của protein liên kết kháng nguyên có thể được xác định bằng các phương pháp khác nhau. Một số phương pháp, ví dụ, có thể sử dụng các phần được cắt cụt của kháng nguyên. Các phương pháp khác sử dụng kháng nguyên được gây đột biến tại một hoặc nhiều gốc cụ thể, như bằng cách sử dụng phương pháp kiểu quét alanin hoặc quét arginin hoặc bằng cách tạo ra và nghiên cứu protein khảm trong đó các miền, vùng hoặc axit amin khác nhau được hoán đổi giữa hai protein (ví dụ, các dạng của chuột nhắt và của người của một hoặc nhiều trong số các kháng nguyên hoặc protein đích), hoặc bằng các thử nghiệm bảo vệ proteaza.

Protein liên kết kháng nguyên cạnh tranh

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất protein liên kết kháng nguyên mà cạnh tranh với một trong số các kháng thể hoặc các mảnh chức năng được nêu làm ví dụ để liên kết với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4. Protein liên kết kháng nguyên này cũng có thể liên kết với cùng một epitop như một trong số các protein liên kết kháng nguyên được nêu làm ví dụ trong bản mô tả này, hoặc epitop chồng lặp. Protein liên kết kháng nguyên và mảnh mà cạnh tranh với hoặc liên kết với cùng một epitop như protein liên kết kháng nguyên được nêu làm ví dụ được

dự đoán là có các tính chất chức năng tương tự. Protein liên kết kháng nguyên và mảnh được nêu làm ví dụ bao gồm protein và mảnh có các chuỗi nhẹ và chuỗi nặng H1-H18 và L1-L18, các miền vùng biến đổi V_L1- V_L18 và V_H1- V_H18 và các CDR được đề xuất trong bản mô tả này, bao gồm các protein và mảnh thể hiện trong các bảng 1, 2, 3 và 4. Do đó, một ví dụ cụ thể là protein liên kết kháng nguyên nêu trong bản mô tả này bao gồm protein mà cạnh tranh với kháng thể chứa:

(a) 1, 2, 3, 4, 5 hoặc cả 6 CDR được liệt kê cho kháng thể được liệt kê trong các bảng 3A và 3B, 4A và 4B và bảng 6C, nêu dưới đây;

(b) V_H và V_L được chọn từ V_L1- V_L18 và V_H1- V_H18 và được liệt kê cho kháng thể được liệt kê trong các bảng 2A và 2B; hoặc

(c) hai chuỗi nhẹ và hai chuỗi nặng như đã được định rõ cho kháng thể được liệt kê trong các bảng 1A và 12B và bảng 6A, nêu dưới đây.

Do đó, theo một phương án, sáng chế đề xuất protein liên kết kháng nguyên mà cạnh tranh để liên kết với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4 với kháng thể tham chiếu, trong đó kháng thể tham chiếu này chứa tổ hợp của các trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ và chuỗi nặng được chọn từ nhóm bao gồm L1H1, L2H2, L3H3, L3H4, L4H5, L5H6, L6H7, L7H8, L8H8, L9H9, L9H10, L10H11, L11H11, L12H12, L13H13, L14H14, L15H15, L16H16, L17H17 hoặc L18H18. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất kháng thể của người mà cạnh tranh để liên kết với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4 với kháng thể tham chiếu, trong đó kháng thể tham chiếu này là 17C3, 22H5, 16H7, 24H11, 18G1, 17D8, 26H11, 12E4, 12C11, 21H2, 21B4, 18B11.1, 18B11.2, 20D4, 46D11, 40D2, 37D3, 39F7, 39F1 hoặc 39G5.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất kháng thể của người được phân lập mà liên kết với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4 với Kd về cơ bản là giống như kháng thể tham chiếu; khởi động sự truyền tín hiệu giống FGF21 trong thử nghiệm ELK-luxiferaza *in vitro* đến cùng một mức độ như kháng thể tham chiếu; làm giảm glucoza huyết; làm giảm mức lipit huyết thanh; và/hoặc cạnh tranh

với kháng thể tham chiếu này để liên kết với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4, trong đó kháng thể tham chiếu này được chọn từ nhóm bao gồm 17C3, 22H5, 16H7, 24H11, 18G1, 17D8, 26H11, 12E4, 12C11, 21H2, 21B4, 18B11.1, 18B11.2, 20D4, 46D11, 40D2, 37D3, 39F7, 39F1 hoặc 39G5.

Khả năng cạnh tranh với kháng thể có thể được xác định bằng cách sử dụng thử nghiệm thích hợp bất kỳ, như thử nghiệm được mô tả trong ví dụ 8, trong đó các protein liên kết kháng nguyên 17C3, 22H5, 16H7, 24H11, 18G1, 17D8, 26H11, 12E4, 12C11, 21H2, 21B4, 18B11.1, 18B11.2, 20D4, 46D11, 40D2, 37D3, 39F7, 39F1 hoặc 39G5 có thể được sử dụng làm kháng thể tham chiếu.

Kháng thể đơn dòng

Protein liên kết kháng nguyên nêu trong bản mô tả này bao gồm các kháng thể đơn dòng mà liên kết với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4, và gây ra sự truyền tín hiệu giống FGF21 đến các mức độ khác nhau. Kháng thể đơn dòng có thể được tạo ra bằng kỹ thuật bất kỳ đã biết trong tình trạng kỹ thuật, ví dụ, bằng cách làm bất tử các tế bào lá lách thu được từ động vật chuyển gen sau khi hoàn thành lịch trình gây miễn dịch. Các tế bào lá lách có thể được làm bất tử bằng kỹ thuật bất kỳ đã biết trong tình trạng kỹ thuật, ví dụ, bằng cách dung hợp chúng với các tế bào u tủy để tạo ra tế bào lai. Các tế bào u tủy để sử dụng trong các quy trình dung hợp nhằm tạo ra tế bào lai tốt hơn là không sản xuất kháng thể, có hiệu quả dung hợp cao, và thiếu hụt enzym làm cho chúng không có khả năng sinh trưởng trong một số môi trường chọn lọc nhất định mà chỉ hỗ trợ cho sự sinh trưởng của các tế bào đã được dung hợp mong muốn (tế bào lai). Ví dụ về các dòng tế bào thích hợp để sử dụng trong việc dung hợp ở chuột nhắt bao gồm Sp-20, P3-X63/Ag8, P3-X63-Ag8.653, NS1/1.Ag 4 1, Sp210-Ag14, FO, NSO/U, MPC-11, MPC11-X45-GTG 1.7 và S194/5XXO Bul; ví dụ về các dòng tế bào được sử dụng trong việc dung hợp ở chuột Rattus bao gồm R210.RCY3, Y3-Ag 1,2,3, IR983F và 4B210. Các dòng tế bào khác hữu dụng cho việc dung hợp tế bào là U-266, GM1500-GRG2, LICR-LON-HMy2 và UC729-6.

Trong một số trường hợp, dòng tế bào lai được tạo ra bằng cách gây miễn dịch động vật (ví dụ, động vật chuyển gen có các trình tự globulin miễn dịch của người)

bằng chất gây miễn dịch FGFR1c, β-Klotho hoặc FGFR1c và/hoặc β-Klotho (ví dụ, phức hợp tan được chứa các miền ngoại bào của FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4 và/hoặc β-Klotho, như được thể hiện trong các ví dụ 2 và 3; màng mà các miền ngoại bào của FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4 và/hoặc β-Klotho được biểu hiện trên đó, như được thể hiện trong các ví dụ 1 và 3; hoặc tế bào toàn phần biểu hiện FGFR1c và/hoặc β-Klotho, như được thể hiện trong các ví dụ 1 và 3); thu các tế bào lá lách từ động vật đã được gây miễn dịch; dung hợp các tế bào lá lách thu được với dòng tế bào u tủy, nhờ đó tạo ra các tế bào lai; thiết lập dòng tế bào lai từ các tế bào lai này, và nhận diện dòng tế bào lai mà sản xuất kháng thể liên kết với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4 (ví dụ, như được mô tả trong ví dụ 4) và có thể gây ra sự truyền tín hiệu giống FGF21 (ví dụ, như được mô tả trong các ví dụ 5-7). Dòng tế bào lai này, và kháng thể đơn dòng được sản xuất bởi chúng, tạo thành các khía cạnh của sáng chế.

Kháng thể đơn dòng được tiết bởi dòng tế bào lai có thể được tinh chế bằng kỹ thuật bất kỳ đã biết trong tình trạng kỹ thuật. Tế bào lai hoặc mAb có thể được sàng lọc tiếp để nhận diện mAb có các tính chất cụ thể, như khả năng gây ra sự truyền tín hiệu giống FGF21. Ví dụ về các phương pháp sàng lọc này được nêu trong bản mô tả này.

Kháng thể khảm và kháng thể được làm giống như của người

Kháng thể khảm và kháng thể được làm giống như của người dựa vào các trình tự nêu trên có thể được tạo ra một cách dễ dàng. Một ví dụ là kháng thể khảm, là kháng thể gồm các đoạn protein từ các kháng thể khác nhau mà được kết nối cộng hóa trị để tạo ra chuỗi nhẹ hoặc chuỗi nặng của globulin miễn dịch chức năng hoặc phần có chức năng miễn dịch của chúng. Nhìn chung, phần của chuỗi nặng và/hoặc chuỗi nhẹ này giống hoặc tương đồng với trình tự tương ứng trong kháng thể có nguồn gốc từ loài cụ thể hoặc thuộc lớp hoặc phân lớp kháng thể cụ thể, trong khi phần còn lại của (các) chuỗi giống hoặc tương đồng với trình tự tương ứng trong kháng thể có nguồn gốc từ loài khác hoặc thuộc lớp hoặc phân lớp kháng thể khác. Để biết về các phương pháp liên quan đến kháng thể khảm, xem, ví dụ, patent Mỹ số 4,816,567; và Morrison et al., 1985, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851-6855. Việc ghép CDR được mô tả, ví dụ, trong patent Mỹ số 6,180,370, số 5,693,762, số 5,693,761, số 5,585,089

và số 5,530,101.

Nói chung, mục đích của việc tạo ra kháng thể khảm là để tạo ra thể khảm trong đó số lượng axit amin từ bệnh nhân/loài nhận dự định là tối đa. Một ví dụ là kháng thể "được ghép CDR", trong đó kháng thể này chứa một hoặc nhiều vùng xác định bổ trợ (CDR) từ loài cụ thể hoặc thuộc lớp hoặc phân lớp kháng thể cụ thể, trong khi phần còn lại của (các) chuỗi kháng thể này giống hoặc tương đồng với trình tự tương ứng trong kháng thể có nguồn gốc từ loài khác hoặc thuộc lớp hoặc phân lớp kháng thể khác. Để sử dụng ở người, vùng biến đổi hoặc CDR được chọn từ kháng thể của động vật gặm nhấm thường được ghép vào trong kháng thể của người, thay thế cho các vùng biến đổi hoặc CDR có trong tự nhiên của kháng thể của người.

Một typ hữu dụng của kháng thể khảm là kháng thể "được làm giống như của người". Thông thường, kháng thể được làm giống như của người được tạo ra từ kháng thể đơn dòng được nuôi ban đầu trong động vật không phải là người. Một số gốc axit amin nhất định trong kháng thể đơn dòng này, thường từ các phần không nhận biết kháng nguyên của kháng thể này, được cải biến để tương đồng với các gốc tương ứng trong kháng thể của người thuộc isotyp tương ứng. Việc làm giống như của người có thể được thực hiện, ví dụ, bằng các phương pháp khác nhau bằng cách thế ít nhất một phần của vùng biến đổi của động vật gặm nhấm cho các vùng tương ứng của kháng thể của người (xem, ví dụ, patent Mỹ số 5,585,089 và số 5,693,762; Jones et al., 1986, Nature 321:522-525; Riechmann et al., 1988, Nature 332:323-27; Verhoeyen et al., 1988, Science 239:1534-1536).

Theo một khía cạnh, CDR của vùng biến đổi chuỗi nhẹ và chuỗi nặng của kháng thể được đề xuất trong bản mô tả này (ví dụ, trong các bảng 3 và 4) được ghép với vùng khung (FR) từ kháng thể từ cùng một loài hoặc loài huyết thống khác. Ví dụ, CDR của vùng biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ V_H1, V_H2, V_H3, V_H4, V_H5, V_H6, V_H7, V_H8, V_H9, V_H10, V_H11, V_H12, V_H13, V_H14, V_H15, V_H16, V_H17 hoặc V_H18 và/hoặc V_L1, V_L2, V_L3, V_L4, V_L5, V_L6, V_L7, V_L8, V_L9, V_L10, V_L11, V_H12, V_L13, V_L14, V_L15, V_L16, V_L17 hoặc V_L18 có thể được ghép với FR liên ứng của người. Để tạo ra FR liên ứng của người, FR từ một số trình tự axit amin chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của người có thể được sắp hàng để nhận diện trình tự axit amin liên ứng. Theo các phương án khác, FR của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ nêu trong bản mô tả này được thay thế bằng FR từ chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ khác. Theo một khía cạnh, các axit amin hiếm trong

FR của chuỗi nhẹ và chuỗi nặng của protein liên kết kháng nguyên (ví dụ, kháng thể) mà liên kết đặc hiệu với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4 không được thay thế, trong khi phần còn lại của các axit amin trong FR được thay thế. "Axit amin hiếm" là axit amin đặc hiệu nằm ở vị trí trong đó axit amin đặc biệt này thường không được tìm thấy trong FR. Theo cách khác, vùng biến đổi được ghép từ một chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ có thể được sử dụng với vùng cố định mà khác với vùng cố định của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ nêu trong bản mô tả này. Theo các phương án khác, vùng biến đổi được ghép là một phần của kháng thể Fv chuỗi đơn.

Theo một số phương án nhất định, vùng cố định từ loài không phải là người có thể được sử dụng cùng với (các) vùng biến đổi của người để tạo ra kháng thể lai.

Kháng thể của người hoàn toàn

Kháng thể của người hoàn toàn cũng được đề xuất trong bản mô tả này. Đã có sẵn các phương pháp để tạo ra kháng thể của người hoàn toàn đặc hiệu đối với kháng nguyên nhất định mà không cần người phải phơi nhiễm với kháng nguyên này ("kháng thể của người hoàn toàn"). Một phương pháp cụ thể được đề xuất để thực hiện việc tạo ra kháng thể của người hoàn toàn là làm cho hệ miễn dịch dịch thể của chuột nhắt "giống như của người". Việc đưa các locus globulin miễn dịch (Ig) của người vào trong chuột nhắt trong đó các gen Ig nội sinh được làm bất hoạt là một phương pháp tạo ra kháng thể đơn dòng (mAb) của người hoàn toàn ở chuột nhắt, là động vật mà có thể được gây miễn dịch bằng kháng nguyên mong muốn bất kỳ. Việc sử dụng kháng thể của người hoàn toàn có thể giúp giảm thiểu các đáp ứng gây miễn dịch và dị ứng mà đôi khi có thể được gây ra bởi việc sử dụng mAb của chuột nhắt hoặc có nguồn gốc từ chuột nhắt làm chất trị liệu cho người.

Kháng thể của người hoàn toàn có thể được tạo ra bằng cách gây miễn dịch động vật chuyển gen (thường là chuột nhắt) có khả năng tạo ra kho kháng thể của người nhưng không tạo ra globulin miễn dịch nội sinh. Kháng nguyên dùng cho mục đích này thường có sáu hoặc nhiều axit amin tiếp giáp, và tùy ý được liên hợp với chất mang, như kháng nguyên không hoàn toàn (hapten). Xem, ví dụ, ấn phẩm Jakobovits et al., (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:2551-2555; Jakobovits et al., (1993) Nature 362:255-258; và Bruggermann et al., (1993) Year in Immunol. 7:33. Trong một

ví dụ về phương pháp như vậy, động vật chuyển gen được tạo ra bằng cách làm mất khả năng của các locus globulin miễn dịch nội sinh của chuột nhắt mà mã hóa cho chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch của chuột nhắt trong đó, và cài xen vào trong hệ gen chuột nhắt các mảnh lớn của ADN hệ gen người chứa các locus mã hóa cho protein chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của người. Động vật được cải biến một phần, mà có ít hơn bổ thể đầy đủ của các locus globulin miễn dịch của người, sau đó được lai chéo để thu được động vật có tất cả các cải biến hệ miễn dịch mong muốn. Khi được cho sử dụng chất gây miễn dịch, động vật chuyển gen này tạo ra kháng thể đặc hiệu miễn dịch đối với chất gây miễn dịch nhưng có các trình tự axit amin của người chứ không phải của chuột, bao gồm các vùng biến đổi. Để biết chi tiết hơn về các phương pháp này, xem, ví dụ, WO96/33735 và WO94/02602. Các phương pháp khác liên quan đến chuột nhắt chuyển gen để tạo ra kháng thể của người được mô tả trong patent Mỹ số 5,545,807; số 6,713,610; số 6,673,986; số 6,162,963; số 5,545,807; số 6,300,129; số 6,255,458; số 5,877,397; số 5,874,299 và số 5,545,806; trong các công bố đơn PCT WO91/10741, WO90/04036, và trong EP 546073B1 và EP 546073A1.

Chuột nhắt chuyển gen được mô tả ở trên, được gọi ở đây là chuột nhắt "HuMab", chứa minilocus gen globulin miễn dịch của người mã hóa cho trình tự globulin miễn dịch chuỗi nặng ([μ, mu] và [γ, gamma]) và chuỗi nhẹ [κ, kappa] chưa được sắp xếp lại của người, cùng với các đột biến được nhằm đích mà làm bất hoạt các locus chuỗi μ [mu] và κ [kappa] nội sinh (Lonberg et al., 1994, Nature 368:856-859). Theo đó, chuột nhắt này thể hiện sự biểu biện giảm của IgM hoặc [κ, kappa] của chuột nhắt và để đáp ứng lại việc gây miễn dịch, và các gen chuyển chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của người được đưa vào trải qua quá trình chuyển đổi lớp và đột biến soma để tạo ra kháng thể đơn dòng IgG [κ, kappa] có ái lực cao của người (Lonberg et al., supra.; Lonberg and Huszar, (1995) Intern. Rev. Immunol. 13: 65-93; Harding and Lonberg, (1995) Ann. N.Y Acad. Sci. 764:536-546). Việc tạo ra chuột nhắt HuMab được mô tả chi tiết trong ấm phẩm Taylor et al., (1992) Nucleic Acids Research 20:6287-6295; Chen et al., (1993) International Immunology 5:647-656; Tuaillon et al., (1994) J. Immunol. 152:2912-2920; Lonberg et al., (1994) Nature 368:856-859; Lonberg, (1994) Handbook of Exp. Pharmacology 113:49-101; Taylor et al., (1994) International Immunology 6:579-591; Lonberg and Huszar, (1995) Intern. Rev. Immunol. 13:65-93; Harding and Lonberg, (1995) Ann. N.Y Acad. Sci. 764:536-546;

Fishwild et al., (1996) Nature Biotechnology 14:845-851. Xem thêm patent Mỹ số 5,545,806; số 5,569,825; số 5,625,126; số 5,633,425; số 5,789,650; số 5,877,397; số 5,661,016; số 5,814,318; số 5,874,299 và số 5,770,429; cũng như patent Mỹ số 5,545,807; công bố đơn quốc tế số WO 93/1227; WO 92/22646 và WO 92/03918. Các công nghệ được sử dụng để tạo ra kháng thể của người ở chuột nhắt chuyển gen cũng được bộc lộ trong WO 98/24893 và ấn phẩm Mendez et al., (1997) Nature Genetics 15:146-156. Ví dụ, các chủng chuột nhắt chuyển gen HCo7 và HCo12 có thể được sử dụng để tạo ra protein liên kết kháng nguyên (ví dụ, kháng thể) mà liên kết với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4 và có thể gây ra sự truyền tín hiệu giống FGF21. Chi tiết thêm về việc tạo ra kháng thể của người bằng cách sử dụng chuột nhắt chuyển gen được nêu trong các ví dụ nêu dưới đây.

Với việc sử dụng công nghệ tế bào lai, mAb của người đặc hiệu kháng nguyên với tính đặc hiệu mong muốn có thể được tạo ra và được chọn từ các chuột nhắt chuyển gen như được mô tả ở trên. Các kháng thể này có thể được tách dòng và được biểu hiện bằng cách sử dụng vectơ và tế bào chủ thích hợp, hoặc kháng thể có thể được thu từ các tế bào lai được nuôi cấy.

Kháng thể của người hoàn toàn cũng có thể có nguồn gốc từ các thư viện biểu hiện thể thực khuẩn (như được bộc lộ trong ấn phẩm Hoogenboom et al., (1991) J. Mol. Biol. 227:381; và Marks et al., (1991) J. Mol. Biol. 222:581). Các kỹ thuật biểu hiện thể thực khuẩn bắt chước sự chọn lọc miễn dịch thông qua sự biểu hiện các kho kháng thể trên bề mặt của thể thực khuẩn dạng sợi, và sau đó chọn lọc thể thực khuẩn theo sự liên kết của chúng với kháng nguyên được chọn. Một kỹ thuật như vậy được mô tả trong công bố đơn PCT số WO 99/10494, tài liệu này mô tả việc phân lập kháng thể chủ vận có chức năng và có ái lực cao đối với các thụ thể MPL và msk bằng cách sử dụng phương pháp này.

Protein liên kết kháng nguyên đặc hiệu kép hoặc chức năng kép

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đặc hiệu kép và chức năng kép mà bao gồm một hoặc nhiều CDR hoặc một hoặc nhiều vùng biến đổi như nêu trên. Kháng thể đặc hiệu kép hoặc chức năng kép trong một số trường hợp có thể là kháng thể lai nhân tạo có hai cặp chuỗi nặng/chuỗi nhẹ khác nhau và hai vị trí liên kết khác nhau. Kháng thể

đặc hiệu kép có thể được tạo ra bằng các phương pháp khác nhau bao gồm, nhưng không giới hạn ở, dung hợp các tế bào lai hoặc liên kết các mảnh Fab'. Xem, ví dụ, ấn phẩm Songsivilai and Lachmann, 1990, Clin. Exp. Immunol. 79:315-321; Kostelny et al., 1992, J. Immunol. 148:1547-1553. Khi protein liên kết kháng nguyên theo sáng chế liên kết với (i) cả β-Klotho và một hoặc nhiều trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (ii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4, sự liên kết này có thể dẫn đến việc hoạt hóa hoạt tính giống FGF21 như được đo bằng các thử nghiệm về việc truyền tín hiệu và chức năng giống FGF21 được mô tả trong các ví dụ 5-7; khi protein liên kết kháng nguyên này là kháng thể, nó được gọi là kháng thể chủ vận.

Các dạng khác

Một số protein liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4 được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm các dạng biến thể của protein liên kết kháng nguyên nêu trong bản mô tả này (ví dụ, các dạng biến thể có trình tự được liệt kê trong các bảng 1-4).

Theo các phương án khác, protein liên kết kháng nguyên nêu trong bản mô tả này có thể chứa một hoặc nhiều axit amin không có trong tự nhiên. Ví dụ, một số protein liên kết kháng nguyên có một hoặc nhiều đột biến thế axit amin không có trong tự nhiên ở một hoặc nhiều chuỗi trong số các chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ, các vùng biến đổi hoặc các CDR được liệt kê trong các bảng 1-4. Ví dụ về các axit amin không tự nhiên (mà có thể được thế cho axit amin có trong tự nhiên bất kỳ được tìm thấy trong trình tự bất kỳ nêu trong bản mô tả này, khi muốn) bao gồm: 4-hydroxyprolin, γ-carboxyglutamat, ε-N,N,N-trimetyllysin, ε-N-axetyllysin, O-phosphoserin, N-axetylserin, N-formylmethionin, 3-metylhistidin, 5-hydroxylysin, σ-N-metylarginin, và các axit amin tương tự khác và axit imin (ví dụ, 4-hydroxyprolin). Trong phần chú thích về polypeptit được sử dụng trong bản mô tả này, chiều theo tay trái là chiều đầu tận amino và chiều theo tay phải là chiều đầu tận carboxyl, theo quy ước và cách sử dụng tiêu chuẩn. Danh sách không nhằm giới hạn sáng chế gồm ví dụ về các axit amin không có trong tự nhiên mà có thể được cài xen vào trong trình tự protein liên kết kháng nguyên hoặc được thế cho gốc kiểu dại trong trình tự liên kết kháng nguyên bao gồm axit β-amin, axit homoamin, axit amin vòng và axit amin có các chuỗi bên được

tạo dẫn xuất. Các ví dụ bao gồm (ở dạng L hoặc dạng D; được viết tắt như trong dấu ngoặc đơn): xitrulin (Cit), homoxitrulin (hCit), Nα-metylxitrulin (NMeCit), Nα-metylhomoxitrulin (Nα-MeHoCit), ornithin (Orn), Nα-Metylornithin (Nα-MeOrn hoặc NMeOrn), sarcosin (Sar), homolysin (hLys hoặc hK), homoarginin (hArg hoặc hR), homoglutamin (hQ), Nα-metylarginin (NMeR), Nα-metylleuxin (Nα-MeL hoặc NMeL), N-metylhomolysin (NMeHoK), Nα-metylglutamin (NMeQ), norleuxin (Nle), norvalin (Nva), 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (Tic), axit octahydroindol-2-carboxylic (Oic), 3-(1-naphtyl)alanin (1-Nal), 3-(2-naphtyl)alanin (2-Nal), 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (Tic), 2-indanylglyxin (IgI), para-iodophenylalanin (pI-Phe), para-aminophenylalanin (4AmP hoặc 4-Amino-Phe), 4-guanidino phenylalanin (Guf), glyxyllysin (được viết tắt là "K(Nε-glyxyl)" hoặc "K(glyxyl)" hoặc "K(gly)"), nitrophenylalanin (nitrophe), aminophenylalanin (aminophe hoặc Amino-Phe), benzylphenylalanin (benzylphe), axit γ-carboxyglutamic (γ-carboxyglu), hydroxyprolin (hydroxypro), p-carboxyl-phenylalanin (Cpa), axit α-aminoadipic (Aad), Nα-metyl valin (NMeVal), N-α-metyl leuxin (NMeLeu), Nα-metylnorleuxin (NMeNle), xyclopentylglyxin (Cpg), xyclohexylglyxin (Chg), axetylarginin (axetylarg), axit α, β-diaminopropionoic (Dpr), α, γ-diaxit aminobutyric (Dab), axit diaminopropionic (Dap), xyclohexylalanin (Cha), 4-metyl-phenylalanin (MePhe), β, β-diphenyl-alanin (BiPhA), axit aminobutyric (Abu), 4-phenyl-phenylalanin (hoặc biphenylalanin; 4Bip), axit α-amino-isobutyric (Aib), beta-alanin, axit beta-aminopropionic, axit piperidinic, axit aminocaprioic, axit aminoheptanoic, axit aminopimelic, desmosin, axit diaminopimelic, N-etylglyxin, N-etylaspargin, hydroxylysin, alo-hydroxylysin, isodesmosin, alo-isoleuxin, N-metylglyxin, N-metylisoleuxin, N-metylvalin, 4-hydroxyprolin (Hyp), γ-carboxyglutamat, ε-N,N,N-trimetyllysin, ε-N-axetyllysin, O-phosphoserin, N-axetylserin, N-formylmethionin, 3-metylhistidin, 5-hydroxylysin, ω-metylarginin, axit 4-amino-O-phtalic (4APA) và các axit amin tương tự khác, và dạng được tạo dẫn xuất của axit amin bất kỳ trong số các axit amin được liệt kê cụ thể này.

Ngoài ra, protein liên kết kháng nguyên có thể có một hoặc nhiều đột biến thế axit amin bảo toàn ở một hoặc nhiều chuỗi trong số các chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ, các vùng biến đổi hoặc CDR được liệt kê trong các bảng 1-4. Các axit amin có trong tự nhiên có thể được chia thành các lớp dựa vào các tính chất chuỗi bên phổ biến:

1) kỵ nước: norleuxin, Met, Ala, Val, Leu, Ile;

2) ưa nước trung tính: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;

3) có tính axit: Asp, Glu;

4) có tính bazơ: His, Lys, Arg;

5) các gốc gây ảnh hưởng đến sự định hướng chuỗi: Gly, Pro; và

6) thơm: Trp, Tyr, Phe.

Đột biến thế axit amin bảo toàn có thể tham gia vào việc trao đổi thành viên thuộc một trong số các lớp này với thành viên khác thuộc cùng lớp. Đột biến thế axit amin bảo toàn có thể bao gồm các gốc axit amin không có trong tự nhiên, mà thường được kết hợp vào bằng cách tổng hợp peptit hóa học hơn là tổng hợp trong hệ sinh học. Xem bảng 5 dưới đây. Đột biến thế axit amin bảo toàn bao gồm các thể bắt chước peptit và các dạng đảo hoặc đảo ngược của gốc axit amin.

Đột biến thế không bảo toàn có thể tham gia vào việc trao đổi thành viên thuộc một trong số các lớp nêu trên cho thành viên từ lớp khác. Các gốc được thế này có thể được đưa vào trong các vùng của kháng thể mà tương đồng với kháng thể của người, hoặc vào trong các vùng không tương đồng của phân tử này.

Để tạo ra các thay đổi này, theo một số phương án nhất định, chỉ số ưa/kỵ nước của axit amin có thể được xem xét đến. Profin ưa/kỵ nước của protein được tính bằng cách gán cho mỗi axit amin một trị số ("chỉ số ưa/kỵ nước") và sau đó lấy trung bình lặp lại các trị số này dọc theo chuỗi peptit. Mỗi axit amin được gán một chỉ số ưa/kỵ nước dựa trên tính kỵ nước và các đặc tính tích điện của nó. Đó là: isoleuxin (+4,5); valin (+4,2); leuxin (+3,8); phenylalanin (+2,8); xystein/xystin (+2,5); methionin (+1,9); alanin (+1,8); glyxin (-0,4); threonin (-0,7); serin (-0,8); tryptophan (-0,9); tyrosin (-1,3); prolin (-1,6); histidin (-3,2); glutamat (-3,5); glutamin (-3,5); aspartat (-3,5); asparagin (-3,5); lysin (-3,9) và arginin (-4,5).

Tầm quan trọng của profin ưa/kỵ nước trong việc tạo ra chức năng sinh học có khả năng tương tác cho protein đã được hiểu trong tình trạng kỹ thuật (xem, ví dụ, ấn phẩm Kyte et al., 1982, J. Mol. Biol. 157:105-131). Đã biết rằng một số axit amin nhất định có thể được thế cho các axit amin khác có điểm số hoặc chỉ số ưa/kỵ nước tương tự và vẫn giữ được hoạt tính sinh học tương tự. Để tạo ra các thay đổi dựa vào chỉ số

ưa/kỵ nước, theo một số phương án nhất định, đột biến thế các axit amin mà chỉ số ưa/kỵ nước của chúng nằm trong khoảng ±2 được bao hàm. Theo một số khía cạnh, chỉ số ưa/kỵ nước nằm trong khoảng ±1 được bao hàm, và theo các khía cạnh khác, chỉ số ưa/kỵ nước nằm trong khoảng ±0,5 được bao hàm.

Trong tình trạng kỹ thuật, cũng đã hiểu rằng đột biến thế các axit amin tương tự có thể được tạo ra một cách hiệu quả dựa trên của tính ưa nước, đặc biệt là khi protein hoặc peptit có chức năng sinh học được tạo ra theo đó được dự định sử dụng trong các phương án về miễn dịch, như trong trường hợp này. Theo một số phương án nhất định, tính ưa nước trung bình cục bộ lớn nhất của protein, được chi phối bởi tính ưa nước của các axit amin liền kề nó, có tương quan với tính gây miễn dịch và liên kết kháng nguyên hoặc tính gây miễn dịch của nó, tức là, có tương quan với tính chất sinh học của protein.

Các trị số độ ưa nước sau đây được gán cho các gốc axit amin này: arginin (+3,0); lysin (+3,0); aspartat (+3,0±1); glutamat (+3,0±1); serin (+0,3); asparagin (+0,2); glutamin (+0,2); glyxin (0); threonin (-0,4); prolin (-0,5±1); alanin (-0,5); histidin (-0,5); xystein (-1,0); methionin (-1,3); valin (-1,5); leuxin (-1,8); isoleuxin (-1,8); tyrosin (-2,3); phenylalanin (-2.5) và tryptophan (-3,4). Để tạo ra các thay đổi dựa vào các trị số độ ưa nước tương tự, theo một số phương án nhất định, đột biến thế các axit amin mà trị số độ ưa nước của chúng nằm trong khoảng ±2 được bao hàm, theo các phương án khác, trị số độ ưa nước nằm trong khoảng ±1 được bao hàm, và theo các phương án khác nữa, trị số độ ưa nước nằm trong khoảng ±0,5 được bao hàm. Trong một số trường hợp, cũng có thể nhận diện epitop từ trình tự axit amin ban đầu dựa trên tính ưa nước. Vùng này còn được gọi là "vùng trung tâm epitop".

Các đột biến thế axit amin bảo toàn tiêu biểu được nêu trong bảng 5.

Bảng 5. Các đột biến thế axit amin bảo toàn

Gốc ban đầu	Đột biến thế tiêu biểu
Ala	Ser
Arg	Lys
Asn	Gln, His
Asp	Glu
Cys	Ser

Gốc ban đầu	Đột biến thế tiêu biểu
Gln	Asn
Glu	Asp
Gly	Pro
His	Asn, Gln
Ile	Leu, Val
Leu	Ile, Val
Lys	Arg, Gln, Glu
Met	Leu, Ile
Phe	Met, Leu, Tyr
Ser	Thr
Thr	Ser
Trp	Tyr
Tyr	Trp, Phe
Val	Ile, Leu

Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này có thể xác định các biến thể thích hợp của polypeptit nêu trong bản mô tả này bằng cách sử dụng các kỹ thuật đã biết rõ cùng với thông tin nêu trong bản mô tả này. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này có thể nhận diện các khu vực thích hợp của phân tử mà có thể được thay đổi mà không phá hủy hoạt tính bằng cách nhằm đích các vùng không được cho là quan trọng đối với hoạt tính. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này cũng có thể nhận diện các gốc và các phần của phân tử mà được bảo toàn trong số các polypeptit tương tự. Theo các phương án khác, thậm chí các khu vực mà có thể là quan trọng đối với hoạt tính sinh học hoặc đối với cấu trúc có thể được thế axit amin bảo toàn mà không phá hủy hoạt tính sinh học hoặc không gây tác động bất lợi đến cấu trúc polypeptit.

Ngoài ra, người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này có thể xem xét các nghiên cứu về chức năng-cấu trúc mà nhận diện các gốc trong các polypeptit tương tự mà quan trọng đối với hoạt tính hoặc cấu trúc này. Trên cơ sở so sánh này, có thể dự đoán tầm quan trọng của các gốc axit amin trong protein mà tương ứng với các gốc axit amin quan trọng đối với hoạt tính hoặc cấu trúc trong các protein tương tự.

Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này có thể chọn lựa các đột biến thế axit amin tương tự về mặt hóa học cho các gốc axit amin được dự đoán là quan trọng này.

Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này cũng có thể phân tích cấu trúc 3 chiều và trình tự axit amin liên quan đến cấu trúc đó ở các polypeptit tương tự. Trên cơ sở thông tin này, người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này có thể dự đoán sự sắp hàng các gốc axit amin của kháng thể liên quan đến cấu trúc ba chiều của nó. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này có thể quyết định không tạo ra các thay đổi triệt để đối với các gốc axit amin được dự đoán là ở trên bề mặt của protein, vì các gốc này có thể tham gia vào các tương tác quan trọng với các phân tử khác. Ngoài ra, người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này có thể tạo ra các biến thể thử nghiệm chứa một đột biến thế axit amin tại mỗi gốc axit amin mong muốn. Các biến thể này sau đó có thể được sàng lọc bằng các thử nghiệm truyền tín hiệu giống FGF21, (xem các ví dụ được nêu trong bản mô tả này), nhờ đó thu được thông tin về việc axit amin nào có thể được thay đổi và axit amin nào không được thay đổi. Nói cách khác, dựa vào thông tin thu được từ các thí nghiệm thông thường này, người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này có thể dễ dàng xác định các vị trí axit amin mà cần tránh việc tiếp tục thế, ở dạng đơn lẻ hoặc ở dạng kết hợp với các đột biến khác.

Nhiều công bố khoa học đã được đưa ra về việc dự đoán cấu trúc bậc hai. Xem ấn phẩm Moult, (1996) Curr. Op. in Biotech. 7:422-427; Chou et al., (1974) Biochem. 13:222-245; Chou et al., (1974) Biochemistry 113:211-222; Chou et al., (1978) Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol. 47:45-148; Chou et al., (1979) Ann. Rev. Biochem. 47:251-276; và Chou et al., (1979) Biophys. J. 26:367-384. Ngoài ra, các chương trình máy tính hiện cũng đã có sẵn để trợ giúp việc dự đoán cấu trúc bậc hai. Một phương pháp dự đoán cấu trúc bậc hai là dựa vào việc lập mô hình độ tương đồng. Ví dụ, hai polypeptit hoặc protein mà có độ đồng nhất trình tự lớn hơn 30%, hoặc độ tương tự lớn hơn 40% có thể có các tính chất topo về cấu trúc tương tự. Sự phát triển của cơ sở dữ liệu về cấu trúc protein (PDB) đã làm tăng khả năng dự đoán cấu trúc bậc hai, bao gồm số lượng nếp gấp có thể có trong cấu trúc của polypeptit hoặc protein. Xem ấn phẩm Holm et al., (1999) Nucl. Acid. Res. 27:244-247. Đã có gợi ý (Brenner et al., (1997) Curr. Op. Struct. Biol. 7:369-376) rằng có số lượng nếp

gấp giới hạn trong một polypeptit hoặc protein nhất định và khi số lượng cấu trúc đáng kể được phân giải, thì việc dự đoán cấu trúc sẽ trở nên chính xác hơn rất nhiều.

Các phương pháp khác để dự đoán cấu trúc bậc hai bao gồm "xâu chuỗi" (Jones, (1997) Curr. Opin. Struct. Biol. 7:377-387; Sippl et al., (1996) Structure 4:15-19), "phân tích profin" (Bowie et al., (1991) Science 253:164-170; Gribskov et al., (1990) Meth. Enzym. 183:146-159; Gribskov et al., (1987) Proc. Nat. Acad. Sci. 84:4355-4358), và "liên kết tiến hóa" (xem, Holm, (1999) supra; và Brenner, (1997) supra).

Theo một số phương án, đột biến thế axit amin được tạo ra mà: (1) làm giảm tính dễ bị phân giải protein, (2) làm giảm tính dễ bị oxy hóa, (3) thay đổi ái lực liên kết để tạo thành phức hợp protein, (4) thay đổi ái lực liên kết kháng nguyên hoặc phối tử, và/hoặc (4) tạo ra hoặc biến đổi các tính chất lý hóa hoặc chức năng khác trên polypeptit này. Ví dụ, một hoặc nhiều đột biến thế axit amin (theo một số phương án nhất định, đột biến thế axit amin bảo toàn) có thể được tạo ra trong trình tự có trong tự nhiên. Đột biến thế có thể được tạo ra trong phần kháng thể mà nằm ngoài (các) miền tạo thành các tiếp xúc liên phân tử). Trong các phương án này, đột biến thế axit amin bảo toàn có thể được sử dụng mà không làm thay đổi về cơ bản các đặc tính cấu trúc của trình tự gốc (ví dụ, một hoặc nhiều axit amin thay thế mà không phá vỡ cấu trúc bậc hai đặc trưng cho protein liên kết kháng nguyên gốc hoặc nguyên gốc). Ví dụ về các cấu trúc bậc hai và bậc ba của polypeptit đã được công nhận trong tình trạng kỹ thuật được mô tả trong ấn phẩm Proteins, Structures and Molecular Principles (Creighton, Ed.), 1984, W. H. New York: Freeman and Company; Introduction to Protein Structure (Branden and Tooze, eds.), 1991, New York: Garland Publishing; và Thornton et al., (1991) Nature 354:105.

Các biến thể kháng thể được ưu tiên khác bao gồm biến thể xystein trong đó một hoặc nhiều gốc xystein trong trình tự axit amin gốc hoặc nguyên gốc được làm khuyết ra khỏi hoặc được thế bằng axit amin khác (ví dụ, serin). Biến thể xystein là hữu dụng, ngoài các trường hợp khác, khi các kháng thể phải được gấp nếp lại thành cấu dạng có hoạt tính sinh học. Biến thể xystein có thể có ít gốc xystein hơn kháng thể nguyên gốc, và thường có số lượng chẵn để giúp giảm thiểu các tương tác gây ra bởi các xystein không bắt cặp.

Các chuỗi nhẹ và chuỗi nặng, các miền vùng biến đổi và các CDR nêu trong bản mô tả này có thể được sử dụng để tạo ra polypeptit chứa vùng liên kết kháng nguyên mà có thể liên kết đặc hiệu với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4 và có thể gây ra sự truyền tín hiệu giống FGF21. Ví dụ, một hoặc nhiều CDR trong số các CDR được liệt kê trong các bảng 3 và 4 có thể được kết hợp vào trong phân tử (ví dụ, polypeptit) theo cách cộng hóa trị hoặc không cộng hóa trị để tạo ra chất kết dính miễn dịch. Chất kết dính miễn dịch có thể kết hợp (các) CDR làm một phần của chuỗi polypeptit lớn hơn, có thể liên kết cộng hóa trị (các) CDR với chuỗi polypeptit khác, hoặc có thể kết hợp (các) CDR theo cách không cộng hóa trị. (Các) CDR cho phép chất kết dính miễn dịch liên kết đặc hiệu với kháng nguyên cụ thể đang quan tâm (ví dụ, (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4 hoặc epitop trên đó).

Các chuỗi nhẹ và chuỗi nặng, các miền vùng biến đổi và các CDR nêu trong bản mô tả này có thể được sử dụng để tạo ra polypeptit chứa vùng liên kết kháng nguyên mà có thể liên kết đặc hiệu với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4 và có thể gây ra sự truyền tín hiệu giống FGF21. Ví dụ, một hoặc nhiều CDR trong số các CDR được liệt kê trong các bảng 3 và 4 có thể được kết hợp vào trong phân tử (ví dụ, polypeptit) mà tương tự về mặt cấu trúc với kháng thể "một nửa" chứa chuỗi nặng, chuỗi nhẹ của protein liên kết kháng nguyên được bắt cặp với mảnh Fc sao cho vùng liên kết kháng nguyên có hóa trị một (giống mảnh Fab) nhưng có gốc Fc dạng dime.

Sáng chế cũng đề xuất thể bắt chước (ví dụ, "thể bắt chước peptit" hoặc "thể bắt chước theo peptit") dựa vào các miền vùng biến đổi và các CDR nêu trong bản mô tả này. Các thể tương tự này có thể là peptit, không phải peptit hoặc tổ hợp của các vùng peptit và không phải peptit. Xem ấn phẩm Fauchere, 1986, Adv. Drug Res. 15:29; Veber and Freidinger, 1985, TINS p. 392; và Evans et al., 1987, J. Med. Chem. 30:1229. Thể bắt chước peptit mà có cấu trúc tương tự với peptit hữu dụng để trị liệu có thể được sử dụng để tạo ra tác dụng phòng bệnh hoặc trị liệu tương tự. Các hợp chất này thường được phát triển với sự hỗ trợ của phương pháp mô hình hóa phân tử bằng

máy tính. Nói chung, thể bắt chước peptit là protein có cấu trúc tương tự với kháng thể biểu hiện hoạt tính sinh học mong muốn, như ở đây là khả năng liên kết đặc hiệu với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4, nhưng có một hoặc nhiều liên kết peptit được thay thế tùy ý bằng liên kết được chọn từ: $-CH_2NH-$, $-CH_2S-$, $-CH_2-CH_2-$, -CH-CH-(cis và trans), $-COCH_2-$, $-CH(OH)CH_2-$ và $-CH_2SO-$, bằng các phương pháp đã biết rõ trong tình trạng kỹ thuật. Việc thế có hệ thống một hoặc nhiều axit amin của trình tự liên ứng bằng axit D-amin thuộc cùng một loại (ví dụ, D-lysin thay cho L-lysin) có thể được sử dụng theo một số phương án nhất định để tạo ra protein ổn định hơn. Ngoài ra, các peptit bị hạn chế chứa trình tự liên ứng hoặc biến thể trình tự liên ứng giống về cơ bản có thể được tạo ra bằng các phương pháp đã biết trong tình trạng kỹ thuật (Rizo and Gierasch, 1992, Ann. Rev. Biochem. 61:387), ví dụ, bằng cách bổ sung các gốc xystein bên trong có khả năng tạo thành cầu nối disulfua nội phân tử mà đóng vòng peptit.

Sáng chế cũng đề xuất dẫn xuất của protein liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4 nêu trong bản mô tả này. Protein liên kết kháng nguyên được tạo dẫn xuất có thể chứa phân tử hoặc chất bất kỳ mà mang lại tính chất mong muốn cho kháng thể hoặc mảnh này, như thời gian bán hủy gia tăng trong ứng dụng cụ thể. Protein liên kết kháng nguyên được tạo dẫn xuất có thể chứa, ví dụ, gốc có thể phát hiện (hoặc đánh dấu) (ví dụ, phân tử có tính phóng xạ, có thể đo màu, có tính kháng nguyên hoặc có tính enzym, hạt có thể phát hiện (như hạt có từ tính hoặc hạt dày đặc điện tử (electrodense) (ví dụ, vàng)), hoặc phân tử mà liên kết với phân tử khác (ví dụ, biotin hoặc streptavidin)), gốc có hoạt tính trị liệu hoặc chẩn đoán (ví dụ, gốc có tính phóng xạ, gốc gây độc tế bào hoặc gốc có dược tính), hoặc phân tử mà làm tăng tính thích hợp của protein liên kết kháng nguyên đối với ứng dụng cụ thể (ví dụ, sử dụng cho đối tượng, như đối tượng người, hoặc các ứng dụng *in vivo* hoặc *in vitro* khác). Ví dụ về các phân tử có thể được sử dụng để tạo dẫn xuất protein liên kết kháng nguyên bao gồm albumin (ví dụ, albumin huyết thanh người) và polyetylen glycol (PEG). Các dẫn xuất được liên kết albumin và được PEGyl hóa của protein liên kết kháng nguyên có thể được tạo ra bằng các kỹ thuật đã biết rõ trong tình trạng kỹ thuật. Một số protein

liên kết kháng nguyên nhất định bao gồm polypeptit chuỗi đơn được PEGyl hóa nêu trong bản mô tả này. Theo một phương án, protein liên kết kháng nguyên được liên hợp hoặc được liên kết theo cách khác với transthyretin (TTR) hoặc biến thể TTR. TTR hoặc biến thể TTR có thể được cải biến hóa học bằng, ví dụ, hóa chất được chọn từ nhóm bao gồm dextran, poly(n-vinyl pyrolidon), polyetylen glycol, propropylen glycol homopolyme, co-polyme polypropylen oxit/etylen oxit, polyol được polyoxyetyl hóa và rượu polyvinyl.

Các dẫn xuất khác bao gồm thể liên hợp cộng hóa trị hoặc kết tụ của protein liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4 nêu trong bản mô tả này với các protein hoặc polypeptit khác, như bằng cách biểu hiện protein dung hợp tái tổ hợp chứa polypeptit khác loại được dung hợp với đầu tận N hoặc đầu tận C của protein liên kết kháng nguyên mà gây ra sự truyền tín hiệu giống FGF21. Ví dụ, peptit được liên hợp có thể là polypeptit tín hiệu (hoặc dẫn đầu) khác loại, ví dụ, trình tự dẫn đầu yếu tố alpha nấm men, hoặc peptit như thẻ gắn epitop. Protein dung hợp chứa protein liên kết kháng nguyên theo sáng chế có thể chứa các peptit được bổ sung để tạo điều kiện thuận lợi cho việc tinh chế hoặc nhận biết protein liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4 (ví dụ, thẻ gắn poly-His) và có thể gây ra sự truyền tín hiệu giống FGF21. Protein liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4 cũng có thể được liên kết với peptit FLAG như được mô tả trong ấn phẩm Hopp et al., 1988, Bio/Technology 6:1204; và patent Mỹ số 5,011,912. Peptit FLAG có tính kháng nguyên cao và tạo ra epitop được liên kết thuận nghịch bởi kháng thể đơn dòng (mAb) đặc hiệu, cho phép thử nghiệm nhanh và tinh chế dễ dàng protein tái tổ hợp được biểu hiện. Các chất phản ứng hữu dụng để tạo ra protein dung hợp trong đó peptit FLAG được dung hợp với polypeptit nhất định có bán trên thị trường (Sigma, St. Louis, MO).

Multime mà chứa một hoặc nhiều protein liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4 tạo thành

khía cạnh khác của sáng chế. Multime có thể có dạng dime, trime hoặc multime bậc cao được liên kết cộng hóa trị hoặc được liên kết không cộng hóa trị. Multime chứa hai hoặc nhiều protein liên kết kháng nguyên mà liên kết với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4 và có thể gây ra sự truyền tín hiệu giống FGF21 được đề xuất để sử dụng làm chất trị liệu, chất chẩn đoán và cả cho các ứng dụng khác, với một ví dụ về multime như vậy là đồng dime. Các multime tiêu biểu khác bao gồm dị dime, đồng trime, dị trime, đồng tetrame, dị tetrame, v.v..

Một phương án của sáng chế đề xuất multime chứa nhiều protein liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4 được kết nối thông qua các tương tác cộng hóa trị hoặc không cộng hóa trị giữa các gốc peptit được dung hợp với protein liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4. Peptit này có thể là trình tự liên kết peptit (trình tự đệm), hoặc peptit có tính chất đẩy mạnh sự multime hóa. Khóa kéo leuxin và một số polypeptit nhất định có nguồn gốc từ các kháng thể nằm trong số các peptit mà có thể đẩy mạnh sự multime hóa protein liên kết kháng nguyên được gắn vào đó, như được mô tả chi tiết hơn ở đây.

Theo các phương án cụ thể, multime chứa từ hai đến bốn protein liên kết kháng nguyên mà liên kết với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4. Các gốc protein liên kết kháng nguyên của multime có thể có dạng bất kỳ trong số các dạng được mô tả ở trên, ví dụ, biến thể hoặc mảnh. Tốt hơn là, multime chứa protein liên kết kháng nguyên mà có khả năng liên kết đặc hiệu với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4.

Theo một phương án, oligome được tạo ra bằng cách sử dụng polypeptit có nguồn gốc từ globulin miễn dịch. Việc tạo ra protein dung hợp chứa một số polypeptit khác loại nhất định được dung hợp với các phần khác nhau của polypeptit có nguồn gốc từ kháng thể (bao gồm miền Fc) được mô tả, ví dụ, trong ấn phẩm Ashkenazi et al., (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:10535; Byrn et al., (1990) Nature 344:677;

và Hollenbaugh et al., 1992 "Construction of Immunoglobulin Fusion Proteins ", in Current Protocols in Immunology, Suppl. 4, các trang 10.19.1-10.19.11.

Một phương án của sáng chế bao gồm dime chứa hai protein dung hợp được tạo ra bằng cách dung hợp protein liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4 với vùng Fc của kháng thể. Dime này có thể được tạo ra bằng cách, ví dụ, cài xen phần dung hợp gen mã hóa cho protein dung hợp vào trong vectơ biểu hiện thích hợp, biểu hiện phần dung hợp gen này ở tế bào chủ được biến nạp với vectơ biểu hiện tái tổ hợp, và cho phép protein dung hợp đã được biểu hiện lắp ráp rất giống phân tử kháng thể, sau đó các liên kết disulfua liên chuỗi tạo thành giữa các gốc Fc để tạo ra dime.

Thuật ngữ "polypeptit Fc" trong bản mô tả này bao gồm dạng nguyên gốc và dạng mutein của polypeptit có nguồn gốc từ vùng Fc của kháng thể. Dạng được cắt cụt của polypeptit này chứa vùng bản lề mà đẩy mạnh sự dime hóa cũng được bao hàm. Protein dung hợp chứa các gốc Fc (và oligome được tạo thành từ đó) mang lại ưu điểm là khả năng tinh chế dễ dàng bằng kỹ thuật sắc ký dựa vào ái lực qua cột Protein A hoặc Protein G.

Một polypeptit Fc thích hợp, được mô tả trong đơn PCT WO 93/10151 và patent Mỹ số 5,426,048 và số 5,262,522, là polypeptit chuỗi đơn kéo dài từ vùng bản lề đầu tận N đến đầu tận C nguyên gốc của vùng Fc của kháng thể IgG1 của người. Polypeptit Fc hữu dụng khác là mutein Fc được mô tả trong patent Mỹ số 5,457,035, và trong ấn phẩm Baum et al., (1994) EMBO J. 13:3992-4001. Trình tự axit amin của mutein này giống với trình tự axit amin của trình tự Fc nguyên gốc được trình bày trong WO 93/10151, ngoại trừ là axit amin 19 được thay đổi từ Leu thành Ala, axit amin 20 được thay đổi từ Leu thành Glu, và axit amin 22 được thay đổi từ Gly thành Ala. Mutein thể hiện ái lực giảm đối với thụ thể Fc.

Theo các phương án khác, phần thay đổi của chuỗi nặng và/hoặc chuỗi nhẹ của protein liên kết kháng nguyên nêu trong bản mô tả này có thể được thế cho phần thay đổi của chuỗi nặng và/hoặc chuỗi nhẹ của kháng thể.

Theo cách khác, oligome là protein dung hợp chứa nhiều protein liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc

FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4, cùng với hoặc không cùng với các trình tự liên kết peptit (peptit đệm). Trong số các trình tự liên kết peptit thích hợp là các trình tự liên kết peptit được mô tả trong patent Mỹ số 4,751,180 và số 4,935,233.

Phương pháp khác để tạo ra dẫn xuất dạng oligome chứa protein liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4 bao gồm việc sử dụng khóa kéo leuxin. Các miền khóa kéo leuxin là peptit đẩy mạnh sự oligome hóa các protein mà chúng được liên kết trong đó. Khóa kéo leuxin được nhận diện ban đầu ở một số protein liên kết ADN (Landschulz et al., (1988) Science 240:1759), và từ đó đã được tìm thấy ở nhiều protein khác nhau. Trong số các khóa kéo leuxin đã biết là các peptit có trong tự nhiên và dẫn xuất của chúng mà dime hóa hoặc trime hóa. Ví dụ về các miền khóa kéo leuxin thích hợp để tạo ra protein dạng oligome tan được được mô tả trong đơn PCT WO 94/10308, và khóa kéo leuxin có nguồn gốc từ protein D hoạt động bề mặt phổi (SPD: lung surfactant protein D) được mô tả trong ấn phẩm Hoppe et al., (1994) FEBS Letters 344:191. Việc sử dụng khóa kéo leuxin được cải biến mà cho phép trime hóa ổn định protein khác loại được dung hợp với nó được mô tả trong ấn phẩm Fanslow et al., (1994) Semin. Immunol. 6:267-278. Trong một phương pháp, protein dung hợp tái tổ hợp chứa dẫn xuất hoặc mảnh protein liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4 được dung hợp với peptit khóa kéo leuxin được biểu hiện ở tế bào chủ thích hợp, và dẫn xuất hoặc mảnh protein liên kết kháng nguyên dạng oligome tan được tạo thành được thu hồi từ dịch nuôi cấy nổi bề mặt.

Theo một số phương án nhất định, protein liên kết kháng nguyên có K_D (ái lực liên kết cân bằng) nhỏ hơn 1 pM, 10 pM, 100 pM, 1 nM, 2 nM, 5 nM, 10 nM, 25 nM hoặc 50 nM.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất protein liên kết kháng nguyên có thời gian bán hủy là ít nhất một ngày *in vitro* hoặc *in vivo* (ví dụ, khi được sử dụng cho đối tượng người). Theo một phương án, protein liên kết kháng nguyên có thời gian bán hủy là ít nhất ba ngày. Theo phương án khác, kháng thể hoặc phần của nó có thời gian

bán hủy là bốn ngày hoặc dài hơn. Theo phương án khác, kháng thể hoặc phần của nó có thời gian bán hủy là tám ngày hoặc dài hơn. Theo phương án khác, kháng thể hoặc phần của nó có thời gian bán hủy là mười ngày hoặc dài hơn. Theo phương án khác, kháng thể hoặc phần của nó có thời gian bán hủy là mười một ngày hoặc dài hơn. Theo phương án khác, kháng thể hoặc phần của nó có thời gian bán hủy là mười lăm ngày hoặc dài hơn. Theo phương án khác, kháng thể hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó được tạo dẫn xuất hoặc được cải biến sao cho nó có thời gian bán hủy dài hơn so với kháng thể không được tạo dẫn xuất hoặc không được cải biến. Theo phương án khác, protein liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4 chứa các đột biến điểm để làm tăng thời gian bán hủy trong huyết thanh, như được mô tả trong WO 00/09560, công bố ngày 24 tháng 2 năm 2000.

Glycosyl hóa

Protein liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4 có thể có kiểu glycosyl hóa khác hoặc được thay đổi so với kiểu glycosyl hóa được tìm thấy ở loài nguyên gốc. Như đã biết trong tình trạng kỹ thuật, các kiểu glycosyl hóa có thể phụ thuộc vào cả trình tự protein (ví dụ, sự có mặt hoặc không có mặt của các gốc axit amin glycosyl hóa cụ thể được mô tả dưới đây), hoặc sinh vật hoặc tế bào chủ trong đó protein này được tạo ra. Các hệ biểu hiện cụ thể được mô tả dưới đây.

Việc glycosyl hóa polypeptit thường là liên kết N hoặc liên kết O. Glycosyl hóa liên kết N chỉ sự gắn gốc hydrat cacbon vào chuỗi bên của gốc asparagin. Các trình tự tripeptit asparagin-X-serin và asparagin-X-threonin, trong đó X là axit amin bất kỳ ngoại trừ prolin, là trình tự nhận biết cho việc gắn gốc hydrat cacbon nhờ enzym vào chuỗi bên asparagin. Do đó, sự có mặt của một trong hai trình tự tripeptit này trong polypeptit tạo ra vị trí glycosyl hóa tiềm năng. Glycosyl hóa liên kết O chỉ sự gắn một trong số các đường N-axetylgalactosamin, galactoza hoặc xyloza vào axit hydroxyamin, phổ biến nhất là serin hoặc threonin, mặc dù 5-hydroxyprolin hoặc 5-hydroxylysin cũng có thể được sử dụng.

Việc bổ sung các vị trí glycosyl hóa vào protein liên kết kháng nguyên thường được thực hiện bằng cách thay đổi trình tự axit amin sao cho nó chứa một hoặc nhiều trình tự tripeptit trong số các tripeptit nêu trên (đối với các vị trí glycosyl hóa liên kết N). Việc thay đổi cũng có thể được thực hiện bằng cách bổ sung, hoặc thế bởi, một hoặc nhiều gốc serin hoặc threonin vào trình tự bắt đầu (đối với các vị trí glycosyl hóa liên kết O). Để thuận tiện, trình tự axit amin của protein liên kết kháng nguyên có thể được thay đổi thông qua các thay đổi ở cấp độ ADN, cụ thể là bằng cách gây đột biến ADN mã hóa cho polypeptit đích tại các bazơ được chọn trước sao cho các codon được tạo ra sẽ dịch mã thành các axit amin mong muốn.

Phương pháp khác để làm tăng số lượng gốc hydrat cacbon trên protein liên kết kháng nguyên là bằng cách cộng hợp hóa học hoặc bằng enzym các glycosit với protein. Các quy trình này có ưu điểm ở chỗ chúng không cần tạo ra protein trong tế bào chủ mà có khả năng glycosyl hóa đối với glycosyl hóa liên kết N và O. Tùy thuộc vào cách thức cộng hợp được sử dụng, (các) đường có thể được gắn vào (a) arginin và histidin, (b) nhóm carboxyl tự do, (c) nhóm sulfhydryl tự do như nhóm sulfhydryl tự do của xystein, (d) nhóm hydroxyl tự do như nhóm hydroxyl tự do của serin, threonin hoặc hydroxyprolin, (e) gốc thơm như gốc thơm của phenylalanin, tyrosin hoặc tryptophan, hoặc (f) nhóm amit của glutamin. Các phương pháp này được mô tả trong WO 87/05330 và trong ấn phẩm Aplin and Wriston, (1981) CRC Crit. Rev. Biochem., pp. 259-306.

Việc loại bỏ các gốc hydrat cacbon có mặt trên protein liên kết kháng nguyên ban đầu có thể được thực hiện theo cách hóa học hoặc bằng enzym. Việc khử glycosyl hóa học yêu cầu phải cho protein tiếp xúc với hợp chất axit triflometansulfonic, hoặc hợp chất tương đương. Việc xử lý này dẫn đến sự phân cắt hầu hết hoặc tất cả các đường ngoại trừ đường liên kết (N-axetylglucosamin hoặc N-axetylgalactosamin), trong khi đó vẫn để lại polypeptit nguyên vẹn. Việc khử glycosyl hóa học được mô tả trong ấn phẩm Hakimuddin et al., (1987) Arch. Biochem. Biophys. 259:52 và trong ấn phẩm Edge et al., (1981) Anal. Biochem. 118:131. Việc phân cắt bằng enzym các gốc hydrat cacbon trên polypeptit có thể đạt được bằng cách sử dụng các endo- và exo-glycosidaza như được mô tả trong ấn phẩm Thotakura et al., (1987) Meth. Enzymol. 138:350. Việc glycosyl hóa tại các vị trí glycosyl hóa tiềm năng có thể được ngăn chặn bằng cách sử dụng hợp chất tunicamyxin như được mô tả trong ấn phẩm Duskin et al.,

(1982) J. Biol. Chem. 257:3105. Tunicamyxin phong bế sự tạo thành các liên kết protein-N-glycosit.

Do đó, các khía cạnh của sáng chế bao gồm các biến thể glycosyl hóa của protein liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4 trong đó số lượng và/hoặc loại của (các) vị trí glycosyl hóa được thay đổi so với trình tự axit amin của polypeptit gốc. Theo một số phương án nhất định, biến thể protein kháng thể chứa số lượng vị trí glycosyl hóa liên kết N lớn hơn hoặc nhỏ hơn so với kháng thể nguyên gốc. Vị trí glycosyl hóa liên kết N được mô tả bởi trình tự: Asn-X-Ser hoặc Asn-X-Thr, trong đó gốc axit amin được đặt tên là X có thể là gốc axit amin bất kỳ ngoại trừ prolin. Việc thế các gốc axit amin để tạo ra trình tự này tạo ra vị trí tiềm năng mới cho việc bổ sung chuỗi hydrat cacbon liên kết N. Theo cách khác, việc thế mà loại trừ hoặc làm thay đổi trình tự này sẽ ngăn chặn việc bổ sung chuỗi hydrat cacbon liên kết N có mặt trong polypeptit nguyên gốc. Ví dụ, việc glycosyl hóa có thể được làm giảm bằng cách làm khuyết Asn hoặc bằng cách thế Asn bằng axit amin khác. Theo các phương án khác, một hoặc nhiều vị trí liên kết N mới được tạo ra. Các kháng thể thường có vị trí glycosyl hóa liên kết N ở vùng Fc.

Yếu tố đánh dấu và nhóm thực hiện

Theo một số phương án, protein liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4 chứa một hoặc nhiều yếu tố đánh dấu. Thuật ngữ "nhóm đánh dấu" hoặc "yếu tố đánh dấu" có nghĩa là yếu tố đánh dấu có thể phát hiện được bất kỳ. Ví dụ về các nhóm đánh dấu thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các nhóm sau đây: chất đồng vị phóng xạ hoặc nuclit phóng xạ (ví dụ, ^{3}H, ^{14}C, ^{15}N, ^{35}S, ^{90}Y, ^{99}Tc, ^{111}In, ^{125}I, ^{131}I), nhóm huỳnh quang (ví dụ, FITC, rodamin, lantanoit phospho), nhóm enzym (ví dụ, peroxidaza cải ngựa, β-galactosidaza, luxiferaza, phosphataza kiềm), nhóm phát quang hóa học, nhóm biotinyl hoặc epitop polypeptit đã định trước được nhận biết bởi yếu tố chỉ thị thứ cấp (ví dụ, trình tự cặp khóa kéo leuxin, vị trí liên kết cho kháng thể thứ cấp, miền liên kết kim loại, thẻ gắn epitop). Theo một số phương án, nhóm đánh dấu được cộng hợp với protein liên kết kháng nguyên thông qua các nhánh đệm có chiều dài khác nhau để làm

giảm sự cản trở về mặt không gian tiềm ẩn. Các phương pháp khác nhau để đánh dấu protein là đã biết trong tình trạng kỹ thuật và có thể được sử dụng khi thích hợp.

Thuật ngữ "nhóm thực hiện" có nghĩa là nhóm bất kỳ được cộng hợp với protein liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu với một trong số (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4 mà đóng vai trò làm chất gây độc tế bào. Ví dụ về các nhóm thực hiện thích hợp là chất đồng vị phóng xạ hoặc nuclit phóng xạ (ví dụ, ^{3}H, ^{14}C, ^{15}N, ^{35}S, ^{90}Y, ^{99}Tc, ^{111}In, ^{125}I, ^{131}I). Các nhóm thích hợp khác bao gồm độc tố, nhóm trị liệu hoặc nhóm hóa trị liệu. Ví dụ về các nhóm thích hợp bao gồm calicheamixin, auristatin, geldanamyxin và cantansin. Theo một số phương án, nhóm thực hiện được cộng hợp với protein liên kết kháng nguyên thông qua các nhánh đệm có chiều dài khác nhau để làm giảm sự cản trở về mặt không gian tiềm ẩn.

Thông thường, yếu tố đánh dấu thuộc các lớp khác nhau, tùy thuộc vào thử nghiệm trong đó chúng được phát hiện: a) yếu tố đánh dấu đồng vị, có thể là đồng vị phóng xạ hoặc đồng vị nặng; b) yếu tố đánh dấu có từ tính (ví dụ, hạt từ); c) gốc hoạt tính oxy hóa-khử; d) thuốc nhuộm quang học; nhóm enzym (ví dụ, peroxidaza cải ngựa, β-galactosidaza, luxiferaza, phosphataza kiềm); e) nhóm được biotinyl hóa; và f) epitop polypeptit đã định trước được nhận biết bởi yếu tố chỉ thị thứ cấp (ví dụ, trình tự cặp khóa kéo leuxin, vị trí liên kết cho kháng thể thứ cấp, miền liên kết kim loại, thẻ gắn epitop, v.v.). Theo một số phương án, nhóm đánh dấu được cộng hợp với protein liên kết kháng nguyên thông qua các nhánh đệm có chiều dài khác nhau để làm giảm sự cản trở về mặt không gian tiềm ẩn. Các phương pháp khác nhau để đánh dấu protein là đã biết trong tình trạng kỹ thuật.

Các yếu tố đánh dấu đặc hiệu bao gồm thuốc nhuộm quang học, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nhóm mang màu, phospho và nhóm huỳnh quang, trong đó nhóm huỳnh quang là đặc hiệu trong nhiều trường hợp. Nhóm huỳnh quang có thể là florit "phân tử nhỏ" hoặc florit có protein.

"Yếu tố đánh dấu huỳnh quang" có nghĩa là phân tử bất kỳ có thể được phát hiện thông qua các tính chất huỳnh quang vốn có của nó. Các yếu tố đánh dấu huỳnh quang thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, floresxein, rodamin, tetrametylrodamin, eosin, erythrosin, coumarin, metyl-coumarin, pyren, Malachite

xanh lục, stilben, Lucifer vàng, Cascade xanh lam, Texas đỏ, IAEDANS, EDANS, BODIPY FL, LC đỏ 640, Cy 5, Cy 5.5, LC đỏ 705, Oregon xanh lục, thuốc nhuộm Alexa-Fluor (Alexa Fluor 350, Alexa Fluor 430, Alexa Fluor 488, Alexa Fluor 546, Alexa Fluor 568, Alexa Fluor 594, Alexa Fluor 633, Alexa Fluor 647, Alexa Fluor 660, Alexa Fluor 680), Cascade xanh lam, Cascade vàng và R-phycoerythrin (PE) (Molecular Probes, Eugene, OR), FITC, Rodamin, và Texas đỏ (Pierce, Rockford, IL), Cy5, Cy5.5, Cy7 (Amersham Life Science, Pittsburgh, PA). Thuốc nhuộm quang học thích hợp, bao gồm nhóm huỳnh quang, được mô tả trong ấn phẩm Molecular Probes Handbook của Richard P. Haugland.

Yếu tố đánh dấu huỳnh quang có protein thích hợp còn bao gồm, nhưng không giới hạn ở, protein huỳnh quang xanh lục, bao gồm loài *Renilla*, *Ptilosarcus* hoặc *Aequorea* có GFP (Chalfie et al., (1994) Science 263:802-805), EGFP (Clontech Labs., Inc., số hiệu lưu trữ Ngân hàng gen U55762), protein huỳnh quang xanh lam (BFP, Quantum Biotechnologies, Inc., Quebec, Canada; Stauber, (1998) Biotechniques 24:462-471; Heim et al., (1996) Curr. Biol. 6:178-182), protein huỳnh quang vàng tăng cường (EYFP, Clontech Labs., Inc.), luxiferaza (Ichiki et al., (1993) J. Immunol. 150:5408-5417), β galactosidaza (Nolan et al., (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 85:2603-2607) và Renilla (WO92/15673, WO95/07463, WO98/14605, WO98/26277, WO99/49019, patent Mỹ số 5292658, số 5418155, số 5683888, số 5741668, số 5777079, số 5804387, số 5874304, số 5876995, số 5925558).

Tạo protein liên kết kháng nguyên

Kháng thể không phải của người được đề xuất trong bản mô tả này có thể, ví dụ, có nguồn gốc từ động vật sản xuất kháng thể bất kỳ, như chuột nhắt, chuột Rattus, thỏ, dê, lừa hoặc động vật linh trưởng không phải là người (như khỉ (ví dụ, khỉ cynomolgus hoặc redut) hoặc vượn (ví dụ, hắc tinh tinh)). Kháng thể không phải của người có thể được sử dụng, ví dụ, trong giống cấy tế bào *in vitro* và các ứng dụng dựa trên giống cấy tế bào, hoặc ứng dụng khác bất kỳ khi đáp ứng miễn dịch đối với kháng thể không xảy ra hoặc không đáng kể, có thể được ngăn ngừa, không phải là mối quan tâm hoặc theo mong muốn. Theo một số phương án nhất định, kháng thể có thể được tạo ra bằng cách gây miễn dịch với β-Klotho, FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4 có chiều dài đầy đủ (ví dụ 1), với miền ngoại bào của β-Klotho, FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4 (ví dụ 2), hoặc hai trong số β-Klotho, FGFR1c,

FGFR2c, FGFR3c và FGFR4 (ví dụ 1), với tế bào toàn phần biểu hiện FGFR1c, β-Klotho hoặc cả FGFR1c và β-Klotho (ví dụ 1 và 3), với màng được tạo ra từ tế bào biểu hiện FGFR1c, β-Klotho hoặc cả FGFR1c và β-Klotho (ví dụ 1 và 3), với protein dung hợp, ví dụ, phần dung hợp Fc chứa FGFR1c, β-Klotho hoặc cả FGFR1c và β-Klotho (hoặc các miền ngoại bào của chúng) được dung hợp với Fc (ví dụ 2 và 3), và các phương pháp khác đã biết trong tình trạng kỹ thuật, ví dụ, như được mô tả trong các ví dụ được trình bày trong bản mô tả này. Theo cách khác, một số kháng thể không phải của người nhất định có thể được nuôi bằng cách gây miễn dịch với các axit amin mà là các đoạn của một hoặc nhiều trong số β-Klotho, FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4 mà tạo thành một phần của epitop mà một số kháng thể nhất định được đề xuất trong bản mô tả này liên kết với nó. Kháng thể có thể là đa dòng, đơn dòng, hoặc có thể được tổng hợp ở tế bào chủ bằng cách biểu hiện ADN tái tổ hợp.

Kháng thể của người hoàn toàn có thể được tạo ra như nêu trên bằng cách gây miễn dịch động vật chuyển gen chứa các locus globulin miễn dịch của người hoặc bằng cách chọn lọc thư viện biểu hiện thể thực khuẩn mà biểu hiện kho kháng thể của người.

Kháng thể đơn dòng (mAb) có thể được tạo ra bằng các kỹ thuật khác nhau, bao gồm phương pháp về kháng thể đơn dòng thông dụng, ví dụ, kỹ thuật lai tế bào soma tiêu chuẩn nêu trong ấn phẩm Kohler and Milstein, (1975) Nature 256:495. Theo cách khác, các kỹ thuật khác để tạo ra kháng thể đơn dòng có thể được sử dụng, ví dụ, biến nạp virut hoặc gây ung thư các lympho bào B. Một hệ động vật thích hợp để tạo ra tế bào lai là hệ chuột, là quy trình đã được thiết lập tốt. Các quy trình gây miễn dịch và các kỹ thuật phân lập tế bào lá lách đã được gây miễn dịch để dung hợp là đã biết trong tình trạng kỹ thuật. Đối với các quy trình này, các tế bào B từ chuột nhắt đã được gây miễn dịch được dung hợp với đối tác dung hợp đã được làm bất tử thích hợp, như dòng tế bào u tủy của chuột. Nếu muốn, chuột Rattus hoặc bên cạnh đó là các động vật có vú khác có thể được gây miễn dịch thay cho chuột nhắt và tế bào B từ các động vật này có thể được dung hợp với dòng tế bào u tủy của chuột để tạo thành tế bào lai. Theo cách khác, dòng tế bào u tủy từ nguồn không phải là chuột nhắt có thể được sử dụng. Các quy trình dung hợp để tạo ra tế bào lai là đã biết rõ. Công nghệ SLAM cũng có thể được sử dụng để tạo ra kháng thể.

Kháng thể chuỗi đơn được đề xuất trong bản mô tả này có thể được tạo thành

bằng cách liên kết các mảnh miền biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ (vùng Fv) thông qua cầu axit amin (trình tự liên kết peptit ngắn), tạo ra polypeptit chuỗi đơn. Fv chuỗi đơn (scFv) này có thể được tạo ra bằng cách dung hợp ADN mã hóa cho trình tự liên kết peptit giữa các ADN mã hóa cho hai polypeptit chứa miền biến đổi (V_L và V_H). Polypeptit tạo thành có thể gấp nếp trở lại trên chính nó để tạo thành monome liên kết kháng nguyên, hoặc chúng có thể tạo thành multime (ví dụ, dime, trime hoặc tetrame), tùy thuộc vào độ dài của trình tự liên kết linh động giữa hai miền biến đổi này (Kortt et al., (1997) Prot. Eng. 10:423; Kortt et al., (2001) Biomol. Eng. 18:95-108). Bằng cách kết hợp các polypeptit chứa V_L và V_H khác nhau, có thể tạo thành các scFv dạng multime mà liên kết với các epitop khác nhau (Kriangkum et al., (2001) Biomol. Eng. 18:31-40). Các kỹ thuật được phát triển để tạo ra kháng thể chuỗi đơn bao gồm các kỹ thuật được mô tả trong patent Mỹ số 4,946,778; Bird, (1988) Science 242:423; Huston et al., (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 85:5879; Ward et al., (1989) Nature 334:544, de Graaf et al., (2002) Methods Mol Biol. 178:379-387. Kháng thể chuỗi đơn có nguồn gốc từ kháng thể được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, scFv chứa tổ hợp miền biến đổi của các vùng biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ nêu trong bảng 2, hoặc tổ hợp của các miền biến đổi chuỗi nhẹ và chuỗi nặng mà bao gồm các CDR nêu trong các bảng 3 và 4.

Kháng thể được đề xuất trong bản mô tả này thuộc một phân lớp có thể được thay đổi thành kháng thể từ phân lớp khác bằng cách sử dụng các phương pháp chuyển đổi phân lớp. Do đó, kháng thể IgG có thể có nguồn gốc từ, ví dụ, kháng thể IgM, và ngược lại. Các kỹ thuật như vậy cho phép tạo ra các kháng thể mới mà có các tính chất liên kết kháng nguyên của kháng thể đã cho (kháng thể mẹ), và cũng có các tính chất sinh học liên quan đến isotyp hoặc phân lớp kháng thể khác với các tính chất sinh học của kháng thể mẹ. Các kỹ thuật ADN tái tổ hợp có thể được sử dụng. ADN đã được tách dòng mã hóa cho polypeptit kháng thể cụ thể có thể được sử dụng trong các quy trình như vậy, ví dụ, ADN mã hóa cho miền cố định của kháng thể thuộc isotyp mong muốn. Xem, ví dụ, ấn phẩm Lantto et al., (2002) Methods Mol. Biol. 178:303-316.

Theo đó, kháng thể được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm kháng thể chứa, ví dụ, tổ hợp miền biến đổi đã được mô tả ở trên, có isotyp mong muốn (ví dụ, IgA, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgE và IgD), cũng như mảnh Fab hoặc $F(ab')_2$ của chúng. Ngoài ra, nếu IgG4 được mong muốn, cũng có thể mong muốn đưa đột biến điểm

(CPSCP->CPPCP (SEQ ID NO 380-381, một cách tương ứng, theo thứ tự xuất hiện)) vào vùng bản lề như được mô tả trong ấn phẩm Bloom et al., (1997) Protein Science 6:407) để làm giảm xu hướng tạo thành các liên kết disulfua bên trong chuỗi H mà có thể dẫn đến tính không đồng nhất trong các kháng thể IgG4.

Ngoài ra, các kỹ thuật để thu được kháng thể có các tính chất khác nhau (tức là thay đổi ái lực đối với kháng nguyên mà chúng liên kết với) cũng là đã biết. Một kỹ thuật như vậy, được gọi là kỹ thuật xáo trộn chuỗi, bao gồm việc biểu hiện các kho gen mã hóa miền biến đổi của globulin miễn dịch trên bề mặt của thể thực khuẩn dạng sợi, thường được gọi là biểu hiện thể thực khuẩn. Kỹ thuật xáo trộn chuỗi được sử dụng để tạo ra các kháng thể có ái lực cao đối với kháng nguyên không hoàn toàn (hapten) 2-phenyloxazol-5-on, như được mô tả trong ấn phẩm Marks et al., (1992) BioTechnology 10:779.

Các cải biến bảo toàn có thể được tạo ra cho các vùng biến đổi chuỗi nhẹ và chuỗi nhẹ được mô tả trong bảng 2, hoặc các CDR được mô tả trong các bảng 3A và 3B, 4A và 4B và bảng 6C, nêu dưới đây (và các cải biến tương ứng đối với các axit nucleic mã hóa) để tạo ra protein liên kết kháng nguyên có các đặc tính sinh hóa và chức năng. Các phương pháp để thu được các cải biến như vậy được mô tả ở trên.

Protein liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu với một hoặc nhiều trong số (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4 có thể được biến đổi tiếp theo nhiều cách khác nhau. Ví dụ, nếu chúng được sử dụng nhằm mục đích trị liệu, chúng có thể được liên hợp với polyetylen glycol (được PEGyl hóa) để kéo dài thời gian bán hủy trong huyết thanh hoặc để tăng cường việc đưa protein vào cơ thể. Theo cách khác, vùng V của kháng thể theo sáng chế hoặc mảnh của chúng có thể được dung hợp với vùng Fc của phân tử kháng thể khác. Vùng Fc được sử dụng cho mục đích này có thể được biến đổi sao cho nó không liên kết bổ trợ, nhờ đó làm giảm khả năng gây tan bào ở bệnh nhân khi protein dung hợp được sử dụng làm chất trị liệu. Ngoài ra, kháng thể theo sáng chế hoặc mảnh có chức năng của chúng có thể được liên hợp với albumin huyết thanh người để tăng cường thời gian bán hủy trong huyết thanh của kháng thể hoặc mảnh của chúng. Đối tác dung hợp hữu dụng khác cho protein liên kết kháng nguyên hoặc mảnh của chúng là transthyretin (TTR). TTR có khả năng tạo thành tetrame, nhờ đó protein dung hợp kháng thể-TTR có thể tạo thành kháng thể đa

hóa trị mà có thể làm tăng ái lực liên kết của nó.

Theo cách khác, có thể đạt được các cải biến quan trọng về các đặc tính sinh hóa và/hoặc chức năng của protein liên kết kháng nguyên nêu trong bản mô tả này bằng cách tạo ra đột biến thế trong trình tự axit amin của chuỗi nhẹ và chuỗi nặng mà khác nhau đáng kể về tác dụng của chúng đối với việc duy trì (a) cấu trúc của khung nguyên tử trong khu vực thế, ví dụ, dưới cấu dạng phiến hoặc xoắn ốc, (b) điện tích hoặc tính kỵ nước của phân tử tại vị trí đích, hoặc (c) độ lớn của chuỗi bên. "Đột biến thế axit amin bảo toàn" có thể bao gồm đột biến thế gốc axit amin nguyên gốc bằng gốc không nguyên gốc mà có rất ít hoặc không có tác dụng đối với tính phân cực hoặc điện tích của gốc axit amin tại vị trí đó. Xem bảng 5 nêu trên. Ngoài ra, gốc nguyên gốc bất kỳ trong polypeptit cũng có thể được thế bằng alanin, như đã được mô tả pr trên về việc gây đột biến kiểu quét alanin.

Việc thế axit amin (dù là bảo toàn hay không bảo toàn) của kháng thể theo sáng chế có thể được thực hiện bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này bằng cách ứng dụng các kỹ thuật thông thường. Đột biến thế axit amin có thể được sử dụng để nhận diện các gốc quan trọng của kháng thể được đề xuất trong bản mô tả này, hoặc để làm tăng hoặc làm giảm ái lực của kháng thể này đối với một hoặc nhiều trong số (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4 hoặc để làm thay đổi ái lực liên kết của các protein liên kết kháng nguyên khác nêu trong bản mô tả này.

Phương pháp biểu hiện protein liên kết kháng nguyên

Hệ biểu hiện và cấu trúc biểu hiện ở dạng plasmit, vectơ biểu hiện, kết cấu phiên mã hoặc biểu hiện mà chứa ít nhất một polynucleotit nêu trên cũng được đề xuất trong bản mô tả này, cũng như tế bào chủ chứa hệ biểu hiện hoặc cấu trúc biểu hiện này.

Protein liên kết kháng nguyên nêu trong bản mô tả này có thể được tạo ra bằng kỹ thuật bất kỳ trong số nhiều kỹ thuật thông dụng. Ví dụ, protein liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4 có thể được tạo ra bằng hệ biểu hiện tái tổ hợp, sử dụng kỹ thuật

bất kỳ đã biết trong tình trạng kỹ thuật. Xem, ví dụ, ấn phẩm Monoclonal Antibodies, Hybridomas: A New Dimension in Biological Analyses, Kennet et al. (eds.) Plenum Press, New York (1980); và Antibodies: A Laboratory Manual, Harlow and Lane (eds.), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1988).

Protein liên kết kháng nguyên có thể được biểu hiện ở dòng tế bào lai (ví dụ, cụ thể là kháng thể có thể được biểu hiện ở tế bào lai) hoặc ở dòng tế bào không phải tế bào lai. Cấu trúc biểu hiện mã hóa cho kháng thể này có thể được sử dụng để biến nạp tế bào chủ động vật có vú, côn trùng hoặc vi khuẩn. Việc biến nạp có thể được thực hiện bằng phương pháp đã biết bất kỳ để đưa polynucleotit vào trong tế bào chủ, bao gồm, ví dụ đóng gói polynucleotit trong virut hoặc thể thực khuẩn và tải nạp tế bào chủ với cấu trúc này bằng các quy trình chuyển nhiễm đã biết trong tình trạng kỹ thuật, như được nêu ví dụ bởi patent Mỹ số 4,399,216; số 4,912,040; số 4,740,461; số 4,959,455. Quy trình biến nạp tối ưu được sử dụng phụ thuộc vào loại tế bào chủ được biến nạp. Các phương pháp đưa polynucleotit khác loại vào trong tế bào động vật có vú là đã biết rõ trong tình trạng kỹ thuật và bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chuyển nhiễm thông qua dextran, kết tủa canxi phosphat, chuyển nhiễm thông qua polybren, dung hợp thể nguyên sinh, xung điện, bao nang (các) polynucleotit trong liposom, trộn axit nucleic với lipit tích điện dương, và vi tiêm trực tiếp ADN vào trong nhân.

Cấu trúc biểu hiện tái tổ hợp thường chứa phân tử axit nucleic mã hóa cho polypeptit chứa một hoặc nhiều phần trong số các phần nêu dưới đây: một hoặc nhiều CDR được đề xuất trong bản mô tả này; vùng cố định chuỗi nhẹ; vùng biến đổi chuỗi nhẹ; vùng cố định chuỗi nặng (ví dụ, C_H1, C_H2 và/hoặc C_H3); và/hoặc phần giàn giáo khác của protein liên kết kháng nguyên. Các trình tự axit nucleic này được cài xen vào trong vectơ biểu hiện thích hợp bằng cách sử dụng các kỹ thuật gắn tiêu chuẩn. Theo một phương án, vùng cố định chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ được nối vào đầu tận C của vùng biến đổi chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ kháng β-Klotho, FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c, FGFR4, hoặc đặc hiệu β-Klotho và FGFR1c và được gắn vào trong vectơ biểu hiện. Vectơ này thường được chọn lọc để có chức năng trong tế bào chủ cụ thể được sử dụng (tức là vectơ này tương thích với bộ máy tế bào chủ, cho phép việc khuếch đại và/hoặc biểu hiện gen có thể xảy ra). Theo một số phương án, vectơ này vận dụng các thử nghiệm bổ trợ protein-mảnh có sử dụng yếu tố chỉ thị protein, như

dihydrofolat reductaza (xem, ví dụ, patent Mỹ số 6,270,964). Vectơ biểu hiện thích hợp có thể được mua, ví dụ, từ Invitrogen Life Technologies hoặc BD Biosciences (tên trước đó là "Clontech"). Các vectơ hữu dụng khác để tách dòng và biểu hiện kháng thể và mảnh bao gồm các vectơ được mô tả trong ấn phẩm Bianchi and McGrew, (2003) Biotech. Biotechnol. Bioeng. 84:439-44. Các vectơ biểu hiện thích hợp khác được nêu, ví dụ, trong ấn phẩm Methods Enzymol., vol. 185 (D. V. Goeddel, ed.), 1990, New York: Academic Press.

Thông thường, vectơ biểu hiện được sử dụng trong tế bào bất kỳ trong số các tế bào chủ chứa các trình tự để duy trì plasmit và để tách dòng và biểu hiện trình tự nucleotit ngoại sinh. Các trình tự này, được gọi chung là "trình tự kẹp sườn" theo một số phương án nhất định, thường bao gồm một hoặc nhiều trình tự nucleotit trong số các trình tự nucleotit nêu dưới đây: vùng khởi đầu, một hoặc nhiều trình tự tăng cường, vị trí bắt đầu sao chép, trình tự kết thúc phiên mã, trình tự intron hoàn chỉnh chứa vị trí ghép nhận và cho, trình tự mã hóa cho trình tự dẫn đầu dùng cho việc tiết polypeptit, vị trí liên kết ribosom, trình tự polyadenyl hóa, vùng đa liên kết dùng cho việc cài xen axit nucleic mã hóa cho polypeptit cần được biểu hiện, và yếu tố đánh dấu có thể chọn lọc. Mỗi trình tự trong số các trình tự này được mô tả dưới đây.

Tùy ý, vectơ này có thể chứa trình tự mã hóa cho "thẻ gắn", tức là phân tử oligonucleotit nằm tại đầu 5' hoặc 3' của trình tự mã hóa cho protein liên kết kháng nguyên; trình tự oligonucleotit này mã hóa cho polyHis (như hexaHis (SEQ ID NO: 382)), hoặc "thẻ gắn" khác như FLAG, HA (virut cúm hemaglutinin), hoặc myc, mà hiện có các kháng thể cho chúng trên thị trường. Thẻ gắn này thường được dung hợp với polypeptit khi biểu hiện polypeptit, và có thể đóng vai trò làm phương pháp tinh chế dựa vào ái lực hoặc phát hiện protein liên kết kháng nguyên từ tế bào chủ. Việc tinh chế dựa vào ái lực có thể được thực hiện, ví dụ, bằng kỹ thuật sắc ký cột bằng cách sử dụng kháng thể kháng thẻ gắn làm nền ái lực. Tùy ý, thẻ gắn sau đó có thể được loại bỏ ra khỏi protein liên kết kháng nguyên đã được tinh chế bằng các phương pháp khác nhau như sử dụng một số peptidaza để phân cắt.

Trình tự kẹp sườn có thể là tương đồng (tức là từ cùng một loài và/hoặc chủng như tế bào chủ), khác loại (tức là từ loài khác với loài hoặc chủng tế bào chủ), thể lai (tức là tổ hợp của các trình tự kẹp sườn từ nhiều hơn một nguồn), tổng hợp hoặc nguyên gốc. Như vậy, nguồn của trình tự kẹp sườn có thể là sinh vật không hoặc có

nhân điển hình bất kỳ, sinh vật không hoặc có xương sống bất kỳ, hoặc thực vật bất kỳ, miễn là trình tự kẹp sườn này có chức năng trong, và có thể được hoạt hóa bởi, bộ máy tế bào chủ.

Có thể thu được trình tự kẹp sườn hữu dụng trong vectơ bằng phương pháp bất kỳ trong số một số phương pháp đã biết rõ trong tình trạng kỹ thuật. Thông thường, trình tự kẹp sườn hữu dụng trong bản mô tả này được nhận diện trước đó bằng cách lập bản đồ và/hoặc bằng cách phân giải bằng endonucleaza giới hạn và do đó có thể được phân lập từ nguồn mô thích hợp bằng cách sử dụng endonucleaza giới hạn thích hợp. Trong một số trường hợp, trình tự nucleotit đầy đủ của trình tự kẹp sườn có thể là đã biết. Ở đây, trình tự kẹp sườn có thể được tổng hợp bằng các phương pháp nêu trong bản mô tả này để tổng hợp hoặc tách dòng axit nucleic.

Dù là tất cả hay chỉ một phần của trình tự kẹp sườn là đã biết, vẫn có thể thu được nó bằng cách sử dụng phản ứng chuỗi polymeraza (PCR) và/hoặc bằng cách sàng lọc thư viện hệ gen bằng mẫu dò thích hợp như oligonucleotit và/hoặc mảnh trình tự kẹp sườn từ cùng một loài hoặc từ loài khác. Khi trình tự kẹp sườn là chưa biết, mảnh ADN chứa trình tự kẹp sườn có thể được phân lập từ mảnh ADN lớn hơn mà có thể chứa, ví dụ, trình tự mã hóa hoặc thậm chí là gen hoặc các gen khác. Việc phân lập có thể được thực hiện bằng cách phân giải bằng endonucleaza giới hạn để tạo ra mảnh ADN thích hợp, sau đó phân lập bằng cách tinh chế trên gel agaroza, kỹ thuật sắc ký cột Qiagen® (Chatsworth, CA), hoặc các phương pháp khác đã biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này. Việc chọn lọc các enzym thích hợp để thực hiện mục đích này được hiểu rõ bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này.

Vị trí bắt đầu sao chép thường là một phần của các vectơ biểu hiện của tế bào không có nhân điển hình được mua trên thị trường, và vị trí bắt đầu này hỗ trợ cho việc khuếch đại vectơ trong tế bào chủ. Nếu vectơ được chọn không chứa vị trí bắt đầu sao chép, nó có thể được tổng hợp hóa học dựa vào trình tự đã biết, và được gắn vào trong vectơ này. Ví dụ, vị trí bắt đầu sao chép từ plasmit pBR322 (New England Biolabs, Beverly, MA) là thích hợp đối với hầu hết các vi khuẩn gram âm, và các vị trí bắt đầu khác của virut (ví dụ, SV40, polyoma, adenovirut, virut viêm miệng mụn nước (VSV), hoặc virut u nhú như HPV hoặc BPV) là hữu dụng cho việc tách dòng vectơ trong tế bào động vật có vú. Nói chung, thành phần vị trí bắt đầu sao chép là không cần thiết

đối với vectơ biểu hiện động vật có vú (ví dụ, vị trí bắt đầu SV40 thường được sử dụng chỉ vì nó cũng chứa vùng khởi đầu sớm của virut).

Trình tự kết thúc phiên mã thường nằm tại 3′ đến cuối vùng mã hóa polypeptit và đóng vai trò kết thúc phiên mã. Thông thường, trình tự kết thúc phiên mã trong tế bào không có nhân điển hình là mảnh giàu G-C, theo sau bởi trình tự poly-T. Mặc dù trình tự này được tách dòng dễ dàng từ thư viện hoặc thậm chí là mua được trên thị trường dưới dạng một phần của vectơ, nó cũng có thể được tổng hợp dễ dàng bằng cách sử dụng các phương pháp tổng hợp axit nucleic nêu trong bản mô tả này.

Gen đánh dấu có thể chọn lọc mã hóa cho protein cần thiết cho sự tồn tại và sinh trưởng của tế bào chủ được cho sinh trưởng trong môi trường nuôi cấy chọn lọc. Các gen đánh dấu chọn lọc điển hình mã hóa cho protein mà (a) tạo ra tính kháng đối với chất kháng sinh hoặc các độc tố khác, ví dụ, ampixilin, tetraxyclin hoặc kanamyxin cho tế bào chủ không có nhân điển hình; (b) bổ sung các thiếu hụt dinh dưỡng thụ động của tế bào; hoặc (c) cung cấp các dưỡng chất quan trọng mà không có sẵn từ phức hợp hoặc môi trường xác định. Các yếu tố đánh dấu có thể chọn lọc đặc hiệu là gen kháng kanamyxin, gen kháng ampixilin và gen kháng tetraxyclin. Một cách thuận lợi, gen kháng neomyxin cũng có thể được sử dụng để chọn lọc trong cả tế bào chủ không và có nhân điển hình.

Các gen có thể chọn lọc khác có thể được sử dụng để khuếch đại gen cần được biểu hiện. Khuếch đại là quá trình trong đó gen cần thiết cho việc tạo ra protein quan trọng đối với sự sinh trưởng và tồn tại của tế bào được lặp lại nối tiếp trong nhiễm sắc thể của các thế hệ kế tiếp của tế bào tái tổ hợp. Ví dụ về các yếu tố đánh dấu có thể chọn lọc thích hợp cho tế bào động vật có vú bao gồm gen dihydrofolat reductaza (DHFR) và gen thymidin kinaza không có vùng khởi đầu. Các thể biến nạp của tế bào động vật có vú được đặt trong áp lực chọn lọc trong đó chỉ có các thể biến nạp này là thích nghi duy nhất để sống sót nhờ vào gen có thể chọn lọc có mặt trong vectơ. Áp lực chọn lọc được gây ra bởi việc nuôi cấy tế bào biến nạp trong điều kiện trong đó nồng độ của tác nhân chọn lọc trong môi trường được làm tăng liên tục, nhờ đó dẫn đến việc khuếch đại cả gen có thể chọn lọc và ADN mà mã hóa cho gen khác, như protein liên kết kháng nguyên mà liên kết với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4. Kết quả là lượng gia tăng của polypeptit như protein

liên kết kháng nguyên được tổng hợp từ ADN đã được khuếch đại.

Vị trí liên kết ribosom thường là cần thiết cho việc khởi động dịch mã mARN và được mô tả bởi trình tự Shine-Dalgarno (sinh vật không có nhân điển hình) hoặc trình tự Kozak (sinh vật có nhân điển hình). Yếu tố này thường nằm tại 3' đến vùng khởi đầu và 5' đến trình tự mã hóa của polypeptit cần được biểu hiện.

Trong một số trường hợp, như khi muốn glycosyl hóa trong hệ biểu hiện tế bào chủ có nhân điển hình, có thể thao tác các tiền trình tự (pre-sequence) hoặc trình tự hỗ trợ (pro-sequence) khác nhau để cải thiện sự glycosyl hóa hoặc năng suất. Ví dụ, có thể thay đổi vị trí phân cắt peptidaza của peptit tín hiệu cụ thể, hoặc bổ sung các trình tự hỗ trợ (pro-sequence), mà cũng có thể tác động đến sự glycosyl hóa. Sản phẩm protein cuối cùng có thể có, ở vị trí 1 (so với axit amin đầu tiên của protein trưởng thành), một hoặc nhiều axit amin khác vốn gắn liền với việc biểu hiện, mà không thể loại bỏ hoàn toàn được. Ví dụ, sản phẩm protein cuối cùng có thể có một hoặc hai gốc axit amin được tìm thấy ở vị trí phân cắt peptidaza, được gắn với đầu tận amin. Theo cách khác, việc sử dụng một số vị trí phân cắt enzym có thể tạo ra dạng được cắt cụt đôi chút của polypeptit mong muốn, nếu enzym này cắt tại khu vực như vậy trong polypeptit trưởng thành.

Việc biểu hiện và tách dòng thường bao gồm vùng khởi đầu mà được nhận biết bởi sinh vật chủ và được liên kết theo cách có điều khiển với phân tử mã hóa cho protein liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4. Vùng khởi đầu là trình tự không được phiên mã nằm ở phía trên (tức là 5') đối với codon bắt đầu của gen cấu trúc (thường nằm trong khoảng từ 100 đến 1000 cặp bazơ) mà điều khiển sự phiên mã của gen cấu trúc. Vùng khởi đầu thường được nhóm vào một trong hai lớp: vùng khởi đầu cảm ứng và vùng khởi đầu cơ định. Vùng khởi đầu cảm ứng khởi động mức phiên mã gia tăng từ ADN dưới sự điều khiển của chúng để đáp ứng lại thay đổi nhất định về điều kiện nuôi cấy, như sự có mặt hoặc không có mặt của dưỡng chất hoặc sự thay đổi nhiệt độ. Mặt khác, vùng khởi đầu cơ định phiên mã một cách đồng nhất gen mà chúng được liên kết theo cách có điều khiển với nó, tức là, với rất ít hoặc không có sự điều khiển khi biểu hiện gen. Số lượng lớn các vùng khởi đầu, được nhận biết bởi các tế bào chủ tiềm năng, là đã biết rõ. Vùng khởi đầu thích hợp được liên kết theo cách có điều khiển với

ADN mã hóa cho chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ chứa protein liên kết kháng nguyên bằng cách loại bỏ vùng khởi đầu ra khỏi ADN nguồn nhờ việc phân giải bằng enzym giới hạn và cài xen trình tự vùng khởi đầu mong muốn vào trong vectơ.

Vùng khởi đầu thích hợp để sử dụng với vật chủ nấm men cũng đã được biết rõ trong tình trạng kỹ thuật. Trình tự tăng cường của nấm men được sử dụng một cách thuận lợi với vùng khởi đầu của nấm men. Vùng khởi đầu thích hợp để sử dụng với tế bào chủ động vật có vú đã được biết rõ và bao gồm, nhưng không giới hạn ở, vùng khởi đầu nhận được từ hệ gen của virut như virut polyoma, virut đậu gà, adenovirut (như Adenovirut 2), virut u nhú ở bò, virut sacom gia cầm, cytomegalovirut, retrovirut, virut viêm gan B và virut Simian 40 (SV40). Các vùng khởi đầu của động vật có vú thích hợp khác bao gồm các vùng khởi đầu khác loại của động vật có vú, ví dụ, vùng khởi đầu sốc nhiệt và vùng khởi đầu actin.

Các vùng khởi đầu khác có thể đang được quan tâm bao gồm, nhưng không giới hạn ở: vùng khởi đầu sớm SV40 (Benoist and Chambon, (1981) Nature 290:304-310); vùng khởi đầu CMV (Thornsen et al., (1984) Proc. Natl. Acad. U.S.A. 81:659-663); vùng khởi đầu được chứa trong đoạn lặp dài đầu tận 3' của virut sacom Rous (Yamamoto et al., (1980) Cell 22:787-797); vùng khởi đầu thymidin kinaza của herpes (Wagner et al., (1981) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 78:1444-1445); vùng khởi đầu và trình tự điều hòa từ gen metallothionin (Prinster et al., (1982) Nature 296:39-42); và vùng khởi đầu của tế bào không có nhân điển hình như vùng khởi đầu beta-lactamaza (Villa-Kamaroff et al., (1978) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 75:3727-3731); hoặc vùng khởi đầu tac (DeBoer et al., (1983) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 80:21-25). Cũng đang được quan tâm là các vùng điều khiển phiên mã của động vật nêu dưới đây, mà có tính đặc hiệu mô và được sử dụng ở động vật chuyển gen: vùng điều khiển gen elastaza I có hoạt tính ở tế bào tuyến tụy (Swift et al., (1984) Cell 38:639-646; Ornitz et al., (1986) Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 50:399-409; MacDonald, (1987) Hepatology 7:425-515); vùng điều khiển gen insulin có hoạt tính ở tế bào beta của tụy (Hanahan, (1985) Nature 315:115-122); vùng điều khiển gen globulin miễn dịch có hoạt tính ở tế bào dạng lympho (Grosschedl et al., (1984) Cell 38:647-658; Adames et al., (1985) Nature 318:533-538; Alexander et al., (1987) Mol. Cell. Biol. 7:1436-1444); vùng điều khiển virut gây khối u vú ở chuột nhắt có hoạt tính ở dưỡng bào, tế bào dạng lympho, tế bào vú và tế bào tinh hoàn (Leder et al., (1986) Cell 45:485-495);

vùng điều khiển gen albumin có hoạt tính ở gan (Pinkert et al., (1987) Genes and Devel. 1 :268-276); vùng điều khiển gen alpha-feto-protein có hoạt tính ở gan (Krumlauf et al., (1985) Mol. Cell. Biol. 5:1639-1648; Hammer et al., (1987) Science 253:53-58); vùng điều khiển gen alpha 1-antitrypsin có hoạt tính ở gan (Kelsey et al., (1987) Genes and Devel. 1:161-171); vùng điều khiển gen beta-globin có hoạt tính ở tế bào tủy xương (Mogram et al., (1985) Nature 315:338-340; Kollias et al., (1986) Cell 46:89-94); vùng điều khiển gen protein nền myelin có hoạt tính ở tế bào thần kinh đệm ít gai trong não (Readhead et al., (1987) Cell 48:703-712); vùng điều khiển gen chuỗi nhẹ myosin 2 có hoạt tính ở cơ xương (Sani, (1985) Nature 314:283-286); và vùng điều khiển gen hormon giải phóng hướng sinh dục có hoạt tính ở vùng dưới đồi (Mason et al., (1986) Science 234:1372-1378).

Trình tự tăng cường có thể được cài xen vào trong vectơ để làm tăng sự phiên mã ADN mã hóa cho chuỗi nhẹ hoặc chuỗi nặng chứa protein liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4 bởi sinh vật có nhân điển hình bậc cao, ví dụ, protein liên kết kháng nguyên của người mà liên kết đặc hiệu với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4. Trình tự tăng cường là yếu tố hoạt động dạng cis của ADN, thường có chiều dài nằm trong khoảng từ 10 đến 300 cặp bazơ, hoạt động trên vùng khởi đầu để làm tăng phiên mã. Trình tự tăng cường tương đối độc lập với vị trí và chiều hướng, được tìm thấy tại các vị trí cả 5' và 3' đối với đơn vị phiên mã. Một số trình tự tăng cường có sẵn từ gen động vật có vú là đã biết (ví dụ, globin, elastaza, albumin, alpha-feto-protein và insulin). Tuy nhiên, thông thường, trình tự tăng cường từ virut được sử dụng. Trình tự tăng cường SV40, trình tự tăng cường cho vùng khởi đầu sớm của cytomegalovirut, trình tự tăng cường polyoma và trình tự tăng cường adenovirut đã biết trong tình trạng kỹ thuật là các yếu tố tăng cường tiêu biểu để hoạt hóa vùng khởi đầu của tế bào có nhân điển hình. Mặc dù trình tự tăng cường có thể được bố trí trong vectơ ở 5' hoặc 3' đối với trình tự mã hóa, nhưng nó thường nằm tại vị trí 5' từ vùng khởi đầu. Trình tự mã hóa cho trình tự tín hiệu nguyên gốc hoặc khác loại thích hợp (trình tự dẫn đầu hoặc peptit tín hiệu) có thể được kết hợp vào trong vectơ biểu hiện, để đẩy mạnh sự tiết ngoại bào của kháng thể. Việc lựa chọn peptit tín

hiệu hoặc trình tự dẫn đầu phụ thuộc vào loại tế bào chủ trong đó kháng thể được sản xuất và trình tự tín hiệu khác loại có thể thay thế trình tự tín hiệu nguyên gốc. Ví dụ về các peptit tín hiệu mà có chức năng trong tế bào chủ động vật có vú bao gồm các peptit tín hiệu sau: trình tự tín hiệu cho interleukin-7 (IL-7) được mô tả trong patent Mỹ số 4,965,195; trình tự tín hiệu cho thụ thể interleukin-2 được mô tả trong ấn phẩm Cosman et al., (1984) Nature 312:768; peptit tín hiệu thụ thể interleukin-4 được mô tả trong patent châu Âu số 0367 566; peptit tín hiệu thụ thể interleukin-1 typ I được mô tả trong patent Mỹ số 4,968,607; peptit tín hiệu thụ thể interleukin-1 typ II được mô tả trong patent châu Âu số 0 460 846.

Vectơ biểu hiện được đề xuất trong bản mô tả này có thể được tạo cấu trúc từ vectơ ban đầu như vectơ có bán trên thị trường. Các vectơ này có thể, nhưng không cần phải, chứa tất cả các trình tự kẹp sườn trong số các trình tự kẹp sườn mong muốn. Khi một hoặc nhiều trình tự kẹp sườn trong số các trình tự kẹp sườn nêu trong bản mô tả này không có mặt sẵn trong vectơ, chúng có thể được thu nhận một cách riêng biệt và được gắn vào trong vectơ. Các phương pháp được sử dụng để thu nhận mỗi trong số các trình tự kẹp sườn này là đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này.

Sau khi vectơ được tạo cấu trúc và phân tử axit nucleic mã hóa cho chuỗi nhẹ, chuỗi nặng, hoặc cả chuỗi nhẹ và chuỗi nặng chứa protein liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4 được cài xen vào trong vị trí thích hợp của vectơ này, vectơ đã hoàn chỉnh có thể được cài xen vào trong tế bào chủ thích hợp để khuếch đại và/hoặc biểu hiện polypeptit. Việc biến nạp vectơ biểu hiện cho protein liên kết kháng nguyên vào trong tế bào chủ được chọn lọc có thể được thực hiện bằng các phương pháp đã biết rõ bao gồm chuyển nhiễm, gây nhiễm, đồng kết tủa canxi phosphat, xung điện, vi tiêm, chuyển nhiễm liposom, chuyển nhiễm thông qua DEAE-dextran, hoặc các kỹ thuật đã biết khác. Phương pháp được chọn phụ thuộc một phần vào loại tế bào chủ được sử dụng. Các phương pháp này và các phương pháp thích hợp khác là đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này, và được nêu, ví dụ, trong ấn phẩm của Sambrook và cộng sự, (2001) nêu trên.

Tế bào chủ, khi được nuôi cấy trong điều kiện thích hợp, tổng hợp protein liên

kết kháng nguyên mà sau đó có thể được thu hồi từ môi trường nuôi cấy (nếu tế bào chủ tiết nó vào trong môi trường này) hoặc trực tiếp từ tế bào chủ tạo ra nó (nếu nó không được tiết ra). Việc chọn lọc tế bào chủ thích hợp phụ thuộc vào các yếu tố khác nhau, như mức biểu hiện mong muốn, các cải biến polypeptit được mong muốn hoặc cần thiết đối với hoạt tính (như glycosyl hóa hoặc phosphoryl hóa) và sự gấp nếp dễ dàng thành phân tử có hoạt tính sinh học.

Dòng tế bào động vật có vú có sẵn để dùng làm vật chủ biểu hiện là đã biết rõ trong tình trạng kỹ thuật và bao gồm, nhưng không giới hạn ở, dòng tế bào đã được làm bất tử có sẵn từ Bảo tàng giống chuẩn Hoa Kỳ (ATCC: American Type Culture Collection), bao gồm, nhưng không giới hạn ở, tế bào trứng chuột đồng Trung Hoa (CHO), tế bào HeLa, tế bào thận chuột đồng sơ sinh (BHK), tế bào thận khỉ (COS), tế bào caxinom tế bào gan người (ví dụ, Hep G2), và nhiều dòng tế bào khác. Theo một số phương án nhất định, dòng tế bào có thể được chọn lọc thông qua việc phát hiện dòng tế bào nào có mức biểu hiện cao và tạo ra theo cách cơ định protein liên kết kháng nguyên có các tính chất liên kết mong muốn (ví dụ, khả năng liên kết với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4). Theo phương án khác, dòng tế bào từ dòng dõi tế bào B mà không tạo ra kháng thể của chính nó nhưng có khả năng tạo ra và tiết kháng thể khác loại có thể được chọn. Khả năng gây ra sự truyền tín hiệu giống FGF21 cũng có thể tạo nên tiêu chuẩn lựa chọn.

Sử dụng protein liên kết kháng nguyên cho mục đích chẩn đoán và trị liệu

Protein liên kết kháng nguyên nêu trong bản mô tả này hữu dụng để phát hiện (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4 trong các mẫu sinh học và nhận diện các tế bào hoặc mô sản xuất một hoặc nhiều trong số (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4. Ví dụ, protein liên kết kháng nguyên nêu trong bản mô tả này có thể được sử dụng trong các thử nghiệm chẩn đoán, ví dụ, các thử nghiệm liên kết để phát hiện và/hoặc định lượng (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4 được biểu hiện ở mô hoặc tế bào. Protein liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c,

FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4 có thể được sử dụng trong điều trị bệnh liên quan đến việc truyền tín hiệu giống FGF21 ở bệnh nhân cần điều trị, như bệnh đái tháo đường typ 2, bệnh béo phì, rối loạn mỡ máu, NASH, bệnh tim mạch và hội chứng chuyển hóa. Bằng cách tạo thành phức hợp truyền tín hiệu chứa protein liên kết kháng nguyên và (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4, hoạt tính *in vivo* tự nhiên của FGF21, kết hợp với FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c, FGFR4 và β-Klotho *in vivo* để khởi động sự truyền tín hiệu, có thể được bắt chước và/hoặc được tăng cường, tạo ra các tác dụng trị liệu.

Chỉ định

Bệnh hoặc tình trạng bệnh liên quan đến FGF21 của người bao gồm bệnh hoặc tình trạng bệnh bất kỳ mà sự khởi phát của nó ở bệnh nhân được gây ra bởi, ít nhất là một phần, việc gây ra sự truyền tín hiệu giống FGF21, mà được khởi động *in vivo* bởi sự hình thành phức hợp chứa FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4 và β-Klotho và FGF21. Mức độ trầm trọng của bệnh hoặc tình trạng bệnh cũng có thể được làm giảm bởi việc gây ra sự truyền tín hiệu giống FGF21. Ví dụ về các bệnh và tình trạng bệnh có thể được điều trị bằng protein liên kết kháng nguyên bao gồm bệnh đái tháo đường typ 2, bệnh béo phì, rối loạn mỡ máu, NASH, bệnh tim mạch và hội chứng chuyển hóa.

Protein liên kết kháng nguyên nêu trong bản mô tả này có thể được sử dụng để điều trị bệnh đái tháo đường typ 2, bệnh béo phì, rối loạn mỡ máu, NASH, bệnh tim mạch và hội chứng chuyển hóa, hoặc có thể được sử dụng dưới dạng thuốc điều trị dự phòng được sử dụng, ví dụ, hằng ngày, hằng tuần, hai tuần một lần, hằng tháng, hai tháng một lần, hai năm một lần, v.v., để ngăn ngừa hoặc làm giảm tần suất và/hoặc mức độ trầm trọng của triệu chứng, ví dụ, mức glucoza huyết tương tăng cao, mức triglyxerit và cholesterol tăng cao, nhờ đó tạo ra profin yếu tố nguy cơ về tim mạch và glucoza-huyết được cải thiện.

Phương pháp chẩn đoán

Protein liên kết kháng nguyên nêu trong bản mô tả này có thể được sử dụng cho các mục đích chẩn đoán để phát hiện, chẩn đoán hoặc theo dõi bệnh và/hoặc tình trạng

bệnh liên quan đến FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c, FGFR4, β-Klotho, FGF21 hoặc tổ hợp của chúng. Sáng chế còn đề xuất phương pháp phát hiện sự có mặt của (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4 trong mẫu bằng cách sử dụng các phương pháp hóa mô miễn dịch cổ điển đã biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này (ví dụ, Tijssen, 1993, Practice and Theory of Enzyme Immunoassays, Vol 15 (Eds R.H. Burdon and P.H. van Knippenberg, Elsevier, Amsterdam); Zola, (1987) Monoclonal Antibodies: A Manual of Techniques, pp. 147-158 (CRC Press, Inc.); Jalkanen et al., (1985) J. Cell. Biol. 101:976-985; Jalkanen et al., (1987) J. Cell Biol. 105:3087-3096). Việc phát hiện (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4 có thể được thực hiện *in vivo* hoặc *in vitro*.

Các ứng dụng chẩn đoán được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm việc sử dụng protein liên kết kháng nguyên để phát hiện sự biểu hiện của (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4 và/hoặc liên kết với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4. Ví dụ về các phương pháp hữu dụng để phát hiện sự có mặt của (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4 bao gồm thử nghiệm miễn dịch, như thử nghiệm hấp phụ miễn dịch liên kết enzym (ELISA) và thử nghiệm miễn dịch phóng xạ (RIA).

Đối với các ứng dụng chẩn đoán, protein liên kết kháng nguyên thường được đánh dấu bằng nhóm đánh dấu có thể phát hiện. Các nhóm đánh dấu thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các nhóm sau đây: chất đồng vị phóng xạ hoặc nuclit phóng xạ (ví dụ, ^{3}H, ^{14}C, ^{15}N, ^{35}S, ^{90}Y, ^{99}Tc, ^{111}In, ^{125}I, ^{131}I), nhóm huỳnh quang (ví dụ, FITC, rodamin, lantanoit phospho), nhóm enzym (ví dụ, peroxidaza cải ngựa, β-galactosidaza, luxiferaza, phosphataza kiềm), nhóm phát quang hóa học, nhóm biotinyl hoặc epitop polypeptit đã định trước được nhận biết bởi yếu tố chỉ thị thứ cấp (ví dụ, trình tự cặp khóa kéo leuxin, vị trí liên kết cho kháng thể thứ cấp, miền liên kết kim loại, thẻ gắn epitop). Theo một số phương án, nhóm đánh dấu được cộng hợp với

protein liên kết kháng nguyên thông qua các nhánh đệm có chiều dài khác nhau để làm giảm sự cản trở về mặt không gian tiềm ẩn. Các phương pháp khác nhau để đánh dấu protein là đã biết trong tình trạng kỹ thuật và có thể được sử dụng.

Theo khía cạnh khác, protein liên kết kháng nguyên có thể được sử dụng để nhận diện tế bào hoặc các tế bào biểu hiện (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4. Theo phương án cụ thể, protein liên kết kháng nguyên được đánh dấu bằng nhóm đánh dấu và liên kết của protein liên kết kháng nguyên đã được đánh dấu với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4 được phát hiện. Theo phương án cụ thể khác, liên kết của protein liên kết kháng nguyên với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4 được phát hiện *in vivo*. Theo phương án cụ thể khác, protein liên kết kháng nguyên được phân lập và được đo bằng cách sử dụng các kỹ thuật đã biết trong tình trạng kỹ thuật. Xem, ví dụ, ấn phẩm Harlow and Lane, (1988) Antibodies: A Laboratory Manual, New York: Cold Spring Harbor (ed. 1991 và các lần bổ sung định kỳ); John E. Coligan, ed., (1993) Current Protocols In Immunology New York: John Wiley & Sons.

Khía cạnh khác đề xuất việc phát hiện sự có mặt của phân tử thử nghiệm mà cạnh tranh để liên kết với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4 với protein liên kết kháng nguyên nêu trong bản mô tả này. Ví dụ về một thử nghiệm như vậy có thể bao gồm việc phát hiện lượng protein liên kết kháng nguyên tự do trong dung dịch chứa lượng của một hoặc nhiều trong số (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4 trong điều kiện có mặt hoặc không có mặt của phân tử thử nghiệm. Sự tăng lượng protein liên kết kháng nguyên tự do (tức là protein liên kết kháng nguyên không liên kết với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4) thể hiện rằng phân tử thử nghiệm có khả năng cạnh tranh để liên kết với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4 với protein liên

kết kháng nguyên. Theo một phương án, protein liên kết kháng nguyên được đánh dấu bằng nhóm đánh dấu. Theo cách khác, phân tử thử nghiệm được đánh dấu và lượng phân tử thử nghiệm tự do được theo dõi trong điều kiện có mặt và không có mặt của protein liên kết kháng nguyên.

Phương pháp điều trị: chế phẩm dược và đường sử dụng

Sáng chế mô tả các phương pháp sử dụng protein liên kết kháng nguyên này. Trong một số phương pháp, protein liên kết kháng nguyên được cung cấp cho bệnh nhân. Protein liên kết kháng nguyên này gây ra sự truyền tín hiệu giống FGF21.

Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm chứa lượng có tác dụng trị liệu của một hoặc nhiều protein liên kết kháng nguyên và chất pha loãng, chất mang, chất làm tan, chất nhũ hóa, chất bảo quản và/hoặc chất bổ trợ dược dụng. Ngoài ra, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh nhân bằng cách sử dụng dược phẩm này. Thuật ngữ "bệnh nhân" bao gồm bệnh nhân là người.

Các nguyên liệu bào chế có thể chấp nhận được là không độc đối với người nhận với liều lượng và nồng độ được sử dụng. Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa lượng có tác dụng trị liệu của protein liên kết kháng nguyên của người mà liên kết đặc hiệu với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4.

Theo một số phương án nhất định, các nguyên liệu bào chế có thể chấp nhận được tốt hơn là không độc đối với người nhận với liều lượng và nồng độ được sử dụng. Theo một số phương án nhất định, dược phẩm có thể chứa các nguyên liệu bào chế để làm thay đổi, duy trì hoặc bảo quản, ví dụ, độ pH, nồng độ mol, độ nhớt, độ trong, màu, độ đẳng trương, mùi, độ vô trùng, độ ổn định, tốc độ phân ly hoặc giải phóng, hấp phụ hoặc thâm nhập của dược phẩm. Theo các phương án này, các nguyên liệu bào chế thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, axit amin (như glyxin, glutamin, asparagin, arginin hoặc lysin); chất kháng khuẩn; chất chống oxy hóa (như axit ascorbic, natri sulfit hoặc natri hydro-sulfit); chất đệm (như borat, bicacbonat, Tris-HCl, xitrat, phosphat hoặc các axit hữu cơ khác); chất tạo khối (như mannitol hoặc glyxin); chất tạo chelat (như axit etylendiamin tetraaxetic (EDTA)); chất tạo phức (như cafein, polyvinylpyrolidon, beta-xyclodextrin hoặc hydroxypropyl-beta-

xyclodextrin); chất độn; monosacarit; disacarit; và các hydrat cacbon khác (như glucoza, mannoza hoặc dextrin); protein (như albumin huyết thanh, gelatin hoặc globulin miễn dịch); chất tạo màu, tạo hương vị và pha loãng; chất nhũ hóa; polyme ưa nước (như polyvinylpyrolidon); polypeptit có phân tử lượng thấp; đối ion tạo muối (như natri); chất bảo quản (như benzalkoni clorua, axit benzoic, axit salicylic, thimerosal, rượu phenetylic, metylparaben, propylparaben, clohexidin, axit sorbic hoặc hydro peroxit); dung môi (như glyxerin, propylen glycol hoặc polyetylen glycol); rượu đường (như mannitol hoặc sorbitol); chất tạo huyền phù; chất hoạt động bề mặt hoặc chất thấm ướt (như Pluronics, PEG, sorbitan este, polysorbat như polysorbat 20, polysorbat, triton, trometamin, lexitin, cholesterol, tyloxapal); chất tăng cường sự ổn định (như sucroza hoặc sorbitol); chất tăng cường trương lực (như halogenua kim loại kiềm, tốt hơn là natri hoặc kali clorua, mannitol sorbitol); môi trường đưa thuốc vào cơ thể; chất pha loãng; tá dược và/hoặc chất bổ trợ dược dụng. Xem ấn phẩm Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, (A.R. Gennaro, ed.), 1990, Mack Publishing Company.

Theo một số phương án nhất định, dược phẩm tối ưu được xác định bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này tùy thuộc vào, ví dụ, đường sử dụng, cách thức đưa vào cơ thể được dự định và liều lượng mong muốn. Xem, ví dụ, ấn phẩm Remington's Pharmaceutical Sciences nêu trên. Theo một số phương án nhất định, dược phẩm này có thể gây ảnh hưởng đến trạng trái vật lý, độ ổn định, tốc độ giải phóng *in vivo* và tốc độ thanh thải *in vivo* của protein liên kết kháng nguyên nêu trong bản mô tả này. Theo một số phương án nhất định, môi trường dẫn thuốc hoặc chất mang chủ yếu trong dược phẩm có thể chứa nước hoặc không chứa nước về bản chất. Ví dụ, môi trường dẫn thuốc hoặc chất mang thích hợp có thể là nước pha tiêm, dung dịch muối sinh lý hoặc dịch não tủy nhân tạo, có thể được bổ sung các nguyên liệu khác thường thấy trong chế phẩm để sử dụng ngoài đường tiêu hóa. Nước muối được đệm trung tính hoặc nước muối được trộn với albumin huyết thanh là các môi trường dẫn thuốc tiêu biểu khác. Theo các phương án cụ thể, dược phẩm chứa chất đệm Tris có độ pH nằm trong khoảng từ 7,0 đến 8,5, hoặc chất đệm axetat có độ pH nằm trong khoảng từ 4,0 đến 5,5, và có thể còn chứa sorbitol hoặc chất thay thế thích hợp. Theo một số phương án nhất định, hợp phần chứa protein liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4;

hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4 có thể được tạo ra để bảo quản bằng cách trộn hợp phần được chọn có mức độ tinh khiết mong muốn với các chất bào chế tùy ý (Remington's Pharmaceutical Sciences nêu trên) ở dạng bánh đông khô hoặc dung dịch nước. Ngoài ra, theo một số phương án nhất định, protein liên kết kháng nguyên mà liên kết với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4 có thể được bào chế dưới dạng chất đông khô bằng cách sử dụng các tá dược thích hợp như sucroza.

Dược phẩm có thể được chọn để đưa vào cơ thể theo cách ngoài đường tiêu hóa. Theo cách khác, dược phẩm có thể được chọn để xông hít hoặc để đưa vào cơ thể qua đường tiêu hóa, như qua đường miệng. Việc bào chế các dược phẩm này thuộc kỹ năng trong tình trạng kỹ thuật.

Các thành phần bào chế tốt hơn là có mặt với nồng độ có thể chấp nhận được đối với vị trí sử dụng. Theo một số phương án nhất định, chất đệm được sử dụng để duy trì dược phẩm ở độ pH sinh lý hoặc ở độ pH thấp hơn đôi chút, thường độ pH nằm trong khoảng từ 5 đến 8.

Khi dự định sử dụng ngoài đường tiêu hóa, hợp phần trị liệu có thể được tạo ra ở dạng dung dịch nước có thể chấp nhận ngoài đường tiêu hóa, không chứa pyrogen, chứa protein liên kết kháng nguyên mong muốn trong môi trường dẫn thuốc dược dụng. Môi trường dẫn thuốc đặc biệt thích hợp để tiêm ngoài đường tiêu hóa là nước cất vô trùng trong đó protein liên kết kháng nguyên được bào chế ở dạng dung dịch đẳng trương vô trùng, được bảo quản đúng cách. Theo một số phương án nhất định, chế phẩm có thể bao gồm dạng bào chế chứa phân tử mong muốn với chất, như vi cầu tiêm được, hạt có thể phân giải sinh học, hợp chất polyme (như axit polylactic hoặc axit polyglycolic), hạt hoặc liposom, mà có thể tạo ra sự giải phóng có kiểm soát hoặc duy trì liên tục của sản phẩm mà có thể được đưa vào cơ thể qua chế phẩm tiêm dạng kho chứa (depot injection). Theo một số phương án nhất định, axit hyaluronic cũng có thể được sử dụng, mà có thể có tác dụng đẩy mạnh khoảng thời gian duy trì liên tục trong hệ tuần hoàn. Theo một số phương án nhất định, thiết bị đưa thuốc vào cơ thể có thể cấy ghép được có thể được sử dụng để đưa protein liên kết kháng nguyên mong muốn vào.

Một số dược phẩm nhất định được bào chế để xông hít. Theo một số phương án, protein liên kết kháng nguyên mà liên kết với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4 được bào chế dưới dạng bột khô có thể xông hít được. Theo các phương án cụ thể, dung dịch xông hít chứa protein liên kết kháng nguyên cũng có thể được bào chế với chất đẩy để đưa sol khí vào cơ thể. Theo một số phương án nhất định, dung dịch có thể được phun sương. Theo đó, các phương pháp bào chế và việc sử dụng qua đường phổi được mô tả thêm trong đơn sáng chế quốc tế số PCT/US94/001875, và mô tả việc đưa các protein được biến đổi hóa học vào cơ thể qua đường phổi. Một số chế phẩm có thể được sử dụng qua đường miệng. Protein liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4 mà được sử dụng theo cách này có thể được bào chế cùng với hoặc không cùng với chất mang thường được sử dụng trong việc phối trộn các thuốc dạng liều rắn như viên nén và viên nang. Theo một số phương án nhất định, viên nang có thể được thiết kế để giải phóng phần hoạt tính của chế phẩm tại vị trí trong đường dạ dày-ruột khi tăng tối đa sinh khả dụng và giảm thiểu sự phân giải trước khi đi vào hệ tuần hoàn toàn thân. Các chất bổ sung có thể được bao gồm để tạo điều kiện thuận lợi cho việc hấp thụ protein liên kết kháng nguyên. Chất pha loãng, chất tạo hương vị, sáp có điểm nóng chảy thấp, dầu thực vật, chất làm trơn, chất tạo huyền phù, chất gây rã viên nén và chất kết dính cũng có thể được sử dụng.

Một số dược phẩm chứa lượng có tác dụng của một hoặc nhiều protein liên kết kháng nguyên của người mà liên kết đặc hiệu với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4 trong hỗn hợp với các tá dược không độc thích hợp để sản xuất viên nén. Bằng cách hòa tan viên nén trong nước vô trùng hoặc môi trường dẫn thuốc thích hợp khác, có thể tạo ra dung dịch ở dạng liều đơn vị. Các tá dược thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất pha loãng trơ, như canxi cacbonat, natri cacbonat hoặc bicacbonat, lactoza hoặc canxi phosphat; hoặc chất kết dính, như tinh bột, gelatin hoặc acacia; hoặc chất làm trơn như magie stearat, axit stearic hoặc đá talc.

Các dược phẩm bổ sung được biết rõ bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này, bao gồm các chế phẩm chứa protein liên kết kháng nguyên mà liên

kết đặc hiệu với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4 trong chế phẩm đưa vào cơ thể dạng duy trì liên tục hoặc có kiểm soát. Các kỹ thuật bào chế các phương tiện đưa vào cơ thể dạng duy trì liên tục hoặc có kiểm soát khác, như chất mang liposom, vi hạt có thể phân giải sinh học hoặc hạt xốp và chế phẩm tiêm dạng kho chứa, cũng là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này. Xem, ví dụ, đơn sáng chế quốc tế số PCT/US93/00829, mô tả sự giải phóng có kiểm soát của các vi hạt polyme xốp để đưa dược phẩm vào cơ thể. Các chế phẩm giải phóng duy trì liên tục có thể bao gồm nền polyme bán thấm ở dạng vật phẩm được tạo hình, ví dụ, màng hoặc vi nang. Nền giải phóng duy trì liên tục có thể bao gồm polyeste, hydrogel, polylactit (như được bộc lộ trong patent Mỹ số 3,773,919 và công bố đơn châu Âu số EP 058481), copolyme của axit L-glutamic và gamma etyl-L-glutamat (Sidman et al., 1983, Biopolymers 2:547-556), poly (2-hydroxyetyl-inetacrylat) (Langer et al., 1981, J. Biomed. Mater. Res. 15:167-277 và Langer, 1982, Chem. Tech. 12:98-105), etylen vinyl axetat (Langer et al., 1981, supra) hoặc axit poly-D(-)-3-hydroxybutyric (công bố đơn châu Âu số EP 133,988). Dược phẩm giải phóng duy trì liên tục cũng có thể bao gồm liposom mà có thể được tạo ra bằng phương pháp bất kỳ trong số một số phương pháp đã biết trong tình trạng kỹ thuật. Xem, ví dụ, ấn phẩm Eppstein et al., 1985, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 82:3688-3692; công bố đơn châu Âu số EP 036,676; EP 088,046 và EP 143,949.

Dược phẩm dùng để sử dụng *in vivo* thường được tạo ra dưới dạng chế phẩm vô trùng. Việc khử trùng có thể được thực hiện bằng cách lọc qua màng lọc vô trùng. Khi dược phẩm được làm đông khô, việc khử trùng bằng cách sử dụng phương pháp này có thể được tiến hành trước hoặc sau khi làm đông khô hoặc hoàn nguyên. Dược phẩm để sử dụng ngoài đường tiêu hóa có thể được bảo quản ở dạng đông khô hoặc trong dung dịch. Dược phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa thường được cho vào vật chứa có cửa nạp vô trùng, ví dụ, lọ nhỏ hoặc túi dung dịch dùng trong tĩnh mạch có nút chặn có thể chọc thủng bằng kim tiêm dưới da.

Theo một số phương án nhất định, tế bào biểu hiện protein liên kết kháng nguyên tái tổ hợp nêu trong bản mô tả này được bao nang để đưa vào cơ thể (xem ấn phẩm Invest. Ophthalmol Vis Sci (2002) 43:3292-3298 và Proc. Natl. Acad. Sciences USA (2006) 103:3896-3901).

Trong một số chế phẩm nhất định, protein liên kết kháng nguyên có nồng độ là ít nhất 10 mg/mL, 20 mg/mL, 30 mg/mL, 40 mg/mL, 50 mg/mL, 60 mg/mL, 70 mg/mL, 80 mg/mL, 90 mg/mL, 100 mg/mL hoặc 150 mg/mL. Một số chế phẩm chứa chất đệm, sucroza và polysorbat. Ví dụ về chế phẩm là chế phẩm chứa protein liên kết kháng nguyên với lượng nằm trong khoảng từ 50 đến 100 mg/mL, natri axetat với nồng độ nằm trong khoảng từ 5 đến 20 mM, sucroza với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 10% khối lượng/thể tích, và polysorbat với lượng nằm trong khoảng từ 0,002 đến 0,008% khối lượng/thể tích. Một số chế phẩm nhất định, ví dụ, chứa protein liên kết kháng nguyên với lượng nằm trong khoảng từ 65 đến 75 mg/mL trong chất đệm natri axetat với nồng độ nằm trong khoảng từ 9 đến 11 mM, sucroza với lượng nằm trong khoảng từ 8 đến 10% khối lượng/thể tích, và polysorbat với lượng nằm trong khoảng từ 0,005 đến 0,006% khối lượng/thể tích. Độ pH của một số chế phẩm nhất định này nằm trong khoảng từ 4,5 đến 6. Các chế phẩm khác có độ pH nằm trong khoảng từ 5,0 đến 5,5 (ví dụ, độ pH là 5,0, 5,2 hoặc 5,4).

Sau khi dược phẩm được bào chế, nó có thể được bảo quản trong các lọ nhỏ vô trùng dưới dạng dung dịch, huyền phù, gel, nhũ tương, chất rắn, tinh thể, hoặc dưới dạng bột đông khô hoặc đã được loại nước. Chế phẩm này có thể được bảo quản ở dạng sẵn sàng để sử dụng hoặc ở dạng (ví dụ, đông khô) được hoàn nguyên trước khi sử dụng. Bộ kit để tạo ra đơn vị sử dụng đơn liều cũng được đề xuất. Một số bộ kit nhất định bao gồm vật chứa thứ nhất có protein đã được làm khô và vật chứa thứ hai có chế phẩm dạng nước. Theo một số phương án nhất định, bộ kit bao gồm các bơm tiêm đã được nạp sẵn có một ngăn và nhiều ngăn (ví dụ, bơm tiêm chứa chất lỏng và bơm tiêm chứa chất đông khô) được đề xuất. Lượng có tác dụng trị liệu của dược phẩm chứa protein liên kết kháng nguyên được sử dụng phụ thuộc, ví dụ, vào mục đích và ngữ cảnh trị liệu. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này hiểu rõ rằng mức liều lượng thích hợp cho việc điều trị thay đổi phụ thuộc một phần vào phân tử được đưa vào cơ thể, chỉ định mà protein liên kết kháng nguyên được sử dụng cho nó, đường sử dụng, và kích thước (thể trọng, bề mặt cơ thể hoặc kích thước cơ quan) và/hoặc tình trạng (độ tuổi và sức khỏe chung) của bệnh nhân. Theo một số phương án nhất định, bác sĩ lâm sàng có thể chuẩn độ liều lượng và thay đổi đường sử dụng để đạt được tác dụng trị liệu tối ưu.

Liều lượng điển hình có thể nằm trong khoảng từ khoảng 1 µg/kg đến khoảng

30 mg/kg hoặc cao hơn, tùy thuộc vào các yếu tố nêu trên. Theo các phương án cụ thể, liều lượng có thể nằm trong khoảng từ 10 µg/kg đến khoảng 30 mg/kg, tùy ý nằm trong khoảng từ 0,1 mg/kg đến khoảng 30 mg/kg, theo cách khác nằm trong khoảng từ 0,3 mg/kg đến khoảng 20 mg/kg. Trong một số ứng dụng, liều lượng nằm trong khoảng từ 0,5 mg/kg đến 20 mg/kg. Trong một số trường hợp, protein liên kết kháng nguyên được dùng với liều là 0,3 mg/kg, 0,5 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg hoặc 20 mg/kg. Lịch dùng liều trong một số phác đồ điều trị là với liều là 0,3 mg/kg qW, 0,5 mg/kg qW, 1 mg/kg qW, 3 mg/kg qW, 10 mg/kg qW hoặc 20 mg/kg qW.

Tần suất dùng liều phụ thuộc vào các thông số dược động học của protein liên kết kháng nguyên cụ thể trong chế phẩm được sử dụng. Thông thường, bác sĩ lâm sàng sử dụng dược phẩm cho đến khi đạt tới liều lượng mà thu được tác dụng mong muốn. Do đó, dược phẩm có thể được sử dụng dưới dạng một liều đơn, hoặc dưới dạng hai hoặc nhiều liều (mà có thể, nhưng không cần phải, chứa cùng một lượng phân tử mong muốn) trong thời gian sử dụng, hoặc dưới dạng truyền liên tục qua thiết bị cấy ghép hoặc ống thông. Liều lượng thích hợp có thể được xác định thông qua việc sử dụng dữ liệu về đáp ứng liều thích hợp. Theo một số phương án nhất định, protein liên kết kháng nguyên có thể được sử dụng cho bệnh nhân trong khoảng thời gian kéo dài. Việc sử dụng lâu dài protein liên kết kháng nguyên làm giảm thiểu đáp ứng dị ứng hoặc miễn dịch bất lợi liên quan phổ biến đến protein liên kết kháng nguyên mà không phải là kháng thể của người hoàn toàn, ví dụ kháng thể được nuôi dựa vào kháng nguyên của người ở động vật không phải là người, ví dụ, kháng thể không phải của người hoàn toàn hoặc kháng thể không phải của người được tạo ra ở loài không phải là người.

Đường sử dụng dược phẩm là theo các phương pháp đã biết, ví dụ qua đường miệng, thông qua việc tiêm trong tĩnh mạch, trong màng bụng, trong não (trong nhu mô), trong não thất, trong cơ, trong mắt, trong động mạch, trong cửa hoặc trong thương tổn; bằng hệ giải phóng duy trì liên tục hoặc bằng thiết bị cấy ghép. Theo một số phương án nhất định, dược phẩm có thể được sử dụng bằng cách tiêm liều thuốc lớn (bolus) hoặc liên tục bằng cách truyền, hoặc bằng thiết bị cấy ghép.

Dược phẩm cũng có thể được sử dụng tại chỗ thông qua việc cấy ghép màng, bọt xốp hoặc vật liệu thích hợp khác mà phân tử mong muốn được hấp thụ hoặc bao nang trên đó. Theo một số phương án nhất định, khi thiết bị cấy ghép được sử dụng,

thiết bị này có thể được cấy ghép vào trong mô hoặc cơ quan thích hợp bất kỳ, và việc đưa phân tử mong muốn vào cơ thể có thể là thông qua việc khuếch tán, liều thuốc lớn giải phóng theo thời gian hoặc sử dụng liên tục.

Cũng có thể mong muốn sử dụng dược phẩm chứa protein liên kết kháng nguyên *ex vivo*. Trong các trường hợp này, tế bào, mô hoặc cơ quan được lấy ra khỏi bệnh nhân được cho tiếp xúc với dược phẩm chứa protein liên kết kháng nguyên, sau đó, tế bào, mô và/hoặc cơ quan này được cấy ghép trở lại vào bệnh nhân.

Cụ thể là, protein liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu với (i) β-Klotho; (ii) FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4; hoặc (iii) phức hợp chứa β-Klotho và một trong số FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c và FGFR4 có thể được đưa vào cơ thể bằng cách cấy ghép một số tế bào nhất định đã được thiết kế về mặt di truyền, bằng cách sử dụng các phương pháp nêu trong bản mô tả này, để biểu hiện và tiết polypeptit. Theo một số phương án nhất định, tế bào này có thể là tế bào động vật hoặc tế bào người, và có thể là ghép cùng nguồn, ghép khác nguồn hoặc ghép khác loại. Theo một số phương án nhất định, tế bào có thể được làm bất tử. Theo các phương án khác, để làm giảm cơ hội đáp ứng miễn dịch, tế bào có thể được bao nang để tránh sự thâm nhiễm của các mô xung quanh. Theo các phương án khác, vật liệu bao nang thường là màng hoặc vỏ bọc polyme bán thấm và tương thích sinh học cho phép giải phóng (các) sản phẩm protein nhưng ngăn ngừa sự phá hủy tế bào bởi hệ miễn dịch của bệnh nhân hoặc bởi các yếu tố gây hại khác từ các mô xung quanh.

Liệu pháp trị liệu kết hợp

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh đái tháo đường cho đối tượng bằng protein liên kết kháng nguyên có hoạt tính trị liệu theo sáng chế, như kháng thể của người hoàn toàn có hoạt tính trị liệu nêu trong bản mô tả này, cùng với một hoặc nhiều thuốc điều trị khác. Theo một phương án, liệu pháp trị liệu kết hợp này đạt được tác dụng cộng hợp hoặc tác dụng hiệp đồng. Protein liên kết kháng nguyên có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều thuốc điều trị bệnh đái tháo đường typ 2 hoặc bệnh béo phì hiện có sẵn. Các thuốc điều trị bệnh đái tháo đường này bao gồm biguanit (metaformin) và sulfonylure (như glyburit, glipizit). Các thuốc điều trị bổ sung nhắm đến việc duy trì tính nội cân bằng glucoza bao gồm chất chủ vận PPAR gamma (pioglitazon, rosiglitazon); glinit (meglitinit, repaglinit và nateglinit);

chất ức chế DPP-4 (Januvia® và Onglyza®) và chất ức chế alpha glucosidaza (acarboza, vogliboza).

Các thuốc điều trị kết hợp bổ sung đối với bệnh đái tháo đường bao gồm thuốc điều trị có thể tiêm được như thể bắt chước incretin và insulin (Byetta®, Exenatide®), thể tương tự GLP-1 (peptit giống glucagon) khác như liraglutit, chất chủ vận GLP-1R khác và Symlin® (pramlintit).

Các thuốc điều trị kết hợp bổ sung nhắm đến việc giảm cân bao gồm Meridia® và Xenical®.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ nêu dưới đây, bao gồm các thí nghiệm được tiến hành và các kết quả thu được, được đưa ra chỉ nhằm mục đích minh họa và không nhằm làm giới hạn sáng chế.

Ví dụ 1

Tạo tế bào biểu hiện quá mức FGFR1c để sử dụng làm kháng nguyên

Các trình tự axit nucleic mã hóa cho polypeptit FGFR1c có chiều dài đầy đủ của người (SEQ ID NO: 4; các Fig.1A-1B) và trình tự riêng biệt mã hóa cho polypeptit β-Klotho có chiều dài đầy đủ của người (SEQ ID NO: 7; các Fig.2A-2C) được tách dòng phụ (subcloned) vào trong các vectơ biểu hiện của tế bào động vật có vú thích hợp (ví dụ, pcDNA3.1 Zeo, pcDNA3.1 Hyg (Invitrogen, Carlsbad, CA) hoặc pDSRα20. Vectơ pDSRα20 chứa vùng tăng cường/vùng khởi đầu sớm SV40 để biểu hiện gen đang quan tâm và kết cấu biểu hiện DHFR của chuột nhắt để chọn lọc trong tế bào chủ CHO DHFR (-) như AM1 CHO (thể phái sinh của DG44, CHO DHFR (-)).

Các tế bào AM-1 CHO được cấy với mật độ 1,5 x 10^6 tế bào trong mỗi đĩa loại 100 mm. Sau 24 giờ, các tế bào được đồng chuyển nhiễm với ADN đã được làm thẳng của pDSRα20/huFGFR1c và pDSRα20/huβ-Klotho với FuGene6 (Roche Applied Science). Các tế bào đã được chuyển nhiễm được đưa vào trypsin 2 ngày sau khi chuyển nhiễm và được cấy vào trong môi trường sinh trưởng chọn lọc CHO DHFR chứa 10% FBS đã được thẩm tách và không bổ sung hypoxanthin/thymidin. Sau 2 tuần, các khuẩn lạc đã được chuyển nhiễm tạo thành được đưa vào trypsin và được thu gom.

Các tế bào HEK293T được chuyển nhiễm với huFGFR1c và huβ-Klotho có chiều dài đầy đủ trong vectơ dựa trên cơ sở dãy pcDNA3.1 hoặc pTT14 (vectơ biểu hiện được phát triển bởi Durocher, NRCC, với vùng khởi đầu CMV và EBV ori, tương tự với pTT5 và yếu tố đánh dấu chọn lọc puromyxin) và được chọn lọc bằng các thuốc tương ứng theo quy trình tương tự như đối với việc chọn lọc và chuyển nhiễm CHO.

Tập hợp tế bào AM1 CHO hoặc 293T đã được chuyển nhiễm FGF21R (tức là FGFR1c và β-Klotho) được phân loại lặp lại bằng cách sử dụng FGF21 được đánh dấu bằng Alexa 647. FGF21 được đánh dấu bằng Alexa 647-NHS theo phương pháp được khuyến nghị bởi nhà sản xuất (Molecular Probes, Inc. Cat A 2006) để làm chất nhuộm bề mặt tế bào. FGF21 đã được đánh dấu bằng Alexa 647 thể hiện sự nhuộm đặc hiệu của các tế bào biểu hiện thụ thể FGF21R và không phải là các tế bào mẹ không được chuyển nhiễm (Fig.3). Các tế bào biểu hiện mức cao được thu gom tại thời điểm cuối của lần phân loại cuối cùng, được mở rộng và được làm đông lạnh trong các lọ nhỏ. Các tế bào AM-1/huFGF21R được tạo ra để gây miễn dịch và các tế bào 293T/huFGF21R được sử dụng để chuẩn độ huyết thanh chuột nhắt bằng FACS sau khi gây miễn dịch và trong các lần sàng lọc liên kết đối với dịch nổi bề mặt chứa tế bào lai bằng FMAT (xem ví dụ 4).

Ví dụ 2

Tạo phức hợp FGFR1c/β-Klotho tan được để sử dụng làm kháng nguyên

Các cấu trúc thụ thể FGF21 tan được được tạo ra trong các vectơ biểu hiện pTT14 hoặc pcDNA3.1. Cấu trúc FGFR1c ECD-Fc (SEQ ID NO: 362, Fig.4) chứa miền ngoại bào đầu tận N của FGFR1c (các gốc axit amin #1-374; SEQ ID NO: 5) được dung hợp với Fc (SEQ ID NO: 384). Cấu trúc β-Klotho ECD-Fc (SEQ ID NO: 363, Fig.5) chứa miền ngoại bào đầu tận N của β-Klotho (các gốc axit amin #1-996; SEQ ID NO: 8) được dung hợp với Fc (SEQ ID NO: 384).

Các tế bào HEK293 (293F, Invitrogen) được chuyển nhiễm với huFGFR1c ECD-Fc/pTT5, huβ-Klotho ECD-Fc/pTT14-puro và dGFP/pcDNA3.1-Neo và được chọn lọc trong điều kiện có mặt của các thuốc tương ứng, sau đó là phân loại FACS lặp lại dựa trên sự biểu hiện dGFP. Các tế bào được cho sinh trưởng trong môi trường Eagle được biến đổi theo Dulbecco (DMEM) không chứa huyết thanh có bổ sung các axit amin không thiết yếu trong bình HyperFlask (Corning) trong 4 ngày và môi

trường đã điều hòa (CM) được thu hoạch để tinh chế.

293 CM được cô 6 lần và được cấp lên Protein A FF đã được làm cân bằng trong PBS. Protein này được rửa giải bằng chất đệm rửa giải Pierce Gentle Ag/Ab. Tập hợp Protein A được thẩm tách dựa vào Tris-HCl 20 mM, độ pH=7, NaCl 10 mM và được cấp lên SP HP ở độ pH=7,0. FGFR1c ECD-Fc có mặt trong dòng chảy ra (FT) và dị dime được rửa giải bằng gradien tuyến tính của NaCl 0-0,4 M, Tris-HCl 20 mM, độ pH=7,0. Việc xác định trình tự axit amin đầu tận N chứng minh rằng FGF21R tan được đã được tinh chế là dị dime chứa tỷ lệ (1:1) của FGFR1c ECD-Fc và β-Klotho ECD-Fc. FGF21R-Fc tan được đã được tinh chế (Fig.6) được sử dụng làm kháng nguyên để gây miễn dịch.

Ví dụ 3

Tạo kháng thể đơn dòng

Việc gây miễn dịch được tiến hành bằng cách sử dụng một hoặc nhiều dạng thích hợp của kháng nguyên thụ thể FGF21, bao gồm: (1) thụ thể liên kết tế bào của các thể chuyển nhiễm CHO biểu hiện β-Klotho và FGFR1c có chiều dài đầy đủ của người tại bề mặt tế bào, thu được bằng cách chuyển nhiễm các tế bào CHO với cADN mã hóa cho polypeptit FGFR1c có chiều dài đầy đủ của người nêu trong SEQ ID NO: 4 (xem thêm các Fig.1A-B) và cADN mã hóa cho polypeptit β-Klotho của người nêu trong SEQ ID NO: 7 (xem thêm các Fig.2A-C); (2) chất chiết màng từ các tế bào biểu hiện phức hợp thụ thể FGF21R nêu trên; hoặc (3) thụ thể FGF21R tan được có thể thu được bằng cách biểu hiện đồng thời miền ngoại bào đầu tận N (ECD) của FGFR1c (SEQ ID NO: 5; xem thêm Fig.4) và miền ngoại bào đầu tận N (ECD) của β-Klotho (SEQ ID NO: 8; xem thêm Fig.5) hoặc (4) tổ hợp của chúng.

Lượng thích hợp của chất gây miễn dịch (tức là 10 µg FGF21R tan được/chuột nhắt hoặc 3-4 x 10^6 tế bào CHO đã được chuyển nhiễm ổn định/chuột nhắt hoặc 150 µg màng FGF21R đã được tinh chế/chuột nhắt được tạo ra từ các tế bào CHO biểu hiện ổn định FGF21R) được sử dụng để gây miễn dịch ban đầu ở XenoMouse™ theo các phương pháp được bộc lộ trong đơn sáng chế Mỹ số 08/759,620, nộp ngày 3 tháng 12 năm 1996 và đơn sáng chế quốc tế số WO 98/24893 và WO 00/76310. Sau khi gây miễn dịch ban đầu, các lần gây miễn dịch tăng cường sau đó bằng chất gây miễn dịch (5 µg FGF21R tan được/chuột nhắt hoặc 1,7 x 10^6 tế bào được chuyển nhiễm

FGF21R/chuột nhắt hoặc 75 µg màng FGF21R được tinh chế) được sử dụng theo lịch trình và trong khoảng thời gian cần thiết để gây ra hiệu giá kháng FGF21R thích hợp ở chuột nhắt. Hiệu giá được xác định bằng phương pháp thích hợp, ví dụ, bằng thử nghiệm miễn dịch enzym, phân loại tế bào được hoạt hóa bằng huỳnh quang (FACS), hoặc bằng các phương pháp khác (bao gồm tổ hợp của thử nghiệm miễn dịch enzym và FACS).

Các động vật thể hiện hiệu giá thích hợp được nhận diện, và lympho bào được thu nhận từ hạch lympho thoát ra và, nếu cần, được thu gom cho mỗi đoàn hệ. Các lympho bào được phân tách khỏi mô dạng lympho bằng cách nghiền trong môi trường thích hợp (ví dụ, môi trường Eagle được biến đổi theo Dulbecco; DMEM; có thể mua từ Invitrogen, Carlsbad, CA) để giải phóng tế bào ra khỏi mô này, và được tạo huyền phù trong DMEM. Các tế bào B được chọn lọc và/hoặc được mở rộng bằng cách sử dụng các phương pháp tiêu chuẩn, và được dung hợp với đối tác dung hợp thích hợp, ví dụ, tế bào u tủy dạng không tiết P3X63Ag8.653 (Bảo tàng giống chuẩn Hoa Kỳ CRL 1580; Kearney et al, J. Immunol. 123, 1979, 1548-1550), bằng cách sử dụng các kỹ thuật đã biết trong tình trạng kỹ thuật.

Trong một phương pháp dung hợp thích hợp, lympho bào được trộn với các tế bào đối tác dung hợp với tỷ lệ là 1:4. Hỗn hợp tế bào này được làm lắng kết nhẹ bằng cách ly tâm với tốc độ 400 x g trong 4 phút, dịch nổi bề mặt được gạn, và hỗn hợp tế bào này được trộn nhẹ (ví dụ, bằng cách sử dụng pipet loại 1mL). Việc dung hợp được gây ra với PEG/DMSO (polyetylen glycol/dimetyl sulfoxit; mua từ Sigma-Aldrich, St. Louis MO; 1 mL cho một triệu lympho bào). PEG/DMSO được bổ sung từ từ có lắc nhẹ trong một phút, theo sau là một phút trộn. IDMEM (DMEM không chứa glutamin; 2 mL cho một triệu tế bào B), sau đó được bổ sung trong 2 phút có lắc nhẹ, sau đó là IDMEM bổ sung (8 mL cho một triệu tế bào B) được bổ sung trong 3 phút.

Các tế bào đã được dung hợp được làm lắng kết (400 x g, 6 phút) và được tái tạo huyền phù trong 20 mL môi trường chọn lọc (ví dụ, DMEM chứa azaserin và hypoxanthin [HA] và các nguyên liệu bổ sung khác khi cần) cho một triệu tế bào B. Các tế bào được ủ trong 20-30 phút ở 37°C và sau đó được tái tạo huyền phù trong 200 mL môi trường chọn lọc và được nuôi cấy trong ba đến bốn ngày trong bình T175 trước khi đưa vào đĩa loại 96 lỗ.

Các tế bào được phân bố vào trong các đĩa loại 96 lỗ bằng cách sử dụng các kỹ thuật tiêu chuẩn để tối đa hóa khả năng nhân thành dòng (clonality) của các khuẩn lạc tạo thành. Sau vài ngày nuôi cấy, dịch nổi bề mặt được thu gom và được đưa vào các thử nghiệm sàng lọc như được nêu chi tiết trong các ví dụ dưới đây, bao gồm việc xác nhận sự liên kết với thụ thể FGF21 của người, tính đặc hiệu và/hoặc khả năng phản ứng chéo loài. Các tế bào dương tính tiếp tục được chọn lọc và được đưa vào các kỹ thuật tách dòng và tách dòng phụ tiêu chuẩn. Các dòng tách dòng được mở rộng *in vitro*, và kháng thể của người tiết ra được thu nhận để phân tích.

Theo cách này, chuột nhắt được gây miễn dịch bằng tế bào hoặc màng biểu hiện FGF21R có chiều dài đầy đủ, hoặc miền ngoại bào FGF21R tan được, với số lần gây miễn dịch là 11 đến 17 lần trong thời gian khoảng một đến ba tháng rưỡi. Một số dòng tế bào tiết kháng thể đặc hiệu FGF21R được thu nhận, và các kháng thể này tiếp tục được xác định đặc điểm. Trình tự của chúng được trình bày trong bản mô tả này và trong Danh mục trình tự, và kết quả của các thử nghiệm khác nhau có sử dụng các kháng thể này được đưa ra.

Ví dụ 4

Chọn lọc kháng thể liên kết bằng FMAT

Sau 14 ngày nuôi cấy, dịch nổi bề mặt chứa tế bào lai được sàng lọc về kháng thể đơn dòng đặc hiệu FGF21R bằng công nghệ thử nghiệm vi thể tích đo huỳnh quang (FMAT: Fluorometric Microvolume Assay Technology) bằng cách sàng lọc dựa vào dòng tế bào CHO AM1/huFGF21R hoặc tế bào HEK293 tái tổ hợp mà được chuyển nhiễm với FGF21R của người và đối sàng lọc dựa vào tế bào CHO hoặc HEK293 mẹ. Một cách ngắn gọn, các tế bào trong môi trường Freestyle (Invitrogen) được cấy vào trong các đĩa FMAT loại 384 với thể tích là 50 µL/lỗ với mật độ là 4000 tế bào/lỗ đối với thể chuyển nhiễm ổn định, và với mật độ là 16000 tế bào/lỗ đối với tế bào mẹ, và các tế bào này được ủ qua đêm ở 37°C. 10 µL dịch nổi bề mặt sau đó được bổ sung vào mỗi lỗ, và các đĩa được ủ trong khoảng một giờ ở 4°C, sau đó 10 µL kháng thể thứ cấp kháng IgG-Cy5 của người được bổ sung vào mỗi lỗ với nồng độ là 2,8 µg/mL (nồng độ cuối cùng là 400 ng/mL). Các đĩa sau đó được ủ trong một giờ ở 4°C, và huỳnh quang được đọc bằng cách sử dụng hệ phát hiện tế bào FMAT (Applied Biosystems).

Về tổng cộng, trên 3000 dịch nổi bề mặt chứa tế bào lai được nhận diện là liên kết với tế bào biểu hiện thụ thể FGF21 nhưng không liên kết với tế bào mẹ bằng phương pháp FMAT. Dịch nổi bề mặt này sau đó được thử nghiệm trong các thử nghiệm chức năng FGF21 như được mô tả dưới đây.

Ví dụ 5

Chọn lọc kháng thể gây ra sự truyền tín hiệu giống FGF21

Các thí nghiệm được thực hiện để nhận diện kháng thể có chức năng mà bắt chước hoạt tính FGF21 kiểu dại (ví dụ, khả năng gây ra sự truyền tín hiệu giống FGF21) bằng cách sử dụng thử nghiệm yếu tố chỉ thị FGF21 thích hợp. Thử nghiệm yếu tố chỉ thị FGF21 được mô tả đo sự hoạt hóa việc truyền tín hiệu FGFR qua kết quả đọc quá trình MAPK. β-Klotho là đồng thụ thể cho việc truyền tín hiệu FGF21, và mặc dù nó được tin là không có bất kỳ khả năng truyền tín hiệu vốn có nào do nó có miền tế bào chất rất ngắn, nhưng nó cần cho FGF21 để gây ra sự truyền tín hiệu thông qua FGFR.

Ví dụ 5.1

Thử nghiệm yếu tố chỉ thị ELK-luxiferaza

Thử nghiệm ELK-luxiferaza được thực hiện bằng cách sử dụng hệ tế bào CHO hoặc tế bào thận 293T tái tổ hợp của người. Một cách cụ thể, tế bào chủ được thiết kế để biểu hiện quá mức β-Klotho và cấu trúc chỉ thị luxiferaza. Cấu trúc chỉ thị chứa các trình tự mã hóa cho GAL4-ELK1 và 5xUAS-Luc, yếu tố chỉ thị luxiferaza được điều khiển bởi vùng khởi đầu chứa năm bản sao nối tiếp của vị trí liên kết Gal4. Việc hoạt hóa phức hợp thụ thể FGF21 trong các dòng tế bào chỉ thị tái tổ hợp này gây ra sự truyền tín hiệu nội bào, mà đến lượt nó gây ra sự phosphoryl hóa ERK và ELK. Hoạt tính luxiferaza được điều hòa bởi mức ELK được phosphoryl hóa, và được sử dụng để theo dõi và định lượng gián tiếp hoạt tính FGF21.

Trong một ví dụ, các tế bào CHO được chuyển nhiễm liên tục bằng cách sử dụng chất chuyển nhiễm Lipofectamine 2000 (Invitrogen) theo quy trình của nhà sản xuất với các cấu trúc thụ thể biểu hiện β-Klotho, FGFR1c và các plasmit chỉ thị: 5x Gal4-Luxiferaza (vùng khởi đầu TK tối thiểu với các vị trí liên kết 5xGal4 ở phía trên luxiferaza) và Gal4-ELK1. Gal4-ELK1 liên kết với các vị trí liên kết Gal4 và hoạt hóa

sự phiên mã khi nó được phosphoryl hóa bằng ERK. Việc phiên mã luxiferaza, và theo đó là hoạt tính enzym tương ứng trong ngữ cảnh này được điều hòa bởi mức ELK được phosphoryl hóa, và được sử dụng để theo dõi và định lượng gián tiếp hoạt tính FGF21.

Dòng 2E10 được chọn làm dòng tế bào chỉ thị FGF21 luxiferaza dựa vào cửa sổ thử nghiệm tối ưu là 10 đến 20 lần với FGF21 nguyên gốc thể hiện EC50 trong phạm vi giá trị nM một chữ số.

Để thử nghiệm, tế bào chỉ thị ELK-luxiferaza được đặt trong các đĩa thử nghiệm loại 96 lỗ, và bị bỏ đói huyết thanh qua đêm. FGF21 hoặc mẫu thử nghiệm được bổ sung trong 6 giờ ở 37 độ. Các đĩa sau đó được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và hoạt tính luxiferaza ở các dịch tan bào được đo bằng Bright-Glo (Promega).

Ví dụ 5.2

Thử nghiệm phosphoryl hóa ERK

Các dòng tế bào chủ thay thế, đặc biệt là L6 (dòng tế bào nguyên bào cơ của chuột Rattus) được phát triển và được áp dụng để nhận diện các kháng thể có hoạt tính truyền tín hiệu giống FGF21. Dòng tế bào L6 của chuột Rattus là dòng tế bào chủ mong muốn cho thử nghiệm hoạt tính vì nó được biết là biểu hiện mức tối thiểu của thụ thể FGF nội sinh. Các tế bào L6 không đáp ứng lại FGF21 thậm chí khi được chuyển nhiễm với vectơ biểu hiện β-Klotho và do đó tạo ra đường nền rõ hơn. (Kurosu et al., (2007) J. Biol. Chem. 282, 26687-26695).

Các tế bào L6 được duy trì trong môi trường Eagle được biến đổi theo Dulbecco có bổ sung 10% huyết thanh bào thai bò và penixilin/streptomyxin. Các tế bào này được chuyển nhiễm với plasmit biểu hiện β-Klotho và FGFR riêng lẻ bằng cách sử dụng chất chuyển nhiễm Lipofectamine 2000 (Invitrogen) theo quy trình của nhà sản xuất.

Việc phân tích sự truyền tín hiệu FGF ở các tế bào L6 được thực hiện như được mô tả trong ấn phẩm Kurosu et al., (2007) J. Biol. Chem. 282, 26687–26695. Các giống cấy tế bào được thu gom 10 phút sau khi xử lý FGF21 hoặc phân tử thử nghiệm và được làm đông lạnh tức thì trong nitơ lỏng, được làm đồng nhất trong chất đệm làm tan bào và được phân tích thẩm tách Western bằng cách sử dụng kháng thể kháng

phospho-p44/42 MAP kinaza (ERK1/2) và kháng thể kháng ERK (Cell Signaling). Phần trăm ERK được phosphoryl hóa so với tổng protein ERK được xác định theo cách này.

Ngoài ra, thử nghiệm tăng sinh dựa trên tế bào BaF3 của chuột nhắt phụ thuộc yếu tố được sử dụng thường xuyên cho thụ thể xytokin cũng có thể được phát triển và áp dụng.

Trong số các dịch nổi bề mặt chứa tế bào lai được thử nghiệm trong thử nghiệm yếu tố chỉ thị ELK-luxiferaza FGF21 của người dựa trên tế bào CHO (dòng 2E10), trên 30 dịch nổi được nhận diện là dương tính (> 5% hoạt tính của FGF21) khi so với FGF21 20 nM với vai trò là đối chứng dương. Sau đó, các kháng thể được tinh chế từ môi trường đã điều hòa của giống cấy tế bào lai của các thể dương tính này và được thử nghiệm lại trong thử nghiệm yếu tố chỉ thị ELK-luxiferaza dựa trên tế bào CHO. Fig.7 thể hiện các kháng thể đại diện trong thử nghiệm hiệu lực đáp ứng liều với EC50 được ước tính nhỏ hơn 1 µg/mL (hoặc 6,7 nM). Hoạt tính được xác nhận trong thử nghiệm phosphoryl hóa ERK1/2 dựa trên tế bào L6 (Fig.8) với EC50 nhỏ hơn 10 nM, phù hợp với thử nghiệm ELK-luxiferaza ở dòng tế bào CHO ổn định 2E10.

Ví dụ 6

Việc gây ra sự truyền tín hiệu giống FGF21 là đặc hiệu đối với phức hợp FGFR1c/β-Klotho

FGF21 được báo cáo là truyền tín hiệu thông qua nhiều phức hợp thụ thể bao gồm FGFR1c, 2c, 3c và 4 khi được bắt cặp với β-Klotho. Tính chọn lọc của kháng thể chủ vận FGF21 được thử nghiệm ở các tế bào nguyên bào cơ L6 của chuột Rattus được chuyển nhiễm với các vectơ biểu hiện FGFR và β-Klotho tương ứng. Các kết quả được thể hiện trên Fig.9 chứng minh rằng hoạt tính được điều tiết một cách chọn lọc và độc quyền thông qua FGFR1c và không thông qua FGFR2c, 3c hoặc 4 khi chúng được bắt cặp với β-Klotho vì không phát hiện thấy hoạt tính trên các thụ thể nêu sau cho tới nồng độ kháng thể chủ vận là 10 nM. Tính chọn lọc duy nhất này gợi ý rõ rằng hoạt động của các kháng thể này phụ thuộc vào β-Klotho mặc dù nó cũng phải bao gồm một cách cụ thể thành phần FGFR1c của phức hợp truyền tín hiệu.

Ví dụ 7

Hoạt tính ở tế bào tạo mỡ sơ cấp của người

FGF21 kích thích sự hấp thu glucoza và sự phân giải lipit ở tế bào tạo mỡ được nuôi cấy, và tế bào tạo mỡ được xem là có liên quan về mặt sinh lý hơn so với hệ tế bào chỉ thị tái tổ hợp.

Một nhóm kháng thể được chứng minh là thể hiện hoạt tính phosphoryl hóa ERK tương tự với FGF21 trong thử nghiệm tế bào tạo mỡ của người (Fig.10) với EC50 được ước tính nhỏ hơn 10 nM.

Ví dụ 8

Liên kết cạnh tranh và liên kết epitop

Để so sánh độ tương tự của các vị trí liên kết của các kháng thể trên thụ thể FGF21, một đợt thí nghiệm liên kết cạnh tranh được thực hiện và được đo bằng Biacore. Trong một ví dụ (và như được thể hiện trên Fig.11), hai kháng thể thụ thể FGF21 chủ vận đại diện (24H11 và 17D8) và một kháng thể liên kết thụ thể FGF21 không có chức năng (1A2.1) được giữ cố định trên bề mặt chip cảm biến. β-Klotho hoặc phức hợp FGFR1c/β-Klotho ECD-Fc tan được của người sau đó được bắt giữ trên bề mặt kháng thể đã được giữ cố định. Cuối cùng, một số trong số các kháng thể thụ thể FGF21 thử nghiệm được tiêm một cách riêng biệt trên β-Klotho hoặc thụ thể FGF21 tan được của người đã được bắt giữ. Nếu kháng thể được tiêm nhận biết vị trí liên kết khác biệt so với vị trí liên kết được nhận biết bởi kháng thể đã được giữ cố định, thì sẽ quan sát sự kiện liên kết thứ hai. Nếu các kháng thể nhận biết vị trí liên kết rất tương tự nhau, thì sẽ không quan sát thêm sự kiện liên kết nào.

Như được thể hiện trên Fig.11A, có hai vị trí liên kết khác biệt nhưng chồng lặp một phần cho kháng thể chủ vận được thử nghiệm. Một vị trí được bao phủ bởi 24H11, 21H2, 18B11.1 và 17C3 (nhóm A) và vị trí còn lại được bao phủ bởi 17D8, 12E4 và 18G1 (nhóm B). Hai kháng thể không có chức năng 2G10 và 1A2 liên kết với các vị trí khác nhau và khác biệt với hai vị trí được bao phủ bởi các kháng thể chủ vận trong nhóm A và nhóm B. Các kháng thể có chức năng khác liên kết với epitop nhóm A bao gồm 20D4, 22H5, 16H7, 40D2 và 46D11. Hai kháng thể có chức năng khác 26H11 và 37D3 được chứng minh bởi phương pháp này là liên kết với cùng một vị trí được bao phủ bởi các kháng thể nhóm B. Ngoài ra, vị trí liên kết thứ ba cho các kháng thể có chức năng được nhận diện đối với 39F11, 39F7 và 39G5 (nhóm C) mà có vẻ

khác biệt so với các vị trí liên kết nhóm A và B (Fig.11B).

Phân tích Biacore khác được tiến hành với FGF21 đã được biotinyl hóa được giữ cố định trên chip cảm ứng. 10 nM β-Klotho tan được sau đó được cho đi qua chip ở dạng đơn lẻ hoặc ở dạng được trộn với các kháng thể thử nghiệm riêng lẻ với nồng độ 100 nM. Fig.12 cho thấy rằng một số kháng thể chủ vận trong nhóm A (24H11, 18B11, 17C3) và kháng thể 12E4 (từ nhóm B) cạnh tranh đáng kể với FGF21 trong việc liên kết với β-Klotho tan được trong khi các kháng thể không có chức năng 2G10 và 1A2 và một số kháng thể có chức năng khác không thể hiện sự cạnh tranh liên kết với FGF21.

Fig.11C tổng kết các kết quả liên kết thu được.

Ví dụ 9

Nhận biết cấu trúc nguyên gốc và biến tính

Khả năng nhận biết các cấu trúc nguyên gốc và biến tính của protein liên kết kháng nguyên nêu trong bản mô tả này được nghiên cứu. Quy trình và các kết quả được thể hiện dưới đây.

Ví dụ 9.1

Kháng thể chủ vận thụ thể FGF21 không nhận biết cấu trúc biến tính, như được chứng minh bởi FACS

Dịch tan bào từ các tế bào CHO biểu hiện ổn định thụ thể FGF21 (FGFR1c và β-Klotho) hoặc tế bào CHO mẹ được pha loãng bằng chất đệm mẫu không chứa beta-mercaptoetanol (điều kiện không khử). 20 µL dịch tan bào được nạp lên mỗi làn trên các làn liền kề được ngăn cách bởi làn chứa yếu tố đánh dấu phân tử lượng trên gel SDS-PAGE 4-20%. Sau khi điện di, gel được thẩm tách trên giấy lọc nitroxenluloza loại 0,2 µ. Các chấm thẩm tách được xử lý bằng nước muối được đệm Tris/Triton-X (TBST) cộng với 5% sữa không béo (chất đệm phong bế) trong 30 phút. Các chấm thẩm tách sau đó được cắt dọc theo làn chứa yếu tố đánh dấu phân tử lượng. Các mảnh này sau đó được dò bằng kháng thể chủ vận thụ thể FGF21 (12C3, 26H11, 12E4, 21H2, 18B11 hoặc 20D4), và kháng thể kháng β-Klotho của chuột ở dê hoặc kháng thể kháng huFGFR1 ở chuột nhắt thương mại (R&D Diagnostics) trong TBST/5% sữa. Các chấm thẩm tách được ủ với các kháng thể này trong một giờ ở nhiệt độ trong

phòng, sau đó rửa ba lần bằng TBST + 1% sữa. Các chấm thẩm tách sau đó được dò bằng kháng thể thứ cấp kháng IgG-HRP của người hoặc kháng IgG-HRP của dê trong 20 phút. Các chấm thẩm tách được rửa ba lần trong 15 phút bằng TBST, sau đó xử lý bằng chất làm hiện Pierce Supersignal West Dura (1 phút) và cho tiếp xúc với màng tia X Kodak Biomax.

Các kháng thể kháng β-Klotho và kháng FGFR1 thương mại phát hiện được các protein thụ thể tương ứng trong SDS-PAGE mà thể hiện rằng chúng liên kết với các protein thụ thể biến tính. Ngược lại, không có kháng thể nào trong số các kháng thể chủ vận thụ thể FGF21 được thử nghiệm phát hiện được loại protein tương ứng, gợi ý rằng chúng liên kết với epitop có cấu dạng nguyên gốc, khác biệt với các kháng thể thương mại mà liên kết với các trình tự biến tính.

Ví dụ 9.2

Kháng thể chủ vận thụ thể FGF21 liên kết với cấu trúc thụ thể nguyên gốc, như được chứng minh bởi FACS

Thử nghiệm liên kết FACS được thực hiện với một số kháng thể FGFR1c và β-Klotho có trên thị trường và một số trong số các kháng thể chủ vận thụ thể FGF21 được đề xuất trong bản mô tả này. Các thí nghiệm được thực hiện như sau.

Các tế bào CHO biểu hiện ổn định thụ thể FGF21 được xử lý bằng kháng thể kháng huFGFR1 ở chuột nhắt R&D Systems, kháng thể kháng mu β-Klotho ở dê, hoặc kháng thể thụ thể FGF21 24H11, 17C3, 17D8, 18G1 hoặc 2G10 (1 µg cho $1x10^6$ tế bào trong 100 µL PBS/0,5% BSA). Các tế bào được ủ với các kháng thể này ở 4°C, sau đó rửa hai lần bằng PBS/BSA. Các tế bào sau đó được xử lý bằng kháng thể thứ cấp đã được đánh dấu FITC ở 4°C sau đó rửa hai lần. Các tế bào được tái tạo huyền phù trong 1 mL PBS/BSA và sự liên kết của kháng thể được phân tích bằng cách sử dụng thiết bị FACS Calibur.

Phù hợp với các kết quả thẩm tách Western, tất cả các kháng thể chủ vận thụ thể FGF21 được thử nghiệm đều liên kết tốt với thụ thể FGF21 bề mặt tế bào trong FACS trong khi các kháng thể kháng β-Klotho hoặc kháng FGFR1 thương mại thì không. Quan sát này tiếp tục xác nhận rằng kháng thể chủ vận thụ thể FGF21 nhận biết được cấu trúc nguyên gốc trong khi các kháng thể thương mại kháng các thành phần thụ thể thì không.

Ví dụ 10

Quét arginin

Như nêu trên, protein liên kết kháng nguyên mà liên kết với FGF21R của người, ví dụ FGFR1c, β-Klotho hoặc cả FGFR1c và β-Klotho, được tạo ra và được xác định đặc điểm. Để xác định các yếu tố quyết định trung hòa trên β-Klotho và/hoặc FGFR1c của người mà các protein liên kết kháng nguyên khác nhau này liên kết, nhiều protein FGFR1c và/hoặc β-Klotho đột biến có thể được tạo cấu trúc sao cho có các đột biến thế arginin tại các gốc axit amin chọn lọc của β-Klotho và/hoặc FGFR1c của người. Quét arginin là phương pháp đã được công nhận trong tình trạng kỹ thuật để đánh giá nơi các kháng thể, hoặc các protein khác, liên kết với protein khác, xem, ví dụ, ấn phẩm Nanevicz et al., (1995) J. Biol. Chem., 270:37, 21619-21625 và Zupnick et al., (2006) J. Biol. Chem., 281:29, 20464-20473. Thông thường, chuỗi bên arginin tích điện dương và tương đối lớn so với các axit amin khác, mà có thể phá vỡ sự liên kết của kháng thể với vùng của kháng nguyên nơi mà đột biến được đưa vào. Quét arginin là phương pháp xác định xem liệu một gốc có phải là một phần của yếu tố quyết định trung hòa và/hoặc epitop hay không.

Các axit amin khác nhau được phân bố khắp các miền ngoại bào của β-Klotho và/hoặc FGFR1c của người có thể được chọn để gây đột biến đối với arginin. Việc chọc lọc có thể là hướng tới các axit amin phân cực hoặc tích điện để tối đa hóa khả năng của gốc trên bề mặt và làm giảm khả năng đột biến tạo ra protein gấp nếp sai. Bằng cách sử dụng các kỹ thuật tiêu chuẩn đã biết trong tình trạng kỹ thuật, các oligonucleotit đối nghĩa và có nghĩa chứa các gốc đột biến có thể được thiết kế dựa vào các tiêu chí được cung cấp bởi bộ kit quy trình Stratagene Quickchange® II (Stratagene/Agilent, Santa Clara, CA). Việc gây đột biến các trình tự β-Klotho và/hoặc FGFR1c kiểu dại (WT) có thể được thực hiện bằng cách sử dụng bộ kit Quickchange® II (Stratagene). Các cấu trúc khảm có thể được thiết kế để mã hóa thẻ gắn FLAG-histidin (sáu histidin (SEQ ID NO: 382)) trên đầu tận carboxy của miền ngoại bào để tạo điều kiện thuận lợi cho việc tinh chế thông qua thẻ gắn poly-His.

Việc phân tích đa hợp sử dụng trạm làm việc Bio-Plex Workstation và phần mềm (BioRad, Hercules, CA) có thể được thực hiện để xác định các yếu tố quyết định trung hòa trên β-Klotho và/hoặc FGFR1c của người bằng cách phân tích các mAb β-

Klotho và/hoặc FGFR1c của người tiêu biểu mà liên kết khác biệt với các thể đột biến arginin so với các protein β-Klotho và/hoặc FGFR1c kiểu dại. Số mã hạt bất kỳ của các hạt được phủ pentaHis ("penta-His" được thể hiện dưới dạng SEQ ID NO: 383) (Qiagen, Valencia, CA; xem www1.qiagen.com) có thể được sử dụng để bắt giữ protein đã được gắn thẻ histidin. Các mã hạt có thể cho phép sự đa hợp của các thể đột biến arginin của FGFR1c và/hoặc β-Klotho và β-Klotho và/hoặc FGFR1c kiểu dại của người.

Để tạo ra các hạt này, 100 uL dịch nổi bề mặt chứa FGFR1c và/hoặc β-Klotho kiểu dại và dịch nổi bề mặt chứa thể đột biến arginin của FGFR1c và/hoặc β-Klotho từ giống cấy biểu hiện tạm thời được cho liên kết với các hạt được phủ penta-His ("penta-His" được thể hiện dưới dạng SEQ ID NO: 383) qua đêm ở 4°C hoặc 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng trong điều kiện lắc mạnh. Các hạt này sau đó được rửa theo quy trình của nhà sản xuất và tập hợp hạt được thu gom và được chia thành lượng nhỏ vào trong 2 hoặc 3 cột của đĩa lọc loại 96 lỗ (Millipore, Bellerica, MA, sản phẩm #MSBVN1250) để có các điểm thử nghiệm lặp lại hai lần hoặc ba lần, một cách tương ứng. 100 µL kháng thể kháng FGFR1c và/hoặc kháng β-Klotho trong dịch pha loãng 4 lần được bổ sung vào các lỗ, được ủ trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng và được rửa. 100 µL dịch pha loãng 1:100 của kháng thể kháng IgG Fc của người liên hợp với PE (Jackson Labs., Bar Harbor, ME, sản phẩm #109-116-170) được bổ sung vào mỗi lỗ, được ủ trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng và được rửa. Các hạt được tái tạo huyền phù trong 1% BSA, được lắc trong 3 phút, và được đọc trên trạm làm việc Bio-Plex. Kháng thể liên kết với protein đột biến arginin của FGFR1c và/hoặc β-Klotho được so sánh với kháng thể liên kết với β-Klotho và/hoặc FGFR1c kiểu dại của người từ cùng một nguồn thu gom. Việc chuẩn độ kháng thể trên khoảng thang 5 log có thể được thực hiện. Cường độ huỳnh quang trung bình (MFI: Median Fluorescence Intensity) của các protein đột biến arginin của FGFR1c và/hoặc β-Klotho có thể được dựng đồ thị dưới dạng phần trăm tín hiệu β-Klotho và/hoặc FGFR1c kiểu dại của người cực đại. Các thể đột biến mà tín hiệu từ tất cả các kháng thể đối với chúng đều nằm dưới giá trị ngưỡng, ví dụ, 30% β-Klotho và/hoặc FGFR1c kiểu dại, có thể được cho là nồng độ protein quá thấp trên hạt do sự biểu hiện kém trong giống cấy tạm thời hoặc có thể là bị gấp nếp sai và có thể được loại trừ ra khỏi phân tích. Các đột biến (tức là đột biến thế arginin) mà làm tăng EC50 cho mAb FGFR1c và/hoặc β-Klotho theo giá trị

ngưỡng, ví dụ, 3 lần hoặc lớn hơn (như được tính bởi, ví dụ, GraphPad Prism®) có thể được xem là tác động tiêu cực đến sự liên kết của mAb FGFR1c và/hoặc β-Klotho. Thông qua các phương pháp này, các yếu tố quyết định trung hòa và epitop đối với các kháng thể FGFR1c và/hoặc β-Klotho khác nhau được làm sáng tỏ.

Ví dụ 11

Tạo cấu trúc thụ thể khảm

Trong phương pháp khác để xác định các yếu tố quyết định hoạt hóa trên β-Klotho và/hoặc FGFR1c của người mà các protein liên kết kháng nguyên khác nhau này liên kết, các protein FGFR1c và/hoặc β-Klotho khảm đặc hiệu giữa loài người và chuột nhắt có thể được tạo cấu trúc, được biểu hiện trong các tế bào 293 hoặc CHO ổn định hoặc tạm thời như được mô tả ở trên và được thử nghiệm. Ví dụ, thụ thể FGF21 khảm có thể được tạo cấu trúc sao cho chứa FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4 nguyên gốc của người, trong một ví dụ, FGFR1c được bắt cặp với β-Klotho khảm của người/chuột nhắt trong đó các vùng hoặc các trình tự được chọn trên β-Klotho của người được thay thế hệ thống bởi các gốc đặc hiệu tương ứng của chuột nhắt (xem, ví dụ, Fig.2A-2C). Tương tự, β-Klotho nguyên gốc của người được bắt cặp với FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c hoặc FGFR4 khảm của người/chuột nhắt, trong một ví dụ, FGFR1c trong đó các vùng hoặc các trình tự được chọn trên FGFR1c của người được thay thế hệ thống bởi các gốc đặc hiệu tương ứng của chuột nhắt (xem, ví dụ, sự sắp hàng trong các Fig.1A-1B). Các trình tự quan trọng tham gia vào sự liên kết và/hoặc hoạt tính của protein liên kết kháng nguyên có thể thu nhận được thông qua thử nghiệm liên kết hoặc thử nghiệm đo hoạt tính được mô tả trong các ví dụ 4, 5, 6 và 7 nêu trên dựa vào các thụ thể FGF21 khảm.

Ví dụ 11.1

Tạo cấu trúc khảm đặc hiệu

Thể khảm β-Klotho của người-chuột nhắt được tạo cấu trúc bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trong ví dụ 14. Giản đồ của các thể khảm đã được cấu trúc được trình bày trên Fig.29; một cách tóm tắt, các thể khảm được tạo ra chứa (từ đầu tận N đến C) phần dung hợp của trình tự β-Klotho của người được dung hợp với trình tự β-Klotho của chuột được dung hợp với trình tự β-Klotho của người. B-Klotho của người (SEQ ID NO: 8) được sử dụng làm khung mà các vùng của β-Klotho của chuột

(trình tự có chiều dài đầy đủ được thể hiện trong SEQ ID NO: 468) được cài xen vào đó. Các vùng của β-Klotho của chuột mà được cài xen là như sau:

Các gốc 82P-520P của chuột

PKNFSWGVGTGAFQVEGSWKTDGRGPSIWDRYVYSHLRGVNGTDRSTDSYIF
LEKDLLALDFLGVSFYQFSISWPRLFPNGTVAAVNAQGLRYYRALLDSLVLRN
IEPIVTLYHWDLPLTLQEEYGGWKNATMIDLFNDYATYCFQTFGDRVKYWITI
HNPYLVAWHGFGTGMHAPGEKGNLTAVYTVGHNLIKAHSKVWHNYDKNFR
PHQKGWLSITLGSHWIEPNRTDNMEDVINCQHSMSSVLGWFANPIHGDGDYP
EFMKTGAMIPEFSEAEKEEVRGTADFFAFSFGPNNFRPSNTVVKMGQNVSLNL
RQVLNWIKLEYDDPQILISENGWFTDSYIKTEDTTAIYMMKNFLNQVLQAIKF
DEIRVFGYTAWTLLDGFEWQDAYTTRRGLFYVDFNSEQKERKPKSSAHYYKQ
IIQDNGFPLKESTPDMKGRFP (SEQ ID NO: 470)

Các gốc 506F-1043S của chuột

FPLKESTPDMKGRFPCDFSWGVTESVLKPEFTVSSPQFTDPHLYVWNVTGNRL
LYRVEGVRLKTRPSQCTDYVSIKKRVEMLAKMKVTHYQFALDWTSILPTGNL
SKVNRQVLRYYRCVVSEGLKLGVFPMVTLYHPTHSHLGLPLPLLSSGGWLNM
NTAKAFQDYAELCFRELGDLVKLWITINEPNRLSDMYNRTSNDTYRAAHNLM
IAHAQVWHLYDRQYRPVQHGAVSLSLHCDWAEPANPFVDSHWKAAERFLQF
EIAWFADPLFKTGDYPSVMKEYIASKNQRGLSSSVLPRFTAKESRLVKGTVDF
YALNHFTTRFVIHKQLNTNRSVADRDVQFLQDITRLSSPSRLAVTPWGVRKLL
AWIRRNYRDRDIYITANGIDDLALEDDQIRKYYLEKYVQEALKAYLIDKVKIK
GYYAFKLTEEKSKPRFGFFTSDFRAKSSVQFYSKLISSSGLPAENRSPACGQPA
EDTDCTICSFLVEKKPLIFFGCCFISTLAVLLSITVFHHQKRRKFQKARNLQNIPL
KKGHSRVFS (SEQ ID NO: 471)

Các gốc 1M-193L của chuột

MKTGCAAGSPGNEWIFFSSDERNTRSRKTMSNRALQRSAVLSAFVLLRAVTG
FSGDGKAIWDKKQYVSPVNPSQLFLYDTFPKNFSWGVGTGAFQVEGSWKTD
GRGPSIWDRYVYSHLRGVNGTDRSTDSYIFLEKDLLALDFLGVSFYQFSISWPR
LFPNGTVAAVNAQGLRYYRALLDSLVLRNIEPIVTL (SEQ ID NO: 472)

Các gốc 82P-302S của chuột

PKNFSWGVGTGAFQVEGSWKTDGRGPSIWDRYVYSHLRGVNGTDRSTDSYIF
LEKDLLALDFLGVSFYQFSISWPRLFPNGTVAAVNAQGLRYYRALLDSLVLRN
IEPIVTLYHWDLPLTLQEEYGGWKNATMIDLFNDYATYCFQTFGDRVKYWITI
HNPYLVAWHGFGTGMHAPGEKGNLTAVYTVGHNLIKAHSKVWHNYDKNFR
PHQKGWLSITLGS (SEQ ID NO: 473)

Các gốc 194Y-416G của chuột

YHWDLPLTLQEEYGGWKNATMIDLFNDYATYCFQTFGDRVKYWITIHNPYL
VAWHGFGTGMHAPGEKGNLTAVYTVGHNLIKAHSKVWHNYDKNFRPHQKG
WLSITLGSHWIEPNRTDNMEDVINCQHSMSSVLGWFANPIHGDGDYPEFMKT
GAMIPEFSEAEKEEVRGTADFFAFSFGPNNFRPSNTVVKMGQNVSLNLRQVLN
WIKLEYDDPQILISENG (SEQ ID NO: 474)

Các gốc 302S-506F của chuột

SHWIEPNRTDNMEDVINCQHSMSSVLGWFANPIHGDGDYPEFMKTGAMIPEF
SEAEKEEVRGTADFFAFSFGPNNFRPSNTVVKMGQNVSLNLRQVLNWIKLEY
DDPQILISENGWFTDSYIKTEDTTAIYMMKNFLNQVLQAIKFDEIRVFGYTAWT
LLDGFEWQDAYTTRRGLFYVDFNSEQKERKPKSSAHYYKQIIQDNGF (SEQ ID
NO: 475)

Các gốc 416G-519P của chuột

GWFTDSYIKTEDTTAIYMMKNFLNQVLQAIKFDEIRVFGYTAWTLLDGFEWQ
DAYTTRRGLFYVDFNSEQKERKPKSSAHYYKQIIQDNGFPLKESTPDMKGRF
(SEQ ID NO: 476)

Các gốc 507P-632G của chuột

PLKESTPDMKGRFPCDFSWGVTESVLKPEFTVSSPQFTDPHLYVWNVTGNRLL
YRVEGVRLKTRPSQCTDYVSIKKRVEMLAKMKVTHYQFALDWTSILPTGNLS
KVNRQVLRYYRCVVSEGLKLG (SEQ ID NO: 477)

Các gốc 520P-735A của chuột

PCDFSWGVTESVLKPEFTVSSPQFTDPHLYVWNVTGNRLLYRVEGVRLKTRPS
QCTDYVSIKKRVEMLAKMKVTHYQFALDWTSILPTGNLSKVNRQVLRYYRC
VVSEGLKLGVFPMVTLYHPTHSHLGLPLPLLSSGGWLNMNTAKAFQDYAELC
FRELGDLVKLWITINEPNRLSDMYNRTSNDTYRAAHNLMIAHAQVWHLYDR

QYRPVQHGA (SEQ ID NO: 478)

Các gốc 632G-849Q của chuột

GVFPMVTLYHPTHSHLGLPLPLLSSGGWLNMNTAKAFQDYAELCFRELGDLV KLWITINEPNRLSDMYNRTSNDTYRAAHNLMIAHAQVWHLYDRQYRPVQHG AVSLSLHCDWAEPANPFVDSHWKAAERFLQFEIAWFADPLFKTGDYPSVMKE YIASKNQRGLSSSVLPRFTAKESRLVKGTVDFYALNHFTTRFVIHKQLNTNRS VADRDVQFLQ (SEQ ID NO: 479)

Các gốc 735A-963S của chuột

AVSLSLHCDWAEPANPFVDSHWKAAERFLQFEIAWFADPLFKTGDYPSVMKE YIASKNQRGLSSSVLPRFTAKESRLVKGTVDFYALNHFTTRFVIHKQLNTNRS VADRDVQFLQDITRLSSPSRLAVTPWGVRKLLAWIRRNYRDRDIYITANGIDD LALEDDQIRKYYLEKYVQEALKAYLIDKVKIKGYYAFKLTEEKSKPRFGFFTS DFRAKSSVQFYSKLISSS (SEQ ID NO: 480)

Các gốc 1M-81F của chuột

MKTGCAAGSPGNEWIFFSSDERNTRSRKTMSNRALQRSAVLSAFVLLRAVTG FSGDGKAIWDKKQYVSPVNPSQLFLYDTF (SEQ ID NO: 481)

Các gốc 82P-193L của chuột

PKNFSWGVGTGAFQVEGSWKTDGRGPSIWDRYVYSHLRGVNGTDRSTDSYIF LEKDLLALDFLGVSFYQFSISWPRLFPNGTVAAVNAQGLRYYRALLDSLVLRN IEPIVTL (SEQ ID NO: 482)

Các thể khảm được tạo ra bằng cách sử dụng các trình tự β-Klotho của chuột chứa các thành phần nêu dưới đây:

Ký hiệu cấu trúc	SEQ ID NO của cấu trúc	Gốc β-Klotho của người đầu tận N	Gốc β-Klotho của chuột nhắt	Gốc β-Klotho của người đầu tận C
huBeta_Klotho(1-81, 523-1044)(muBetaKLOTHO 82-520)		1-81	82-520	523-1044
huBeta_Klotho(1-507)(muBetaKLOTHO 506F-1045S)		1-507	506-1043	
huBeta_Klotho(194-			1-193	194-1044

Ký hiệu cấu trúc	SEQ ID NO của cấu trúc	Gốc β-Klotho của người đầu tận N	Gốc β-Klotho của chuột nhắt	Gốc β-Klotho của người đầu tận C
1044)(muBetaKLOTHO 1-L193)				
huBeta_Klotho(1-81, 303-1044)(muBetaKLOTHO 82P-302S)		1-81	82-302	303-1044
huBeta_Klotho(1-193, 419-1044)(muBetaKLOTHO Y194-416G)		1-193	194-416	419-1044
huBeta_Klotho(1-301, 509-1044)(muBetaKLOTHO S302-F506)		1-301	302-506	509-1044
huBeta_Klotho(1-417, 522-1044)(muBetaKLOTHO G416-F519)		1-417	416-519	522-1044
huBeta_Klotho(1-507, 635-1044)(muBeta KLOTHO F06-G632)		1-508	507-632	635-1044
huBeta_Klotho(1-521, 738-1044)(muBeta KLOTHO 520P-735A)		1-521	520-735	738-1044
huBeta_Klotho(1-633, 852-1044)(muBeta KLOTHO 632G-849Q)		1-633	632-849	852-1044
huBeta_Klotho(1-736, 967-1044)(muBeta KLOTHO 735A-963S)		1-736	735-963	967-1044
huBeta_Klotho(82-1044)(muBeta KLOTHO 1-81F)			1-81	82-1044
huBeta_Klotho(1-81, 194-1044)(muBeta KLOTHO 82P-193L)		1-81	82-193	194-1044

Các thể khảm được tạo ra chứa các trình tự axit amin nêu dưới đây:

(i) huBeta_Klotho(1-81, 523-1044)(muBetaKLOTHO 82-520)

MKPGCAAGSPGNEWIFFSTDEITTRYRNTMSNGGLQRSVILSALILLRAV

TGFSGDGRAIWSKNPNFTPVNESQLFLYDTFPKNFSWGVGTGAFQVEGSW

KTDGRGPSIWDRYVYSHLRGVNGTDRSTDSYIFLEKDLLALDFLGVSFYQ
FSISWPRLFPNGTVAAVNAQGLRYYRALLDSLVLRNIEPIVTLYHWDLPL
TLQEEYGGWKNATMIDLFNDYATYCFQTFGDRVKYWITIHNPYLVAWHGF
GTGMHAPGEKGNLTAVYTVGHNLIKAHSKVWHNYDKNFRPHQKGWLSITL
GSHWIEPNRTDNMEDVINCQHSMSSVLGWFANPIHGDGDYPEFMKTGAMI
PEFSEAEKEEVRGTADFFAFSFGPNNFRPSNTVVKMGQNVSLNLRQVLNW
IKLEYDDPQILISENGWFTDSYIKTEDTTAIYMMKNFLNQVLQAIKFDEI
RVFGYTAWTLLDGFEWQDAYTTRRGLFYVDFNSEQKERKPKSSAHYYKQI
IQDNGFPLKESTPDMKGRFPCDFSWGVTESVLKPESVASSPQFSDPHLYV
WNATGNRLLHRVEGVRLKTRPAQCTDFVNIKKQLEMLARMKVTHYRFALD
WASVLPTGNLSAVNRQALRYYRCVVSEGLKLGISAMVTLYYPTHAHLGLP
EPLLHADGWLNPSTAEAFQAYAGLCFQELGDLVKLWITINEPNRLSDIYN
RSGNDTYGAAHNLLVAHALAWRLYDQQFRPSQRGAVSLSLHADWAEPANP
YADSHWRAAERFLQFEIAWFAEPLFKTGDYPAAMREYIASKHRRGLSSSA
LPRLTEAERRLLKGTVDFCALNHFTTRFVMHEQLAGSRYDSDRDIQFLQD
ITRLSSPTRLAVIPWGVRKLLRWVRRNYGDMDIYITASGIDDQALEDDRL
RKYYLGKYLQEVLKAYLIDKVRIKGYYAFKLAEEKSKPRFGFFTSDFKAK
SSIQFYNKVISSRGFPFENSSSRCSQTQENTECTVCLFLVQKKPLIFLGC
CFFSTLVLLLSIAIFQRQKRRKFWKAKNLQHIPLKKGKRVVS (SEQ ID NO: 455)

(ii) huBeta_Klotho(1-507)(muBetaKLOTHO 506F-1045S)

MKPGCAAGSPGNEWIFFSTDEITTRYRNTMSNGGLQRSVILSALILLRAV
TGFSGDGRAIWSKNPNFTPVNESQLFLYDTFPKNFFWGIGTGALQVEGSW
KKDGKGPSIWDHFIHTHLKNVSSTNGSSDSYIFLEKDLSALDFIGVSFYQ
FSISWPRLFPDGIVTVANAKGLQYYSTLLDALVLRNIEPIVTLYHWDLPL
ALQEKYGGWKNDTIIDIFNDYATYCFQMFGDRVKYWITIHNPYLVAWHGY
GTGMHAPGEKGNLAAVYTVGHNLIKAHSKVWHNYNTHFRPHQKGWLSITL
GSHWIEPNRSENTMDIFKCQQSMVSVLGWFANPIHGDGDYPEGMRKKLFS
VLPIFSEAEKHEMRGTADFFAFSFGPNNFKPLNTMAKMGQNVSLNLREAL
NWIKLEYNNPRILIAENGWFTDSRVKTEDTTAIYMMKNFLSQVLQAIRLD
EIRVFGYTAWSLLDGFEWQDAYTIRRGLFYVDFNSKQKERKPKSSAHYYK
QIIRENGFPLKESTPDMKGRFPCDFSWGVTESVLKPEFTVSSPQFTDPHL
YVWNVTGNRLLYRVEGVRLKTRPSQCTDYVSIKKRVEMLAKMKVTHYQFA

LDWTSILPTGNLSKVNRQVLRYYRCVVSEGLKLGVFPMVTLYHPTHSHLG
LPLPLLSSGGWLNMNTAKAFQDYAELCFRELGDLVKLWITINEPNRLSDM
YNRTSNDTYRAAHNLMIAHAQVWHLYDRQYRPVQHGAVSLSLHCDWAEPA
NPFVDSHWKAAERFLQFEIAWFADPLFKTGDYPSVMKEYIASKNQRGLSS
SVLPRFTAKESRLVKGTVDFYALNHFTTRFVIHKQLNTNRSVADRDVQFL
QDITRLSSPSRLAVTPWGVRKLLAWIRRNYRDRDIYITANGIDDLALEDD
QIRKYYLEKYVQEALKAYLIDKVKIKGYYAFKLTEEKSKPRFGFFTSDFR
AKSSVQFYSKLISSSGLPAENRSPACGQPAEDTDCTICSFLVEKKPLIFF
GCCFISTLAVLLSITVFHHQKRRKFQKARNLQNIPLKKGHSRVFS (SEQ ID NO:
456)

(iii) huBeta_Klotho(194-1044)(muBetaKLOTHO 1-L193)

MKTGCAAGSPGNEWIFFSSDERNTRSRKTMSNRALQRSAVLSAFVLLRAV
TGFSGDGKAIWDKKQYVSPVNPSQLFLYDTFPKNFSWGVGTGAFQVEGSW
KTDGRGPSIWDRYVYSHLRGVNGTDRSTDSYIFLEKDLLALDFLGVSFYQ
FSISWPRLFPNGTVAAVNAQGLRYYRALLDSLVLRNIEPIVTLYHWDLPL
ALQEKYGGWKNDTIIDIFNDYATYCFQMFGDRVKYWITIHNPYLVAWHGY
GTGMHAPGEKGNLAAVYTVGHNLIKAHSKVWHNYNTHFRPHQKGWLSITL
GSHWIEPNRSENTMDIFKCQQSMVSVLGWFANPIHGDGDYPEGMRKKLFS
VLPIFSEAEKHEMRGTADFFAFSFGPNNFKPLNTMAKMGQNVSLNLREAL
NWIKLEYNNPRILIAENGWFTDSRVKTEDTTAIYMMKNFLSQVLQAIRLD
EIRVFGYTAWSLLDGFEWQDAYTIRRGLFYVDFNSKQKERKPKSSAHYYK
QIIRENGFSLKESTPDVQGQFPCDFSWGVTESVLKPESVASSPQFSDPHL
YVWNATGNRLLHRVEGVRLKTRPAQCTDFVNIKKQLEMLARMKVTHYRFA
LDWASVLPTGNLSAVNRQALRYYRCVVSEGLKLGISAMVTLYYPTHAHLG
LPEPLLHADGWLNPSTAEAFQAYAGLCFQELGDLVKLWITINEPNRLSDI
YNRSGNDTYGAAHNLLVAHALAWRLYDQQFRPSQRGAVSLSLHADWAEPA
NPYADSHWRAAERFLQFEIAWFAEPLFKTGDYPAAMREYIASKHRRGLSS
SALPRLTEAERRLLKGTVDFCALNHFTTRFVMHEQLAGSRYDSDRDIQFL
QDITRLSSPTRLAVIPWGVRKLLRWVRRNYGDMDIYITASGIDDQALEDD
RLRKYYLGKYLQEVLKAYLIDKVRIKGYYAFKLAEEKSKPRFGFFTSDFK
AKSSIQFYNKVISSRGFPFENSSSRCSQTQENTECTVCLFLVQKKPLIFL
GCCFFSTLVLLLSIAIFQRQKRRKFWKAKNLQHIPLKKGKRVVS (SEQ ID NO:

457)

(iv) huBeta_Klotho(1-81, 303-1044)(muBetaKLOTHO 82P-302S)

MKPGCAAGSPGNEWIFFSTDEITTRYRNTMSNGGLQRSVILSALILLRAV
TGFSGDGRAIWSKNPNFTPVNESQLFLYDTFPKNFSWGVGTGAFQVEGSW
KTDGRGPSIWDRYVYSHLRGVNGTDRSTDSYIFLEKDLLALDFLGVSFYQ
FSISWPRLFPNGTVAAVNAQGLRYYRALLDSLVLRNIEPIVTLYHWDLPL
TLQEEYGGWKNATMIDLFNDYATYCFQTFGDRVKYWITIHNPYLVAWHGF
GTGMHAPGEKGNLTAVYTVGHNLIKAHSKVWHNYDKNFRPHQKGWLSITL
GSHWIEPNRSENTMDIFKCQQSMVSVLGWFANPIHGDGDYPEGMRKKLFS
VLPIFSEAEKHEMRGTADFFAFSFGPNNFKPLNTMAKMGQNVSLNLREAL
NWIKLEYNNPRILIAENGWFTDSRVKTEDTTAIYMMKNFLSQVLQAIRLD
EIRVFGYTAWSLLDGFEWQDAYTIRRGLFYVDFNSKQKERKPKSSAHYYK
QIIRENGFSLKESTPDVQGQFPCDFSWGVTESVLKPESVASSPQFSDPHL
YVWNATGNRLLHRVEGVRLKTRPAQCTDFVNIKKQLEMLARMKVTHYRFA
LDWASVLPTGNLSAVNRQALRYYRCVVSEGLKLGISAMVTLYYPTHAHLG
LPEPLLHADGWLNPSTAEAFQAYAGLCFQELGDLVKLWITINEPNRLSDI
YNRSGNDTYGAAHNLLVAHALAWRLYDQQFRPSQRGAVSLSLHADWAEPA
NPYADSHWRAAERFLQFEIAWFAEPLFKTGDYPAAMREYIASKHRRGLSS
SALPRLTEAERRLLKGTVDFCALNHFTTRFVMHEQLAGSRYDSDRDIQFL
QDITRLSSPTRLAVIPWGVRKLLRWVRRNYGDMDIYITASGIDDQALEDD
RLRKYYLGKYLQEVLKAYLIDKVRIKGYYAFKLAEEKSKPRFGFFTSDFK
AKSSIQFYNKVISSRGFPFENSSSRCSQTQENTECTVCLFLVQKKPLIFL
GCCFFSTLVLLLSIAIFQRQKRRKFWKAKNLQHIPLKKGKRVVS (SEQ ID NO: 458)

(v) huBeta_Klotho(1-193, 419-1044)(muBetaKLOTHO Y194-416G)

MKPGCAAGSPGNEWIFFSTDEITTRYRNTMSNGGLQRSVILSALILLRAV
TGFSGDGRAIWSKNPNFTPVNESQLFLYDTFPKNFFWGIGTGALQVEGSW
KKDGKGPSIWDHFIHTHLKNVSSTNGSSDSYIFLEKDLSALDFIGVSFYQ
FSISWPRLFPDGIVTVANAKGLQYYSTLLDALVLRNIEPIVTLYHWDLPL
TLQEEYGGWKNATMIDLFNDYATYCFQTFGDRVKYWITIHNPYLVAWHGF
GTGMHAPGEKGNLTAVYTVGHNLIKAHSKVWHNYDKNFRPHQKGWLSITL

GSHWIEPNRTDNMEDVINCQHSMSSVLGWFANPIHGDGDYPEFMKTGAMI
PEFSEAEKEEVRGTADFFAFSFGPNNFRPSNTVVKMGQNVSLNLRQVLNW
IKLEYDDPQILISENGWFTDSRVKTEDTTAIYMMKNFLSQVLQAIRLDEI
RVFGYTAWSLLDGFEWQDAYTIRRGLFYVDFNSKQKERKPKSSAHYYKQI
IRENGFSLKESTPDVQGQFPCDFSWGVTESVLKPESVASSPQFSDPHLYV
WNATGNRLLHRVEGVRLKTRPAQCTDFVNIKKQLEMLARMKVTHYRFALD
WASVLPTGNLSAVNRQALRYYRCVVSEGLKLGISAMVTLYYPTHAHLGLP
EPLLHADGWLNPSTAEAFQAYAGLCFQELGDLVKLWITINEPNRLSDIYN
RSGNDTYGAAHNLLVAHALAWRLYDQQFRPSQRGAVSLSLHADWAEPANP
YADSHWRAAERFLQFEIAWFAEPLFKTGDYPAAMREYIASKHRRGLSSSA
LPRLTEAERRLLKGTVDFCALNHFTTRFVMHEQLAGSRYDSDRDIQFLQD
ITRLSSPTRLAVIPWGVRKLLRWVRRNYGDMDIYITASGIDDQALEDDRL
RKYYLGKYLQEVLKAYLIDKVRIKGYYAFKLAEEKSKPRFGFFTSDFKAK
SSIQFYNKVISSRGFPFENSSSRCSQTQENTECTVCLFLVQKKPLIFLGC
CFFSTLVLLLSIAIFQRQKRRKFWKAKNLQHIPLKKGKRVVS (SEQ ID NO: 459)

(vi) huBeta_Klotho(1-301, 509-1044)(muBetaKLOTHO S302-F506)

MKPGCAAGSPGNEWIFFSTDEITTRYRNTMSNGGLQRSVILSALILLRAV
TGFSGDGRAIWSKNPNFTPVNESQLFLYDTFPKNFFWGIGTGALQVEGSW
KKDGKGPSIWDHFIHTHLKNVSSTNGSSDSYIFLEKDLSALDFIGVSFYQ
FSISWPRLFPDGIVTVANAKGLQYYSTLLDALVLRNIEPIVTLYHWDLPL
ALQEKYGGWKNDTIIDIFNDYATYCFQMFGDRVKYWITIHNPYLVAWHGY
GTGMHAPGEKGNLAAVYTVGHNLIKAHSKVWHNYNTHFRPHQKGWLSITL
GSHWIEPNRTDNMEDVINCQHSMSSVLGWFANPIHGDGDYPEFMKTGAMI
PEFSEAEKEEVRGTADFFAFSFGPNNFRPSNTVVKMGQNVSLNLRQVLNW
IKLEYDDPQILISENGWFTDSYIKTEDTTAIYMMKNFLNQVLQAIKFDEI
RVFGYTAWTLLDGFEWQDAYTTRRGLFYVDFNSEQKERKPKSSAHYYKQI
IQDNGFSLKESTPDVQGQFPCDFSWGVTESVLKPESVASSPQFSDPHLYV
WNATGNRLLHRVEGVRLKTRPAQCTDFVNIKKQLEMLARMKVTHYRFALD
WASVLPTGNLSAVNRQALRYYRCVVSEGLKLGISAMVTLYYPTHAHLGLP
EPLLHADGWLNPSTAEAFQAYAGLCFQELGDLVKLWITINEPNRLSDIYN
RSGNDTYGAAHNLLVAHALAWRLYDQQFRPSQRGAVSLSLHADWAEPANP
YADSHWRAAERFLQFEIAWFAEPLFKTGDYPAAMREYIASKHRRGLSSSA

LPRLTEAERRLLKGTVDFCALNHFTTRFVMHEQLAGSRYDSDRDIQFLQD
ITRLSSPTRLAVIPWGVRKLLRWVRRNYGDMDIYITASGIDDQALEDDRL
RKYYLGKYLQEVLKAYLIDKVRIKGYYAFKLAEEKSKPRFGFFTSDFKAK
SSIQFYNKVISSRGFPFENSSSRCSQTQENTECTVCLFLVQKKPLIFLGC
CFFSTLVLLLSIAIFQRQKRRKFWKAKNLQHIPLKKGKRVVS (SEQ ID NO: 460)

(vii) huBeta_Klotho(1-417, 522-1044)(muBetaKLOTHO G416-F519)

MKPGCAAGSPGNEWIFFSTDEITTRYRNTMSNGGLQRSVILSALILLRAV
TGFSGDGRAIWSKNPNFTPVNESQLFLYDTFPKNFFWGIGTGALQVEGSW
KKDGKGPSIWDHFIHTHLKNVSSTNGSSDSYIFLEKDLSALDFIGVSFYQ
FSISWPRLFPDGIVTVANAKGLQYYSTLLDALVLRNIEPIVTLYHWDLPL
ALQEKYGGWKNDTIIDIFNDYATYCFQMFGDRVKYWITIHNPYLVAWHGY
GTGMHAPGEKGNLAAVYTVGHNLIKAHSKVWHNYNTHFRPHQKGWLSITL
GSHWIEPNRSENTMDIFKCQQSMVSVLGWFANPIHGDGDYPEGMRKKLFS
VLPIFSEAEKHEMRGTADFFAFSFGPNNFKPLNTMAKMGQNVSLNLREAL
NWIKLEYNNPRILIAENGWFTDSYIKTEDTTAIYMMKNFLNQVLQAIKFD
EIRVFGYTAWTLLDGFEWQDAYTTRRGLFYVDFNSEQKERKPKSSAHYYK
QIIQDNGFPLKESTPDMKGRFPCDFSWGVTESVLKPESVASSPQFSDPHL
YVWNATGNRLLHRVEGVRLKTRPAQCTDFVNIKKQLEMLARMKVTHYRFA
LDWASVLPTGNLSAVNRQALRYYRCVVSEGLKLGISAMVTLYYPTHAHLG
LPEPLLHADGWLNPSTAEAFQAYAGLCFQELGDLVKLWITINEPNRLSDI
YNRSGNDTYGAAHNLLVAHALAWRLYDQQFRPSQRGAVSLSLHADWAEPA
NPYADSHWRAAERFLQFEIAWFAEPLFKTGDYPAAMREYIASKHRRGLSS
SALPRLTEAERRLLKGTVDFCALNHFTTRFVMHEQLAGSRYDSDRDIQFL
QDITRLSSPTRLAVIPWGVRKLLRWVRRNYGDMDIYITASGIDDQALEDD
RLRKYYLGKYLQEVLKAYLIDKVRIKGYYAFKLAEEKSKPRFGFFTSDFK
AKSSIQFYNKVISSRGFPFENSSSRCSQTQENTECTVCLFLVQKKPLIFL
GCCFFSTLVLLLSIAIFQRQKRRKFWKAKNLQHIPLKKGKRVVS (SEQ ID NO: 461)

(viii) huBeta_Klotho(1-507, 635-1044)(muBeta KLOTHO F06-G632)

MKPGCAAGSPGNEWIFFSTDEITTRYRNTMSNGGLQRSVILSALILLRAV
TGFSGDGRAIWSKNPNFTPVNESQLFLYDTFPKNFFWGIGTGALQVEGSW

KKDGKGPSIWDHFIHTHLKNVSSTNGSSDSYIFLEKDLSALDFIGVSFYQ
FSISWPRLFPDGIVTVANAKGLQYYSTLLDALVLRNIEPIVTLYHWDLPL
ALQEKYGGWKNDTIIDIFNDYATYCFQMFGDRVKYWITIHNPYLVAWHGY
GTGMHAPGEKGNLAAVYTVGHNLIKAHSKVWHNYNTHFRPHQKGWLSITL
GSHWIEPNRSENTMDIFKCQQSMVSVLGWFANPIHGDGDYPEGMRKKLFS
VLPIFSEAEKHEMRGTADFFAFSFGPNNFKPLNTMAKMGQNVSLNLREAL
NWIKLEYNNPRILIAENGWFTDSRVKTEDTTAIYMMKNFLSQVLQAIRLD
EIRVFGYTAWSLLDGFEWQDAYTIRRGLFYVDFNSKQKERKPKSSAHYYK
QIIRENGFPLKESTPDMKGRFPCDFSWGVTESVLKPEFTVSSPQFTDPHL
YVWNVTGNRLLYRVEGVRLKTRPSQCTDYVSIKKRVEMLAKMKVTHYQFA
LDWTSILPTGNLSKVNRQVLRYYRCVVSEGLKLGISAMVTLYYPTHAHLG
LPEPLLHADGWLNPSTAEAFQAYAGLCFQELGDLVKLWITINEPNRLSDI
YNRSGNDTYGAAHNLLVAHALAWRLYDQQFRPSQRGAVSLSLHADWAEPA
NPYADSHWRAAERFLQFEIAWFAEPLFKTGDYPAAMREYIASKHRRGLSS
SALPRLTEAERRLLKGTVDFCALNHFTTRFVMHEQLAGSRYDSDRDIQFL
QDITRLSSPTRLAVIPWGVRKLLRWVRRNYGDMDIYITASGIDDQALEDD
RLRKYYLGKYLQEVLKAYLIDKVRIKGYYAFKLAEEKSKPRFGFFTSDFK
AKSSIQFYNKVISSRGFPFENSSSRCSQTQENTECTVCLFLVQKKPLIFL
GCCFFSTLVLLLSIAIFQRQKRRKFWKAKNLQHIPLKKGKRVVS (SEQ ID NO: 462)

(ix) huBeta_Klotho(1-521, 738-1044)(muBeta KLOTHO 520P-735A)

MKPGCAAGSPGNEWIFFSTDEITTRYRNTMSNGGLQRSVILSALILLRAV
TGFSGDGRAIWSKNPNFTPVNESQLFLYDTFPKNFFWGIGTGALQVEGSW
KKDGKGPSIWDHFIHTHLKNVSSTNGSSDSYIFLEKDLSALDFIGVSFYQ
FSISWPRLFPDGIVTVANAKGLQYYSTLLDALVLRNIEPIVTLYHWDLPL
ALQEKYGGWKNDTIIDIFNDYATYCFQMFGDRVKYWITIHNPYLVAWHGY
GTGMHAPGEKGNLAAVYTVGHNLIKAHSKVWHNYNTHFRPHQKGWLSITL
GSHWIEPNRSENTMDIFKCQQSMVSVLGWFANPIHGDGDYPEGMRKKLFS
VLPIFSEAEKHEMRGTADFFAFSFGPNNFKPLNTMAKMGQNVSLNLREAL
NWIKLEYNNPRILIAENGWFTDSRVKTEDTTAIYMMKNFLSQVLQAIRLD
EIRVFGYTAWSLLDGFEWQDAYTIRRGLFYVDFNSKQKERKPKSSAHYYK
QIIRENGFSLKESTPDVQGQFPCDFSWGVTESVLKPEFTVSSPQFTDPHL

YVWNVTGNRLLYRVEGVRLKTRPSQCTDYVSIKKRVEMLAKMKVTHYQFA
LDWTSILPTGNLSKVNRQVLRYYRCVVSEGLKLGVFPMVTLYHPTHSHLG
LPLPLLSSGGWLNMNTAKAFQDYAELCFRELGDLVKLWITINEPNRLSDM
YNRTSNDTYRAAHNLMIAHAQVWHLYDRQYRPVQHGAVSLSLHADWAEPA
NPYADSHWRAAERFLQFEIAWFAEPLFKTGDYPAAMREYIASKHRRGLSS
SALPRLTEAERRLLKGTVDFCALNHFTTRFVMHEQLAGSRYDSDRDIQFL
QDITRLSSPTRLAVIPWGVRKLLRWVRRNYGDMDIYITASGIDDQALEDD
RLRKYYLGKYLQEVLKAYLIDKVRIKGYYAFKLAEEKSKPRFGFFTSDFK
AKSSIQFYNKVISSRGFPFENSSSRCSQTQENTECTVCLFLVQKKPLIFL
GCCFFSTLVLLLSIAIFQRQKRRKFWKAKNLQHIPLKKGKRVVS (SEQ ID NO: 463)

(x) huBeta_Klotho(1-633, 852-1044)(muBeta KLOTHO 632G-849Q)

MKPGCAAGSPGNEWIFFSTDEITTRYRNTMSNGGLQRSVILSALILLRAV
TGFSGDGRAIWSKNPNFTPVNESQLFLYDTFPKNFFWGIGTGALQVEGSW
KKDGKGPSIWDHFIHTHLKNVSSTNGSSDSYIFLEKDLSALDFIGVSFYQ
FSISWPRLFPDGIVTVANAKGLQYYSTLLDALVLRNIEPIVTLYHWDLPL
ALQEKYGGWKNDTIIDIFNDYATYCFQMFGDRVKYWITIHNPYLVAWHGY
GTGMHAPGEKGNLAAVYTVGHNLIKAHSKVWHNYNTHFRPHQKGWLSITL
GSHWIEPNRSENTMDIFKCQQSMVSVLGWFANPIHGDGDYPEGMRKKLFS
VLPIFSEAEKHEMRGTADFFAFSFGPNNFKPLNTMAKMGQNVSLNLREAL
NWIKLEYNNPRILIAENGWFTDSRVKTEDTTAIYMMKNFLSQVLQAIRLD
EIRVFGYTAWSLLDGFEWQDAYTIRRGLFYVDFNSKQKERKPKSSAHYYK
QIIRENGFSLKESTPDVQGQFPCDFSWGVTESVLKPESVASSPQFSDPHL
YVWNATGNRLLHRVEGVRLKTRPAQCTDFVNIKKQLEMLARMKVTHYRFA
LDWASVLPTGNLSAVNRQALRYYRCVVSEGLKLGVFPMVTLYHPTHSHLG
LPLPLLSSGGWLNMNTAKAFQDYAELCFRELGDLVKLWITINEPNRLSDM
YNRTSNDTYRAAHNLMIAHAQVWHLYDRQYRPVQHGAVSLSLHCDWAEPA
NPFVDSHWKAAERFLQFEIAWFADPLFKTGDYPSVMKEYIASKNQRGLSS
SVLPRFTAKESRLVKGTVDFYALNHFTTRFVIHKQLNTNRSVADRDVQFL
QDITRLSSPTRLAVIPWGVRKLLRWVRRNYGDMDIYITASGIDDQALEDD
RLRKYYLGKYLQEVLKAYLIDKVRIKGYYAFKLAEEKSKPRFGFFTSDFK
AKSSIQFYNKVISSRGFPFENSSSRCSQTQENTECTVCLFLVQKKPLIFL

GCCFFSTLVLLLSIAIFQRQKRRKFWKAKNLQHIPLKKGKRVVS (SEQ ID NO: 464)

(xi) huBeta_Klotho(1-736, 967-1044)(muBeta KLOTHO 735A-963S)

MKPGCAAGSPGNEWIFFSTDEITTRYRNTMSNGGLQRSVILSALILLRAV
TGFSGDGRAIWSKNPNFTPVNESQLFLYDTFPKNFFWGIGTGALQVEGSW
KKDGKGPSIWDHFIHTHLKNVSSTNGSSDSYIFLEKDLSALDFIGVSFYQ
FSISWPRLFPDGIVTVANAKGLQYYSTLLDALVLRNIEPIVTLYHWDLPL
ALQEKYGGWKNDTIIDIFNDYATYCFQMFGDRVKYWITIHNPYLVAWHGY
GTGMHAPGEKGNLAAVYTVGHNLIKAHSKVWHNYNTHFRPHQKGWLSITL
GSHWIEPNRSENTMDIFKCQQSMVSVLGWFANPIHGDGDYPEGMRKKLFS
VLPIFSEAEKHEMRGTADFFAFSFGPNNFKPLNTMAKMGQNVSLNLREAL
NWIKLEYNNPRILIAENGWFTDSRVKTEDTTAIYMMKNFLSQVLQAIRLD
EIRVFGYTAWSLLDGFEWQDAYTIRRGLFYVDFNSKQKERKPKSSAHYYK
QIIRENGFSLKESTPDVQGQFPCDFSWGVTESVLKPESVASSPQFSDPHL
YVWNATGNRLLHRVEGVRLKTRPAQCTDFVNIKKQLEMLARMKVTHYRFA
LDWASVLPTGNLSAVNRQALRYYRCVVSEGLKLGISAMVTLYYPTHAHLG
LPEPLLHADGWLNPSTAEAFQAYAGLCFQELGDLVKLWITINEPNRLSDI
YNRSGNDTYGAAHNLLVAHALAWRLYDQQFRPSQRGAVSLSLHCDWAEPA
NPFVDSHWKAAERFLQFEIAWFADPLFKTGDYPSVMKEYIASKNQRGLSS
SVLPRFTAKESRLVKGTVDFYALNHFTTRFVIHKQLNTNRSVADRDVQFL
QDITRLSSPSRLAVTPWGVRKLLAWIRRNYRDRDIYITANGIDDLALEDD
QIRKYYLEKYVQEALKAYLIDKVKIKGYYAFKLTEEKSKPRFGFFTSDFR
AKSSVQFYSKLISSSGFPFENSSSRCSQTQENTECTVCLFLVQKKPLIFL
GCCFFSTLVLLLSIAIFQRQKRRKFWKAKNLQHIPLKKGKRVVS (SEQ ID NO: 465)

(xii) huBeta_Klotho(82-1044)(muBeta KLOTHO 1-81F)

MKTGCAAGSPGNEWIFFSSDERNTRSRKTMSNRALQRSAVLSAFVLLRAV
TGFSGDGKAIWDKKQYVSPVNPSQLFLYDTFPKNFFWGIGTGALQVEGSW
KKDGKGPSIWDHFIHTHLKNVSSTNGSSDSYIFLEKDLSALDFIGVSFYQ
FSISWPRLFPDGIVTVANAKGLQYYSTLLDALVLRNIEPIVTLYHWDLPL
ALQEKYGGWKNDTIIDIFNDYATYCFQMFGDRVKYWITIHNPYLVAWHGY

GTGMHAPGEKGNLAAVYTVGHNLIKAHSKVWHNYNTHFRPHQKGWLSITL
GSHWIEPNRSENTMDIFKCQQSMVSVLGWFANPIHGDGDYPEGMRKKLFS
VLPIFSEAEKHEMRGTADFFAFSFGPNNFKPLNTMAKMGQNVSLNLREAL
NWIKLEYNNPRILIAENGWFTDSRVKTEDTTAIYMMKNFLSQVLQAIRLD
EIRVFGYTAWSLLDGFEWQDAYTIRRGLFYVDFNSKQKERKPKSSAHYYK
QIIRENGFSLKESTPDVQGQFPCDFSWGVTESVLKPESVASSPQFSDPHL
YVWNATGNRLLHRVEGVRLKTRPAQCTDFVNIKKQLEMLARMKVTHYRFA
LDWASVLPTGNLSAVNRQALRYYRCVVSEGLKLGISAMVTLYYPTHAHLG
LPEPLLHADGWLNPSTAEAFQAYAGLCFQELGDLVKLWITINEPNRLSDI
YNRSGNDTYGAAHNLLVAHALAWRLYDQQFRPSQRGAVSLSLHADWAEPA
NPYADSHWRAAERFLQFEIAWFAEPLFKTGDYPAAMREYIASKHRRGLSS
SALPRLTEAERRLLKGTVDFCALNHFTTRFVMHEQLAGSRYDSDRDIQFL
QDITRLSSPTRLAVIPWGVRKLLRWVRRNYGDMDIYITASGIDDQALEDD
RLRKYYLGKYLQEVLKAYLIDKVRIKGYYAFKLAEEKSKPRFGFFTSDFK
AKSSIQFYNKVISSRGFPFENSSSRCSQTQENTECTVCLFLVQKKPLIFL
GCCFFSTLVLLLSIAIFQRQKRRKFWKAKNLQHIPLKKGKRVVS (SEQ ID NO: 466)

(xiii) huBeta_Klotho(1-81, 194-1044)(muBeta KLOTHO 82P-193L)

MKPGCAAGSPGNEWIFFSTDEITTRYRNTMSNGGLQRSVILSALILLRAV
TGFSGDGRAIWSKNPNFTPVNESQLFLYDTFPKNFSWGVGTGAFQVEGSW
KTDGRGPSIWDRYVYSHLRGVNGTDRSTDSYIFLEKDLLALDFLGVSFYQ
FSISWPRLFPNGTVAAVNAQGLRYYRALLDSLVLRNIEPIVTLYHWDLPL
ALQEKYGGWKNDTIIDIFNDYATYCFQMFGDRVKYWITIHNPYLVAWHGY
GTGMHAPGEKGNLAAVYTVGHNLIKAHSKVWHNYNTHFRPHQKGWLSITL
GSHWIEPNRSENTMDIFKCQQSMVSVLGWFANPIHGDGDYPEGMRKKLFS
VLPIFSEAEKHEMRGTADFFAFSFGPNNFKPLNTMAKMGQNVSLNLREAL
NWIKLEYNNPRILIAENGWFTDSRVKTEDTTAIYMMKNFLSQVLQAIRLD
EIRVFGYTAWSLLDGFEWQDAYTIRRGLFYVDFNSKQKERKPKSSAHYYK
QIIRENGFSLKESTPDVQGQFPCDFSWGVTESVLKPESVASSPQFSDPHL
YVWNATGNRLLHRVEGVRLKTRPAQCTDFVNIKKQLEMLARMKVTHYRFA
LDWASVLPTGNLSAVNRQALRYYRCVVSEGLKLGISAMVTLYYPTHAHLG
LPEPLLHADGWLNPSTAEAFQAYAGLCFQELGDLVKLWITINEPNRLSDI

YNRSGNDTYGAAHNLLVAHALAWRLYDQQFRPSQRGAVSLSLHADWAEPA
NPYADSHWRAAERFLQFEIAWFAEPLFKTGDYPAAMREYIASKHRRGLSS
SALPRLTEAERRLLKGTVDFCALNHFTTRFVMHEQLAGSRYDSDRDIQFL
QDITRLSSPTRLAVIPWGVRKLLRWVRRNYGDMDIYITASGIDDQALEDD
RLRKYYLGKYLQEVLKAYLIDKVRIKGYYAFKLAEEKSKPRFGFFTSDFK
AKSSIQFYNKVISSRGFPFENSSSRCSQTQENTECTVCLFLVQKKPLIFL
GCCFFSTLVLLLSIAIFQRQKRRKFWKAKNLQHIPLKKGKRVVS (SEQ ID NO: 467)

Các protein liên kết kháng nguyên khác nhau được đề xuất trong bản mô tả này, cũng như FGF21 của người, được thử nghiệm về khả năng hoạt hóa các thể khảm ở tế bào L6. Fig.30 tương quan với các kết quả được quan sát thấy với mỗi phân tử được thử nghiệm.

Các dữ liệu này thể hiện rằng mặc dù FGF21 của người có khả năng hoạt hóa FGFR1c được kết hợp với tất cả các thể khảm β-Klotho của người/chuột nhắt (dấu "+" thể hiện hoạt tính trên thụ thể), nhưng các đột biến thế của trình tự chuột nhắt vào trong β-Klotho của người tác động đến hoạt tính của 16H7, 37D3 và 39F7. Xem Fig.30. Các kết quả này gợi ý rằng các trình tự β-Klotho 1-81, 302-522 và 849-1044 là quan trọng đối với hoạt tính của protein liên kết kháng nguyên có tính chủ vận và có thể là epitop quan trọng đối với chức năng của chúng.

Ví dụ 12

Phân tích sự bảo vệ proteaza

Các vùng của thụ thể FGF21 của người được liên kết bởi protein liên kết kháng nguyên mà liên kết với thụ thể FGF21 của người, ví dụ, FGFR1c, β-Klotho hoặc phức hợp FGFR1c và β-Klotho có thể được nhận diện bằng cách phân mảnh thụ thể FGF21 của người thành các peptit bằng các proteaza đặc hiệu, ví dụ, AspN, Lys-C, chymotrypsin hoặc trypsin. Trình tự của các peptit thụ thể FGF21 của người thu được (tức là cả mảnh peptit chứa disulfua và không chứa disulfua từ các phần FGFR1c và β-Klotho) sau đó có thể được xác định. Trong một ví dụ, các dạng tan được của thụ thể FGF21 của người, ví dụ, phức hợp chứa dị dime FGFR1c ECD-Fc và β-Klotho ECD-Fc nêu trong bản mô tả này có thể được phân giải bằng AspN (mà phân cắt sau axit aspartic và một số gốc axit glutamic tại đầu amin) bằng cách ủ khoảng 100 µg thụ thể

FGF21 tan được với lượng 1,0 mg/mL trong natri phosphat 0,1 M (độ pH=6,5) trong 20 giờ ở 37°C với 2 µg AspN.

Profin peptit của các sản phẩm phân giải bằng AspN sau đó có thể được tạo ra trên sắc ký HPLC mặc dù sự phân giải đối chứng với lượng kháng thể tương tự được dự đoán là về cơ bản kháng lại AspN endoproteaza. Thử nghiệm bảo vệ proteaza sau đó có thể được thực hiện để xác định sự phân giải protein của thụ thể FGF21 của người trong điều kiện có mặt của protein liên kết kháng nguyên. Nguyên lý chung của thử nghiệm này là sự liên kết của protein liên kết kháng nguyên với thụ thể FGF21 có thể tạo ra sự bảo vệ một số vị trí phân cắt proteaza đặc hiệu và thông tin này có thể được sử dụng để xác định vùng hoặc phần thụ thể FGF21 nơi mà protein liên kết kháng nguyên liên kết.

Một cách ngắn gọn, các sản phẩm phân giải peptit có thể được lập bản đồ peptit bằng HPLC; các pic riêng biệt được thu lại, và các peptit được nhận diện và được lập bản đồ bằng cách phân tích LC-MS ion hóa phun điện tử trực tuyến (ESI-LC-MS) và/hoặc bằng cách phân tích trình tự đầu tận N. Các phân tích HPLC dùng cho các nghiên cứu này có thể được thực hiện bằng cách sử dụng cột C18 pha đảo lỗ hẹp (Agilent Technologies) để phân tích ngoại tuyến và bằng cách sử dụng cột C18 pha đảo mao dẫn (The Separation Group) cho LC-MS. Việc lập bản đồ peptit bằng HPLC có thể được thực hiện với gradien tuyến tính từ 0,05% axit trifloaxetic (pha động A) đến 90% axetonitril trong 0,05% axit trifloaxetic. Các cột có thể được phát triển với lưu lượng mong muốn cho HPLC lỗ hẹp để phân tích LC-MS trực tuyến hoặc ngoại tuyến, và cho HPLC mao dẫn để phân tích LC-MS trực tuyến.

Việc phân tích trình tự có thể được tiến hành bằng LC-MS/MS trực tuyến và bằng cách phân tích trình tự Edman đối với các pic peptit thu được từ HPLC. Các phân tích ESI LC-MS trực tuyến về sản phẩm phân giải peptit có thể được thực hiện để xác định khối lượng và trình tự chính xác của các peptit mà được tách bằng HPLC. Độ đồng nhất của các peptit được chọn lọc có mặt trong các pic peptit từ bước phân giải bằng proteaza có thể được xác định theo đó.

Ví dụ 13

Nghiên cứu trên khỉ cynomolgus

Cấu trúc mã hóa cho protein liên kết kháng nguyên được đặt tên ở đây là 16H7

được tạo ra bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trong các ví dụ 1-3. 16H7 được biểu hiện, được tinh chế và được xác định đặc điểm như được mô tả trong các ví dụ 1-5 và được nghiên cứu *in vivo* ở các con khỉ cynomolgus béo phì. 16H7 là kháng thể IgG1 của người hoàn toàn và được mô tả bằng các trình tự nêu trong các bảng 1-4 nêu trên.

Ví dụ 13.1

Thiết kế thí nghiệm

Nghiên cứu này được tiến hành ở các con khỉ cynomolgus béo phì. Các con khỉ này có độ tuổi nằm trong khoảng từ 8 đến 19. Thể trọng của chúng nằm trong khoảng từ 7 đến 14 kg và BMI nằm trong khoảng từ 36 đến 74 kg/m^2. Các con khỉ được làm cho thích nghi trong 6 tuần trước khi bắt đầu sử dụng hợp chất. Trong khoảng thời gian làm thích nghi này, các con khỉ được cho làm quen với các thủ tục liên quan đến nghiên cứu, bao gồm trói trên ghế, tiêm dưới da (PBS, 0,1 mL/kg), nuôi qua ống (nước, 10 mL/kg), và hút máu để lấy mẫu OGTT (Oral Glucose Tolerance Test: thử nghiệm dung nạp glucoza qua đường miệng) và không OGTT. Sau 4 tuần tập luyện, các thông số chuyển hóa huyết tương và OGTT nền được đo. 20 con khỉ được chọn lọc và được phân ngẫu nhiên vào hai nhóm điều trị để nhận các mức nền tương tự nhau về thể trọng, profin OGTT glucoza, và mức triglyxerit và glucoza huyết tương.

Nghiên cứu này được tiến hành theo kiểu mù. Môi trường dẫn thuốc (n=10), 16H7 (n=10). Hợp chất được cho dùng hai tuần một lần (5 mg/kg). Vào tuần mà các động vật không được tiêm 16H7, chúng được tiêm môi trường dẫn thuốc thay vào đó. Sau 2 lần tiêm 16H7, các động vật được theo dõi trong suốt 6 tuần nữa về sự đào thải hợp chất và sự hồi phục từ điều trị. Sự hấp thu thực phẩm, thể trọng, hóa học lâm sàng và OGTT được theo dõi trong suốt nghiên cứu. Sự hấp thu thực phẩm được đo mỗi bữa ăn. Thể trọng được đo hằng tuần. Các mẫu máu được thu gom vào các ngày khác nhau trong trạng thái đói hoặc no để đo mức glucoza, insulin và triglyxerit. OGTT được tiến hành hai tuần một lần sau khi bắt đầu nghiên cứu. Ngày bắt đầu điều trị được gọi là 0 và kế hoạch nghiên cứu chi tiết được thể hiện trên Fig.14.

Các kết quả được trình bày trong ví dụ này là dữ liệu thu được trong suốt 68 ngày nghiên cứu.

Ví dụ 13.2

Tác dụng của 16H7 đối với sự hấp thu thực phẩm

Các động vật được cho ăn hai lần mỗi ngày, trong đó mỗi động vật nhận 120 g thực phẩm đã được bào chế được thiết lập trong khoảng thời gian làm thích nghi. Thực phẩm còn thừa được lấy ra và được cân sau mỗi bữa ăn để tính toán sự hấp thu thực phẩm. Các thời điểm cho ăn nằm trong khoảng từ 8:00 sáng đến 8:30 sáng (±30 phút) và sau đó là từ 4:30 chiều đến 5:00 chiều (±30 phút). Hoa quả (150 g) được cấp cho mỗi động vật vào lúc 11:30 đến 12:30 chiều (±30 phút) mỗi ngày.

So với môi trường dẫn thuốc, 16H7 làm giảm sự hấp thu thực phẩm ở các con khỉ. Tác dụng giảm bớt và sự hấp thu thực phẩm quay trở lại sát với nền hoặc mức đối chứng sau khoảng 21 ngày điều trị. 16H7 không có tác dụng đáng kể đối với sự hấp thu thực phẩm bữa sáng (Fig.15) và chỉ làm giảm vừa phải sự hấp thu thực phẩm vào bữa chiều trong khi điều trị (Fig.16). Sự tăng hấp thu thực phẩm bữa sáng được thấy sau ngày 49 (Fig.15). Trong suốt nghiên cứu (và thậm chí là trong khoảng thời gian làm thích nghi), sự hấp thu hoa quả dường như thấp hơn ở nhóm 16H7 so với nhóm môi trường dẫn thuốc. Về tổng thể, 16H7 thể hiện tác dụng đáng kể đối với việc ức chế sự hấp thu thực phẩm.

Ví dụ 13.3

Tác dụng của 16H7 đối với thể trọng

Thể trọng được theo dõi hằng tuần trong suốt nghiên cứu. Trong khoảng thời gian điều trị là 4 tuần, thể trọng của các động vật được điều trị bằng môi trường dẫn thuốc giữ nguyên không đổi trong khi thể trọng của các động vật được điều trị bằng 16H7 giảm dần. Thể trọng không quay trở lại mức nền cho đến thời điểm cuối của khoảng thời gian đào thải kéo dài 6 tuần (Fig.17).

Ví dụ 13.4

Tác dụng của 16H7 đối với chỉ số khối cơ thể (BMI), chu vi vòng bụng (AC) và độ dày nếp gấp da (SFT)

BMI, AC và SFT được theo dõi hằng tuần trong suốt nghiên cứu, cả trước và sau khi sử dụng hợp chất thử nghiệm khi thể trọng được cân. BMI được định nghĩa là thể trọng của cá thể chia cho bình phương chiều cao của cá thể đó. SFT là độ dày của lớp kép gồm da và lớp mỡ dưới nó theo như được đo bằng thước cặp. BMI, SFT và

AC là các phép đo tương đối chính xác, đơn giản và không đắt về thành phần cơ thể, là chỉ thị cụ thể về lớp mỡ dưới da. Các động vật được điều trị bằng môi trường dẫn thuốc thể hiện BMI, SFT và AC tương đối ổn định trong suốt nghiên cứu. Các động vật được điều trị bằng 16H7 thể hiện mức BMI, AC và SFT giảm trong khoảng thời gian nghiên cứu kéo dài 4 tuần, gợi ý rằng hợp chất 16H7 làm giảm khối lượng chất béo. Các kết quả được thể hiện trong các Fig.18-20, một cách tương ứng. Các thông số đo được này không quay trở lại giá trị nền tại thời điểm cuối của khoảng thời gian đào thải kéo dài 6 tuần.

Ví dụ 13.5

Tác dụng của 16H7 đối với thử nghiệm dung nạp glucoza qua đường miệng (OGTT)

Thử nghiệm OGTT được tiến hành trước và sau khi bắt đầu điều trị. Trước các lần tiêm 16H7, giá trị nền đối với mức glucoza và insulin được đo trong suốt thử nghiệm OGTT (các Fig.21 và 22, một cách tương ứng) và không khác biệt đến mức có ý nghĩa về mặt thống kê giữa nhóm môi trường dẫn thuốc và nhóm 16H7. Các thử nghiệm OGTT sau khi dùng thuốc được thực hiện hai tuần một lần trong khoảng thời gian điều trị và sau khoảng thời gian đào thải kéo dài 3 tuần. 16H7 cải thiện đôi chút khả năng dung nạp glucoza sau 4 tuần điều trị và 3 tuần đào thải. Mô hình động vật được sử dụng không phải là không dung nạp glucoza, giải thích cho các tác dụng vừa phải được quan sát thấy (Fig.21). Mức insulin được làm giảm đến mức có ý nghĩa về mặt thống kê ở các động vật được điều trị bằng 16H7 (mức ý nghĩa được quan sát tại thời điểm 0 trong thử nghiệm OGTT được thực hiện sau 2 tuần điều trị, tại thời điểm 0 và 15 phút trong thử nghiệm OGTT được thực hiện sau 4 tuần điều trị và tại thời điểm 0 và 60 phút trong thử nghiệm OGTT được thực hiện sau 2 tuần điều trị) (Fig.22).

Ví dụ 13.6

Tác dụng của 16H7 đối với mức insulin và glucoza huyết khi đói và khi no

Máu được thu gom từ các động vật nhịn đói qua đêm hoặc trong tình trạng no sau khi cho ăn vào buổi sáng. Trong tình trạng đói, việc hút máu được thực hiện hằng tuần 5 ngày sau mỗi lần tiêm. Trong tình trạng no, việc hút máu được thực hiện vào các ngày 2, 11, 16, 25 và 46 sau lần tiêm thứ nhất. 16H7 không làm giảm mức glucoza huyết khi đói và khi no (các Fig.23 và 25). Không quan sát thấy sự giảm glucoza huyết ở bất kỳ con khỉ nào trong số các con khỉ được điều trị bằng 16H7. Tuy nhiên, 16H7

làm giảm đến mức có ý nghĩa về mặt thống kê mức insulin huyết tương khi đói và khi no (các Fig.24 và 26).

Ví dụ 13.7

Tác dụng của 16H7 đối với mức triglyxerit

Các phép đo được thực hiện từ cùng các mẫu thu gom được để đo glucoza và insulin. Mức triglyxerit bị giảm đáng kể ở các động vật được điều trị bằng 16H7 khi được đo trong tình trạng đói hoặc no (các Fig.27 và 28).

Ví dụ 13.8

Kết luận

Trong nghiên cứu được tiến hành ở các con khỉ cynomolgus đực béo phì, các con khỉ được điều trị bằng 16H7 thể hiện các thông số chuyển hóa được cải thiện. Thể trọng được làm giảm và thành phần cơ thể được cải thiện. Quan sát thấy sự giảm hấp thu thực phẩm trong thời gian ngắn và tác dụng giảm bớt và sự hấp thu thực phẩm khôi phục về mức nền hoặc mức đối chứng tại thời điểm 21 ngày trong nghiên cứu. Mức insulin và triglyxerit khi đói cũng được làm giảm nhờ 16H7. Mức insulin đo được trong suốt thử nghiệm OGTT cũng được cải thiện.

Ví dụ 14

Các dạng biến thể của protein liên kết kháng nguyên 16H7 và 22H5

Protein liên kết kháng nguyên 16H7 và 22H5, được nêu trong bản mô tả này trong các bảng 1-4, được gây đột biến để tạo ra các tính chất khác nhau cho phân tử, như sự thay đổi độ tan, pI, tổng điện tích, tính gây miễn dịch ở người và ở mô hình động vật, độ ổn định, v.v.. Các đột biến chứa đột biến bổ sung, đột biến khuyết hoặc đột biến thế trong chuỗi nhẹ (được đặt tên là "LC", SEQ ID NO: 14) hoặc chuỗi nặng (được đặt tên là "HC", SEQ ID NO: 32) của phân tử. Các đột biến điểm đơn lẻ được đề xuất trong bản mô tả này được tạo ra một cách riêng biệt hoặc hai hoặc nhiều đột biến có thể được kết hợp.

Ví dụ về các đột biến và các tổ hợp của các đột biến mà được đưa vào trong các trình tự chuỗi nhẹ và chuỗi nặng của 16H7 bao gồm các đột biến và các tổ hợp sau:

I83K (trong chuỗi nặng 16H7) (SEQ ID NO: 396)

E16Q (trong chuỗi nặng 16H7) + V24F (trong chuỗi nặng 16H7) + I83T (trong chuỗi nặng 16H7) + S100I (trong chuỗi nặng 16H7) + T119L (trong chuỗi nặng 16H7) (SEQ ID NO: 395)

D109S (trong chuỗi nặng 16H7) (SEQ ID NO: 401)

Đột biến khuyết Y107 (trong chuỗi nặng 16H7) (SEQ ID NO: 400)

Đột biến cài xen gốc Y trên phía đầu tận N của Y107 (trong chuỗi nặng 16H7) (SEQ ID NO: 405)

D88R + P89A + V90E (trong chuỗi nặng 16H7) (SEQ ID NO: 398)

D49Y (trong chuỗi nhẹ 16H7) (SEQ ID NO: 386)

D49A (trong chuỗi nhẹ 16H7) (SEQ ID NO: 387)

D91A (trong chuỗi nhẹ 16H7) (SEQ ID NO: 388)

D49A (trong chuỗi nhẹ 16H7) + D91A (trong chuỗi nhẹ 16H7) (SEQ ID NO: 389)

Q16K (trong chuỗi nhẹ 16H7) (SEQ ID NO: 385)

Ví dụ về các đột biến và các tổ hợp của các đột biến mà được đưa vào trong các trình tự chuỗi nhẹ và chuỗi nặng của 22H5 bao gồm các đột biến và các tổ hợp sau:

N92Q (trong chuỗi nhẹ 22H5) (SEQ ID NO: 402)

S94A (trong chuỗi nhẹ 22H5) (SEQ ID NO: 403)

C109S (trong chuỗi nặng 22H5) (SEQ ID NO: 404)

Một cách tổng kết, protein liên kết kháng nguyên được tạo ra chứa các cặp chuỗi nặng và chuỗi nhẹ 16H7 sau:

(i) chuỗi nhẹ 16H7 (SEQ ID NO: 14) được bắt cặp với chuỗi nặng 16H7 chứa I83K (SEQ ID NO: 396);

(ii) chuỗi nhẹ 16H7 (SEQ ID NO: 14) được bắt cặp với chuỗi nặng 16H7 chứa E16Q, V24F, I83T, S100I, T119L (SEQ ID NO: 395);

(iii) chuỗi nhẹ 16H7 (SEQ ID NO: 14) được bắt cặp với chuỗi nặng 16H7 chứa D109S (SEQ ID NO: 401);

(iv) chuỗi nhẹ 16H7 (SEQ ID NO: 14) được bắt cặp với chuỗi nặng 16H7 chứa đột biến khuyết Y107 (SEQ ID NO: 400);

(v) chuỗi nhẹ 16H7 (SEQ ID NO: 14) được bắt cặp với chuỗi nặng 16H7 chứa đột biến cài xen gốc Y trên phía đầu tận N của Y107 (SEQ ID NO: 405);

(vi) chuỗi nhẹ 16H7 (SEQ ID NO: 14) được bắt cặp với chuỗi nặng 16H7 chứa D88R, P89A, V90E (SEQ ID NO: 398);

(vii) chuỗi nặng 16H7 (SEQ ID NO: 32) được bắt cặp với chuỗi nhẹ 16H7 chứa D49Y (SEQ ID NO: 386);

(viii) chuỗi nặng 16H7 (SEQ ID NO: 32) được bắt cặp với chuỗi nhẹ 16H7 chứa D49A (LC) (SEQ ID NO: 387);

(xi) chuỗi nặng 16H7 (SEQ ID NO: 32) được bắt cặp với chuỗi nhẹ 16H7 chứa D91A (SEQ ID NO: 388);

(ix) chuỗi nặng 16H7 (SEQ ID NO: 32) được bắt cặp với chuỗi nhẹ 16H7 chứa D49A, D91A (SEQ ID NO: 389);

(x) chuỗi nặng 16H7 (SEQ ID NO: 32) được bắt cặp với chuỗi nhẹ 16H7 chứa Q16K (LC) (SEQ ID NO: 385);

và các cặp trình tự chuỗi nặng và chuỗi nhẹ 22H5 sau:

(xi) chuỗi nặng 22H5 (SEQ ID NO: 31) được bắt cặp với chuỗi nhẹ 22H5 chứa N92Q (LC) (SEQ ID NO: 402);

(xii) chuỗi nặng 22H5 (SEQ ID NO: 31) được bắt cặp với chuỗi nhẹ 22H5 chứa S94A (LC) (SEQ ID NO: 403);

(xiii) chuỗi nhẹ 22H5 (SEQ ID NO: 13) được bắt cặp với chuỗi nặng 22H5 chứa C109S (HC) (SEQ ID NO: 404);

(xiv) chuỗi nhẹ 22H5 (SEQ ID NO: 13) được bắt cặp với chuỗi nặng 22H5 chứa đột biến cài xen gốc tyrosin tại vị trí 107 (SEQ ID NO: 405).

Trình tự axit amin của các biến thể chuỗi nhẹ được tạo ra được thể hiện trong bảng 6.

Bảng 6A. Trình tự axit amin của biến thể 16H7 và 22H5

Trình tự lõi	Biến thể	Bắt cặp với	SEQ ID NO của trình tự được bắt cặp	Trình tự axit amin của chuỗi biến thể	SEQ ID NO:
chuỗi nhẹ 16H7	Q16K	H3	32	SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCG GNNIGSESVHWYQQKPGQAPVL VVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGDEADYYCQVW DGNSDHVVFGGGTKLTVLGQPK ANPTVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADGSPV KAGVETTKPSKQSNNKYAASSY LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS	385
chuỗi nhẹ 16H7	D49Y	H3	32	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCG GNNIGSESVHWYQQKPGQAPVL VVYYDSDRPSGIPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGDEADYYCQVW DGNSDHVVFGGGTKLTVLGQPK ANPTVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADGSPV KAGVETTKPSKQSNNKYAASSY LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS	386
chuỗi nhẹ 16H7	D49A	H3	32	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCG GNNIGSESVHWYQQKPGQAPVL VVYADSDRPSGIPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGDEADYYCQVW DGNSDHVVFGGGTKLTVLGQPK ANPTVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADGSPV KAGVETTKPSKQSNNKYAASSY LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS	387

Trình tự lõi	Biến thể	Bắt cặp với	SEQ ID NO của trình tự được bắt cặp	Trình tự axit amin của chuỗi biến thể	SEQ ID NO:
chuỗi nhẹ 16H7	Q16K	H3	32	SYVLTQPPSVSVAPG**K**TARITCG GNNIGSESVHWYQQKPGQAPVL VVY**D**DSDRPSGIPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGDEADYYCQVW **D**GNSDHVVFGGGTKLTVLGQPK ANPTVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADGSPV KAGVETTKPSKQSNNKYAASSY LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS	385
chuỗi nhẹ 16H7	D49Y	H3	32	SYVLTQPPSVSVAPG**Q**TARITCG GNNIGSESVHWYQQKPGQAPVL VVY**Y**DSDRPSGIPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGDEADYYCQVW **D**GNSDHVVFGGGTKLTVLGQPK ANPTVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADGSPV KAGVETTKPSKQSNNKYAASSY LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS	386
chuỗi nhẹ 16H7	D91A	H3	32	SYVLTQPPSVSVAPG**Q**TARITCG GNNIGSESVHWYQQKPGQAPVL VVY**D**DSDRPSGIPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGDEADYYCQVW **A**GNSDHVVFGGGTKLTVLGQPK ANPTVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADGSPV KAGVETTKPSKQSNNKYAASSY LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS	388

Trình tự lõi	Biến thể	Bắt cặp với	SEQ ID NO của trình tự được bắt cặp	Trình tự axit amin của chuỗi biến thể	SEQ ID NO:
chuỗi nhẹ 16H7	Q16K	H3	32	SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCG GNNIGSESVHWYQQKPGQAPVL VVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGDEADYYCQVW DGNSDHVVFGGGTKLTVLGQPK ANPTVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADGSPV KAGVETTKPSKQSNNKYAASSY LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS	385
chuỗi nhẹ 16H7	D49Y	H3	32	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCG GNNIGSESVHWYQQKPGQAPVL VVYYDSDRPSGIPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGDEADYYCQVW DGNSDHVVFGGGTKLTVLGQPK ANPTVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADGSPV KAGVETTKPSKQSNNKYAASSY LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS	386
chuỗi nhẹ 16H7	D49A + D91A	H3	32	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCG GNNIGSESVHWYQQKPGQAPVL VVYADSDRPSGIPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGDEADYYCQVW AGNSDHVVFGGGTKLTVLGQPK ANPTVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADGSPV KAGVETTKPSKQSNNKYAASSY LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS	389

Trình tự lõi	Biến thể	Bắt cặp với	SEQ ID NO của trình tự được bắt cặp	Trình tự axit amin của chuỗi biến thể	SEQ ID NO:
chuỗi nhẹ 16H7	Q16K	H3	32	SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCG GNNIGSESVHWYQQKPGQAPVL VVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGDEADYYCQVW DGNSDHVVFGGGTKLTVLGQPK ANPTVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADGSPV KAGVETTKPSKQSNNKYAASSY LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS	385
chuỗi nhẹ 16H7	D49Y	H3	32	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCG GNNIGSESVHWYQQKPGQAPVL VVYYDSDRPSGIPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGDEADYYCQVW DGNSDHVVFGGGTKLTVLGQPK ANPTVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADGSPV KAGVETTKPSKQSNNKYAASSY LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS	386
chuỗi nặng 16H7	V24F	L3	14	QVTLKESGPVLVKPTETLTLTCT FSGFSLNNARMGVSWIRQPPGK ALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSR LTISKDTSKSQVVLIMTNMDPVD TATYYCARSVVTGGYYYDGMD VWGQGTTVTVSSASTKGPSVFP LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGT QTYTCNVDHKPSNTKVDKTVER KCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIE KTISKTKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPMLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK	390

Trình tự lõi	Biến thể	Bắt cặp với	SEQ ID NO của trình tự được bắt cặp	Trình tự axit amin của chuỗi biến thể	SEQ ID NO:
chuỗi nhẹ 16H7	Q16K	H3	32	SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCG GNNIGSESVHWYQQKPGQAPVL VVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGDEADYYCQVW DGNSDHVVFGGGTKLTVLGQPK ANPTVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADGSPV KAGVETTKPSKQSNNKYAASSY LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS	385
chuỗi nhẹ 16H7	D49Y	H3	32	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCG GNNIGSESVHWYQQKPGQAPVL VVYYDSDRPSGIPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGDEADYYCQVW DGNSDHVVFGGGTKLTVLGQPK ANPTVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADGSPV KAGVETTKPSKQSNNKYAASSY LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS	386
chuỗi nặng 16H7	I83T	L3	14	QVTLKESGPVLVKPTETLTLTCT VSGFSLNNARMGVSWIRQPPGK ALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSR LTISKDTSKSQVVLTMTNMDPV DTATYYCARSVVTGGYYYDGM DVWGQGTTVTVSSASTKGPSVF PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGT QTYTCNVDHKPSNTKVDKTVER KCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIE KTISKTKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPMLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK	391

Trình tự lõi	Biến thể	Bắt cặp với	SEQ ID NO của trình tự được bắt cặp	Trình tự axit amin của chuỗi biến thể	SEQ ID NO:
chuỗi nhẹ 16H7	Q16K	H3	32	SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCG GNNIGSESVHWYQQKPGQAPVL VVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGDEADYYCQVW DGNSDHVVFGGGTKLTVLGQPK ANPTVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADGSPV KAGVETTKPSKQSNNKYAASSY LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS	385
chuỗi nhẹ 16H7	D49Y	H3	32	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCG GNNIGSESVHWYQQKPGQAPVL VVYYDSDRPSGIPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGDEADYYCQVW DGNSDHVVFGGGTKLTVLGQPK ANPTVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADGSPV KAGVETTKPSKQSNNKYAASSY LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS	386
chuỗi nặng 16H7	V24F+ I83T	L3	14	QVTLKESGPVLVKPTETLTLTCT FSGFSLNNARMGVSWIRQPPGK ALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSR LTISKDTSKSQVVLTMTNMDPV DTATYYCARSVVTGGYYYDGM DVWGQGTTVTVSSASTKGPSVF PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGT QTYTCNVDHKPSNTKVDKTVER KCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIE KTISKTKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPMLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK	392

Trình tự lõi	Biến thể	Bắt cặp với	SEQ ID NO của trình tự được bắt cặp	Trình tự axit amin của chuỗi biến thể	SEQ ID NO:
chuỗi nhẹ 16H7	Q16K	H3	32	SYVLTQPPSVSVAPG**K**TARITCG GNNIGSESVHWYQQKPGQAPVL VVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGDEADYYCQVW DGNSDHVVFGGGTKLTVLGQPK ANPTVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADGSPV KAGVETTKPSKQSNNKYAASSY LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS	385
chuỗi nhẹ 16H7	D49Y	H3	32	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCG GNNIGSESVHWYQQKPGQAPVL VVY**Y**DSDRPSGIPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGDEADYYCQVW DGNSDHVVFGGGTKLTVLGQPK ANPTVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADGSPV KAGVETTKPSKQSNNKYAASSY LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS	386
chuỗi nặng 16H7	E16Q+ V24F+ I83T	L3	14	QVTLKESGPVLVKPT**Q**TLTLTCT **F**SGFSLNNARMGVSWIRQPPGK ALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSR LTISKDTSKSQVVL**T**MTNMDPV DTATYYCARSVVTGGYYYDGM DVWGQGTTVTVSSASTKGPSVF PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGT QTYTCNVDHKPSNTKVDKTVER KCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIE KTISKTKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPMLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK	393

Trình tự lõi	Biến thể	Bắt cặp với	SEQ ID NO của trình tự được bắt cặp	Trình tự axit amin của chuỗi biến thể	SEQ ID NO:
chuỗi nhẹ 16H7	Q16K	H3	32	SYVLTQPPSVSVAPG**K**TARITCG GNNIGSESVHWYQQKPGQAPVL VVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGDEADYYCQVW DGNSDHVVFGGGTKLTVLGQPK ANPTVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADGSPV KAGVETTKPSKQSNNKYAASSY LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS	385
chuỗi nhẹ 16H7	D49Y	H3	32	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCG GNNIGSESVHWYQQKPGQAPVL VVY**Y**DSDRPSGIPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGDEADYYCQVW DGNSDHVVFGGGTKLTVLGQPK ANPTVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADGSPV KAGVETTKPSKQSNNKYAASSY LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS	386
chuỗi nặng 16H7	E16Q+ V24F+ I83T+ T119L	L3	14	QVTLKESGPVLVKPT**Q**TLTLTCT **F**SGFSLNNARMGVSWIRQPPGK ALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSR LTISKDTSKSQVVL**T**MTNMDPV DTATYYCARSVVTGGYYYDGM DVWGQGT**L**VTVSSASTKGPSVF PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGT QTYTCNVDHKPSNTKVDKTVER KCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIE KTISKTKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPMLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK	394

Trình tự lõi	Biến thể	Bắt cặp với	SEQ ID NO của trình tự được bắt cặp	Trình tự axit amin của chuỗi biến thể	SEQ ID NO:
chuỗi nhẹ 16H7	Q16K	H3	32	SYVLTQPPSVSVAPG**K**TARITCG GNNIGSESVHWYQQKPGQAPVL VVY**D**DSDRPSGIPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGDEADYYCQVW **D**GNSDHVVFGGGTKLTVLGQPK ANPTVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADGSPV KAGVETTKPSKQSNNKYAASSY LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS	385
chuỗi nhẹ 16H7	D49Y	H3	32	SYVLTQPPSVSVAPG**Q**TARITCG GNNIGSESVHWYQQKPGQAPVL VVY**Y**DSDRPSGIPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGDEADYYCQVW **D**GNSDHVVFGGGTKLTVLGQPK ANPTVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADGSPV KAGVETTKPSKQSNNKYAASSY LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS	386
chuỗi nặng 16H7	E16Q+ V24F+ I83T+ S100I+ T119L	L3	14	QVTLKESGPVLVKPT**Q**TLTLTCT **F**SGFSLNNARMGVSWIRQPPGK ALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSR LTISKDTSKSQVVL**T**MTNM**D**PV DTATYYCAR**I**VVTGGY**Y**Y**D**GM DVWGQGT**L**VTVSSASTKGPSVF PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGT QTYTCNVDHKPSNTKVDKTVER KCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIE KTISKTKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPMLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK	395

Trình tự lõi	Biến thể	Bắt cặp với	SEQ ID NO của trình tự được bắt cặp	Trình tự axit amin của chuỗi biến thể	SEQ ID NO:
chuỗi nhẹ 16H7	Q16K	H3	32	SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCG GNNIGSESVHWYQQKPGQAPVL VVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGDEADYYCQVW DGNSDHVVFGGGTKLTVLGQPK ANPTVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADGSPV KAGVETTKPSKQSNNKYAASSY LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS	385
chuỗi nhẹ 16H7	D49Y	H3	32	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCG GNNIGSESVHWYQQKPGQAPVL VVYYDSDRPSGIPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGDEADYYCQVW DGNSDHVVFGGGTKLTVLGQPK ANPTVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADGSPV KAGVETTKPSKQSNNKYAASSY LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS	386
chuỗi nặng 16H7	I83K	L3	14	QVTLKESGPVLVKPTETLTLTCT VSGFSLNNARMGVSWIRQPPGK ALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSR LTISKDTSKSQVVLKMTNMDPV DTATYYCARSVVTGGYYYDGM DVWGQGTTVTVSSASTKGPSVF PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGT QTYTCNVDHKPSNTKVDKTVER KCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIE KTISKTKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPMLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK	396

Trình tự lõi	Biến thể	Bắt cặp với	SEQ ID NO của trình tự được bắt cặp	Trình tự axit amin của chuỗi biến thể	SEQ ID NO:
chuỗi nhẹ 16H7	Q16K	H3	32	SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCG GNNIGSESVHWYQQKPGQAPVL VVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGDEADYYCQVW DGNSDHVVFGGGTKLTVLGQPK ANPTVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADGSPV KAGVETTKPSKQSNNKYAASSY LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS	385
chuỗi nhẹ 16H7	D49Y	H3	32	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCG GNNIGSESVHWYQQKPGQAPVL VVYYDSDRPSGIPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGDEADYYCQVW DGNSDHVVFGGGTKLTVLGQPK ANPTVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADGSPV KAGVETTKPSKQSNNKYAASSY LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS	386
chuỗi nặng 16H7	S100I	L3	14	QVTLKESGPVLVKPTETLTLTCT VSGFSLNNARMGVSWIRQPPGK ALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSR LTISKDTSKSQVVLIMTNMDPVD TATYYCARIVVTGGYYYDGMD VWGQGTTVTVSSASTKGPSVFP LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGT QTYTCNVDHKPSNTKVDKTVER KCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIE KTISKTKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPMLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK	397

Trình tự lõi	Biến thể	Bắt cặp với	SEQ ID NO của trình tự được bắt cặp	Trình tự axit amin của chuỗi biến thể	SEQ ID NO:
chuỗi nhẹ 16H7	Q16K	H3	32	SYVLTQPPSVSVAPG**K**TARITCG GNNIGSESVHWYQQKPGQAPVL VVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGDEADYYCQVW DGNSDHVVFGGGTKLTVLGQPK ANPTVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADGSPV KAGVETTKPSKQSNNKYAASSY LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS	385
chuỗi nhẹ 16H7	D49Y	H3	32	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCG GNNIGSESVHWYQQKPGQAPVL VVY**Y**DSDRPSGIPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGDEADYYCQVW DGNSDHVVFGGGTKLTVLGQPK ANPTVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADGSPV KAGVETTKPSKQSNNKYAASSY LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS	386
chuỗi nặng 16H7	D88R+ P89A+ V90E	L3	14	QVTLKESGPVLVKPTETLTLTCT VSGFSLNNARMGVSWIRQPPGK ALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSR LTISKDTSKSQVVLIMTNM**RAE**D TATYYCARSVVTGGYYYDGMD VWGQGTTVTVSSASTKGPSVFP LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGT QTYTCNVDHKPSNTKVDKTVER KCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIE KTISKTKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPMLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK	398

Trình tự lõi	Biến thể	Bắt cặp với	SEQ ID NO của trình tự được bắt cặp	Trình tự axit amin của chuỗi biến thể	SEQ ID NO:
chuỗi nhẹ 16H7	Q16K	H3	32	SYVLTQPPSVSVAPG**K**TARITCG GNNIGSESVHWYQQKPGQAPVL VVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGDEADYYCQVW DGNSDHVVFGGGTKLTVLGQPK ANPTVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADGSPV KAGVETTKPSKQSNNKYAASSY LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS	385
chuỗi nhẹ 16H7	D49Y	H3	32	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCG GNNIGSESVHWYQQKPGQAPVL VVY**Y**DSDRPSGIPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGDEADYYCQVW DGNSDHVVFGGGTKLTVLGQPK ANPTVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADGSPV KAGVETTKPSKQSNNKYAASSY LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS	386
chuỗi nặng 16H7	D88R+ P89A+ V90E+ S100I	L3	14	QVTLKESGPVLVKPTETLTLTCT VSGFSLNNARMGVSWIRQPPGK ALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSR LTISKDTSKSQVVLIMTNM**RAE**D TATYYCAR**I**VVTGGYYYDGMD VWGQGTTVTVSSASTKGPSVFP LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGT QTYTCNVDHKPSNTKVDKTVER KCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIE KTISKTKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPMLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK	399

Trình tự lõi	Biến thể	Bắt cặp với	SEQ ID NO của trình tự được bắt cặp	Trình tự axit amin của chuỗi biến thể	SEQ ID NO:
chuỗi nhẹ 16H7	Q16K	H3	32	SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCG GNNIGSESVHWYQQKPGQAPVL VVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGDEADYYCQVW DGNSDHVVFGGGTKLTVLGQPK ANPTVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADGSPV KAGVETTKPSKQSNNKYAASSY LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS	385
chuỗi nhẹ 16H7	D49Y	H3	32	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCG GNNIGSESVHWYQQKPGQAPVL VVYYDSDRPSGIPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGDEADYYCQVW DGNSDHVVFGGGTKLTVLGQPK ANPTVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADGSPV KAGVETTKPSKQSNNKYAASSY LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS	386
chuỗi nặng 16H7	Đột biến khuyết Y107	L3	14	QVTLKESGPVLVKPTETLTLTCT VSGFSLNNARMGVSWIRQPPGK ALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSR LTISKDTSKSQVVLIMTNMDPVD TATYYCARSVVTGGYYDGMDV WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQ TYTCNVDHKPSNTKVDKTVERK CCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQFNSTFRVVSVLTVVHQD WLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEK TISKTKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPMLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK	400

Trình tự lõi	Biến thể	Bắt cặp với	SEQ ID NO của trình tự được bắt cặp	Trình tự axit amin của chuỗi biến thể	SEQ ID NO:
chuỗi nhẹ 16H7	Q16K	H3	32	SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCG GNNIGSESVHWYQQKPGQAPVL VVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGDEADYYCQVW DGNSDHVVFGGGTKLTVLGQPK ANPTVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADGSPV KAGVETTKPSKQSNNKYAASSY LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS	385
chuỗi nhẹ 16H7	D49Y	H3	32	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCG GNNIGSESVHWYQQKPGQAPVL VVYYDSDRPSGIPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGDEADYYCQVW DGNSDHVVFGGGTKLTVLGQPK ANPTVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADGSPV KAGVETTKPSKQSNNKYAASSY LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS	386
chuỗi nặng 16H7	D109S	L3	14	QVTLKESGPVLVKPTETLTLTCT VSGFSLNNARMGVSWIRQPPGK ALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSR LTISKDTSKSQVVLIMTNMDPVD TATYYCARSVVTGGYYYSGMD VWGQGTTVTVSSASTKGPSVFP LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGT QTYTCNVDHKPSNTKVDKTVER KCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIE KTISKTKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPMLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK	401

Trình tự lõi	Biến thể	Bắt cặp với	SEQ ID NO của trình tự được bắt cặp	Trình tự axit amin của chuỗi biến thể	SEQ ID NO:
chuỗi nhẹ 16H7	Q16K	H3	32	SYVLTQPPSVSVAPG**K**TARITCG GNNIGSESVHWYQQKPGQAPVL VVY**D**DSDRPSGIPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGDEADYYCQVW **D**GNSDHVVFGGGTKLTVLGQPK ANPTVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADGSPV KAGVETTKPSKQSNNKYAASSY LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS	385
chuỗi nhẹ 16H7	D49Y	H3	32	SYVLTQPPSVSVAPG**Q**TARITCG GNNIGSESVHWYQQKPGQAPVL VVY**Y**DSDRPSGIPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGDEADYYCQVW **D**GNSDHVVFGGGTKLTVLGQPK ANPTVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADGSPV KAGVETTKPSKQSNNKYAASSY LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS	386
chuỗi nhẹ 22H5	N92Q	H2	31	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCG GNNIGSQSVHWYQQKPGQAPVL VVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGDEADYYCQVW D**Q**TSDHVVFGGGTKLTVLGQPK ANPTVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADGSPV KAGVETTKPSKQSNNKYAASSY LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS	402

Trình tự lõi	Biến thể	Bắt cặp với	SEQ ID NO của trình tự được bắt cặp	Trình tự axit amin của chuỗi biến thể	SEQ ID NO:
chuỗi nhẹ 16H7	Q16K	H3	32	SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCG GNNIGSESVHWYQQKPGQAPVL VVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGDEADYYCQVW DGNSDHVVFGGGTKLTVLGQPK ANPTVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADGSPV KAGVETTKPSKQSNNKYAASSY LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS	385
chuỗi nhẹ 16H7	D49Y	H3	32	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCG GNNIGSESVHWYQQKPGQAPVL VVYYDSDRPSGIPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGDEADYYCQVW DGNSDHVVFGGGTKLTVLGQPK ANPTVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADGSPV KAGVETTKPSKQSNNKYAASSY LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS	386
chuỗi nhẹ 22H5	S94A	H2	31	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCG GNNIGSQSVHWYQQKPGQAPVL VVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGDEADYYCQVW DNTADHVVFGGGTKLTVLGQPK ANPTVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADGSPV KAGVETTKPSKQSNNKYAASSY LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS	403

Trình tự lõi	Biến thể	Bắt cặp với	SEQ ID NO của trình tự được bắt cặp	Trình tự axit amin của chuỗi biến thể	SEQ ID NO:
chuỗi nhẹ 16H7	Q16K	H3	32	SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCG GNNIGSESVHWYQQKPGQAPVL VVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGDEADYYCQVW DGNSDHVVFGGGTKLTVLGQPK ANPTVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADGSPV KAGVETTKPSKQSNNKYAASSY LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS	385
chuỗi nhẹ 16H7	D49Y	H3	32	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCG GNNIGSESVHWYQQKPGQAPVL VVYYDSDRPSGIPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGDEADYYCQVW DGNSDHVVFGGGTKLTVLGQPK ANPTVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADGSPV KAGVETTKPSKQSNNKYAASSY LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS	386
chuỗi nặng 22H5	C109S	L2	13	QVTLKESGPVLVKPTETLTLTCT VSGFSLSNARMGVSWIRQPPGK ALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSR LTISKDTSKSQVVLTMTNMDPV DTATYYCARILLVGAYYYSGMD VWGQGTTVTVSSASTKGPSVFP LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGT QTYTCNVDHKPSNTKVDKTVER KCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIE KTISKTKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPMLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK	404

Trình tự lõi	Biến thể	Bắt cặp với	SEQ ID NO của trình tự được bắt cặp	Trình tự axit amin của chuỗi biến thể	SEQ ID NO:
chuỗi nhẹ 16H7	Q16K	H3	32	SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCG GNNIGSESVHWYQQKPGQAPVL VVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGDEADYYCQVW DGNSDHVVFGGGTKLTVLGQPK ANPTVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADGSPV KAGVETTKPSKQSNNKYAASSY LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS	385
chuỗi nhẹ 16H7	D49Y	H3	32	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCG GNNIGSESVHWYQQKPGQAPVL VVYYDSDRPSGIPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGDEADYYCQVW DGNSDHVVFGGGTKLTVLGQPK ANPTVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADGSPV KAGVETTKPSKQSNNKYAASSY LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS	386
chuỗi nặng 16H7	Đột biến cài xen Y107	L3	14	QVTLKESGPVLVKPTETLTLTCT VSGFSLNNARMGVSWIRQPPGK ALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSR LTISKDTSKSQVVLIMTNMDPVD TATYYCARSVVTGGYYYYDGM DVWGQGTTVTVSSASTKGPSVF PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGT QTYTCNVDHKPSNTKVDKTVER KCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIE KTISKTKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPMLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK	405

Bảng 6B. Trình tự axit nucleic của biến thể 16H7 và 22H5

Trình tự lõi	Biến thể	Trình tự axit nucleic	SEQ ID NO:
chuỗi nhẹ 16H7	Q16K	TCCTATGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTG TCAGTGGCCCCAGGA**AAG**ACGGCCAGGAT TACCTGTGGGGGAAACAACATTGGAAGTG AAAGTGTGCACTGGTACCAGCAGAAGCCA GGCCAGGCCCCTGTGCTGGTCGTCTATGAT GATAGCGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGA GCGATTCTCTGGCTCCAACTCTGGGAACAC GGCCACCCTGACCATCAGCAGGGTCGAAG CCGGGGATGAGGCCGACTATTACTGTCAGG TGTGGGATGGTAATAGTGACCATGTGGTAT TCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA GGTCAGCCCAAGGCCAACCCCACTGTCACT CTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTCCAA GCCAACAAGGCCACACTAGTGTGTCTGATC AGTGACTTCTACCCGGGAGCTGTGACAGTG GCCTGGAAGGCAGATGGCAGCCCCGTCAA GGCGGGAGTGGAGACCACCAAACCCTCCA AACAGAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGC AGCTACCTGAGCCTGACGCCCGAGCAGTG GAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGG TCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAG ACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCA	406
chuỗi nhẹ 16H7	D49Y	TCCTATGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTG TCAGTGGCCCCAGGACAGACGGCCAGGAT TACCTGTGGGGGAAACAACATTGGAAGTG AAAGTGTGCACTGGTACCAGCAGAAGCCA GGCCAGGCCCCTGTGCTGGTCGTCTAT**TAT** GATAGCGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGA GCGATTCTCTGGCTCCAACTCTGGGAACAC GGCCACCCTGACCATCAGCAGGGTCGAAG CCGGGGATGAGGCCGACTATTACTGTCAGG TGTGGGATGGTAATAGTGACCATGTGGTAT TCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA GGTCAGCCCAAGGCCAACCCCACTGTCACT CTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTCCAA GCCAACAAGGCCACACTAGTGTGTCTGATC AGTGACTTCTACCCGGGAGCTGTGACAGTG GCCTGGAAGGCAGATGGCAGCCCCGTCAA GGCGGGAGTGGAGACCACCAAACCCTCCA AACAGAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGC AGCTACCTGAGCCTGACGCCCGAGCAGTG GAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGG TCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAG ACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCA	407

Trình tự lõi	Biến thể	Trình tự axit nucleic	SEQ ID NO:
chuỗi nhẹ 16H7	D49A	TCCTATGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTG TCAGTGGCCCCAGGACAGACGGCCAGGAT TACCTGTGGGGGAAACAACATTGGAAGTG AAAGTGTGCACTGGTACCAGCAGAAGCCA GGCCAGGCCCCTGTGCTGGTCGTCTAT**GCT** GATAGCGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGA GCGATTCTCTGGCTCCAACTCTGGGAACAC GGCCACCCTGACCATCAGCAGGGTCGAAG CCGGGGATGAGGCCGACTATTACTGTCAGG TGTGGGATGGTAATAGTGACCATGTGGTAT TCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA GGTCAGCCCAAGGCCAACCCCACTGTCACT CTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTCCAA GCCAACAAGGCCACACTAGTGTGTCTGATC AGTGACTTCTACCCGGGAGCTGTGACAGTG GCCTGGAAGGCAGATGGCAGCCCCGTCAA GGCGGGAGTGGAGACCACCAAACCCTCCA AACAGAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGC AGCTACCTGAGCCTGACGCCCGAGCAGTG GAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGG TCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAG ACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCA	408
chuỗi nhẹ 16H7	D91A	TCCTATGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTG TCAGTGGCCCCAGGACAGACGGCCAGGAT TACCTGTGGGGGAAACAACATTGGAAGTG AAAGTGTGCACTGGTACCAGCAGAAGCCA GGCCAGGCCCCTGTGCTGGTCGTCTATGAT GATAGCGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGA GCGATTCTCTGGCTCCAACTCTGGGAACAC GGCCACCCTGACCATCAGCAGGGTCGAAG CCGGGGATGAGGCCGACTATTACTGTCAGG TGTGG**GCT**GGTAATAGTGACCATGTGGTAT TCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA GGTCAGCCCAAGGCCAACCCCACTGTCACT CTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTCCAA GCCAACAAGGCCACACTAGTGTGTCTGATC AGTGACTTCTACCCGGGAGCTGTGACAGTG GCCTGGAAGGCAGATGGCAGCCCCGTCAA GGCGGGAGTGGAGACCACCAAACCCTCCA AACAGAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGC AGCTACCTGAGCCTGACGCCCGAGCAGTG GAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGG TCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAG ACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCA	409
chuỗi nhẹ	D49A+D91A	TCCTATGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTG TCAGTGGCCCCAGGACAGACGGCCAGGAT	410

Trình tự lõi	Biến thể	Trình tự axit nucleic	SEQ ID NO:
16H7		TACCTGTGGGGGAAACAACATTGGAAGTG AAAGTGTGCACTGGTACCAGCAGAAGCCA GGCCAGGCCCCTGTGCTGGTCGTCTAT**GCT** GATAGCGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGA GCGATTCTCTGGCTCCAACTCTGGGAACAC GGCCACCCTGACCATCAGCAGGGTCGAAG CCGGGGATGAGGCCGACTATTACTGTCAGG TGTGG**GCT**GGTAATAGTGACCATGTGGTAT TCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA GGTCAGCCCAAGGCCAACCCCACTGTCACT CTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTCCAA GCCAACAAGGCCACACTAGTGTGTCTGATC AGTGACTTCTACCCGGGAGCTGTGACAGTG GCCTGGAAGGCAGATGGCAGCCCCGTCAA GGCGGGAGTGGAGACCACCAAACCCTCCA AACAGAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGC AGCTACCTGAGCCTGACGCCCGAGCAGTG GAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGG TCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAG ACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCA	
chuỗi nặng 16H7	V24F	CAGGTCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTGTG CTGGTGAAACCCACAGAGACCCTCACGCTG ACCTGCACCTTCTCTGGGTTCTCACTCAAC AATGCTAGAATGGGTGTGAGCTGGATCCGT CAGCCCCCAGGGAAGGCCCTGGAGTGGCT TGCACACATTTTTTCGAATGACGAAAAATC CTACAGCACATCTCTGAAGAGCAGGCTCAC CATCTCCAAGGACACCTCCAAAAGCCAGGT GGTCCTAATTATGACCAACATGGACCCTGT GGACACAGCCACATATTACTGTGCACGGTC AGTAGTAACTGGCGGCTACTACTACGACGG TATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGG TCACCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCA GGAGCACCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTG GGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAA CCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCT CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCAGCT GTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAAC TTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGA CAAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTGTCGA GTGCCCACCGTGCCCAGCACCACCTGTGGC AGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAA ACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGAC	411

Trình tự lõi	Biến thể	Trình tự axit nucleic	SEQ ID NO:
		CCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGT GAGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCA ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCA GTTCAACAGCACGTTCCGTGTGGTCAGCGT CCTCACCGTTGTGCACCAGGACTGGCTGAA CGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCA ACAAAGGCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAA ACCATCTCCAAAACCAAAGGGCAGCCCCG AGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATC CCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCA GCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACC CCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC CACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTC CTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGA CAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGC ACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCC TGTCTCCGGGTAAA	
chuỗi nặng 16H7	I83T	CAGGTCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTGTG CTGGTGAAACCCACAGAGACCCTCACGCTG ACCTGCACCGTGTCTGGGTTCTCACTCAAC AATGCTAGAATGGGTGTGAGCTGGATCCGT CAGCCCCCAGGGAAGGCCCTGGAGTGGCT TGCACACATTTTTTCGAATGACGAAAAATC CTACAGCACATCTCTGAAGAGCAGGCTCAC CATCTCCAAGGACACCTCCAAAAGCCAGGT GGTCCTAACCATGACCAACATGGACCCTGT GGACACAGCCACATATTACTGTGCACGGTC AGTAGTAACTGGCGGCTACTACTACGACGG TATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGG TCACCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCA GGAGCACCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTG GGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAA CCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCT CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCAGCT GTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAAC TTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGA CAAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTGTCGA GTGCCCACCGTGCCCAGCACCACCTGTGGC AGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAA ACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGAC	412

Trình tự lõi	Biến thể	Trình tự axit nucleic	SEQ ID NO:
		CCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGT GAGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCA ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCA GTTCAACAGCACGTTCCGTGTGGTCAGCGT CCTCACCGTTGTGCACCAGGACTGGCTGAA CGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCA ACAAAGGCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAA ACCATCTCCAAAACCAAAGGGCAGCCCCG AGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATC CCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCA GCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACC CCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC CACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTC CTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGA CAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGC ACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCC TGTCTCCGGGTAAA	
chuỗi nặng 16H7	V24F+I83T	CAGGTCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTGTG CTGGTGAAACCCACAGAGACCCTCACGCTG ACCTGCACCTTCTCTGGGTTCTCACTCAAC AATGCTAGAATGGGTGTGAGCTGGATCCGT CAGCCCCCAGGGAAGGCCCTGGAGTGGCT TGCACACATTTTTTCGAATGACGAAAAATC CTACAGCACATCTCTGAAGAGCAGGCTCAC CATCTCCAAGGACACCTCCAAAAGCCAGGT GGTCCTAACCATGACCAACATGGACCCTGT GGACACAGCCACATATTACTGTGCACGGTC AGTAGTAACTGGCGGCTACTACTACGACGG TATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGG TCACCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCA GGAGCACCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTG GGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAA CCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCT CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCAGCT GTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAAC TTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGA CAAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTGTCGA GTGCCCACCGTGCCCAGCACCACCTGTGGC AGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAA ACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGAC	413

Trình tự lõi	Biến thể	Trình tự axit nucleic	SEQ ID NO:
		CCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGT GAGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCA ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCA GTTCAACAGCACGTTCCGTGTGGTCAGCGT CCTCACCGTTGTGCACCAGGACTGGCTGAA CGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCA ACAAAGGCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAA ACCATCTCCAAAACCAAAGGGCAGCCCCG AGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATC CCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCA GCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACC CCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC CACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTC CTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGA CAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGC ACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCC TGTCTCCGGGTAAA	
chuỗi nặng 16H7	E16Q+V24F+I83T	CAGGTCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTGTG CTGGTGAAACCCACACAGACCCTCACGCTG ACCTGCACCTTCTCTGGGTTCTCACTCAAC AATGCTAGAATGGGTGTGAGCTGGATCCGT CAGCCCCCAGGGAAGGCCCTGGAGTGGCT TGCACACATTTTTTCGAATGACGAAAAATC CTACAGCACATCTCTGAAGAGCAGGCTCAC CATCTCCAAGGACACCTCCAAAAGCCAGGT GGTCCTAACCATGACCAACATGGACCCTGT GGACACAGCCACATATTACTGTGCACGGTC AGTAGTAACTGGCGGCTACTACTACGACGG TATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGG TCACCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCA GGAGCACCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTG GGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAA CCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCT CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCAGCT GTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAAC TTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGA CAAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTGTCGA GTGCCCACCGTGCCCAGCACCACCTGTGGC AGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAA	414

Trình tự lõi	Biến thể	Trình tự axit nucleic	SEQ ID NO:
		ACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGAC CCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGT GAGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCA ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCA GTTCAACAGCACGTTCCGTGTGGTCAGCGT CCTCACCGTTGTGCACCAGGACTGGCTGAA CGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCA ACAAAGGCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAA ACCATCTCCAAAACCAAAGGGCAGCCCCG AGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATC CCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCA GCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACC CCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC CACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTC CTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGA CAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGC ACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCC TGTCTCCGGGTAAA	
chuỗi nặng 16H7	E16Q+V24F+I83T+T119L	CAGGTCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTGTG CTGGTGAAACCCACACAGACCCTCACGCTG ACCTGCACCTTCTCTGGGTTCTCACTCAAC AATGCTAGAATGGGTGTGAGCTGGATCCGT CAGCCCCCAGGGAAGGCCCTGGAGTGGCT TGCACACATTTTTTCGAATGACGAAAAATC CTACAGCACATCTCTGAAGAGCAGGCTCAC CATCTCCAAGGACACCTCCAAAAGCCAGGT GGTCCTAACCATGACCAACATGGACCCTGT GGACACAGCCACATATTACTGTGCACGGTC AGTAGTAACTGGCGGCTACTACTACGACGG TATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCCTGGT CACCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGGCCC ATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAG GAGCACCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTGG GCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAAC CGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCTC TGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCAGCTG TCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCA GCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAACT TCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTAG ATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGAC AAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTGTCGA GTGCCCACCGTGCCCAGCACCACCTGTGGC AGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAA	415

Trình tự lõi	Biến thể	Trình tự axit nucleic	SEQ ID NO:
		ACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGAC CCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGT GAGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCA ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCA GTTCAACAGCACGTTCCGTGTGGTCAGCGT CCTCACCGTTGTGCACCAGGACTGGCTGAA CGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCA ACAAAGGCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAA ACCATCTCCAAAACCAAAGGGCAGCCCCG AGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATC CCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCA GCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACC CCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC CACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTC CTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGA CAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGC ACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCC TGTCTCCGGGTAAA	
chuỗi nặng 16H7	E16Q+V24F+I83T+S100I+T119L	CAGGTCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTGTG CTGGTGAAACCCACACAGACCCTCACGCTG ACCTGCACCTTCTCTGGGTTCTCACTCAAC AATGCTAGAATGGGTGTGAGCTGGATCCGT CAGCCCCCAGGGAAGGCCCTGGAGTGGCT TGCACACATTTTTTCGAATGACGAAAAATC CTACAGCACATCTCTGAAGAGCAGGCTCAC CATCTCCAAGGACACCTCCAAAAGCCAGGT GGTCCTAACCATGACCAACATGGACCCTGT GGACACAGCCACATATTACTGTGCACGGAT CGTAGTAACTGGCGGCTACTACTACGACGG TATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCCTGGT CACCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGGCCC ATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAG GAGCACCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTGG GCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAAC CGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCTC TGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCAGCTG TCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCA GCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAACT TCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTAG ATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGAC AAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTGTCGA GTGCCCACCGTGCCCAGCACCACCTGTGGC AGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAA	416

Trình tự lõi	Biến thể	Trình tự axit nucleic	SEQ ID NO:
		ACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGAC CCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGT GAGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCA ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCA GTTCAACAGCACGTTCCGTGTGGTCAGCGT CCTCACCGTTGTGCACCAGGACTGGCTGAA CGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCA ACAAAGGCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAA ACCATCTCCAAAACCAAAGGGCAGCCCCG AGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATC CCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCA GCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACC CCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC CACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTC CTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGA CAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGC ACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCC TGTCTCCGGGTAAA	
chuỗi nặng 16H7	I83K	CAGGTCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTGTG CTGGTGAAACCCACAGAGACCCTCACGCTG ACCTGCACCGTGTCTGGGTTCTCACTCAAC AATGCTAGAATGGGTGTGAGCTGGATCCGT CAGCCCCCAGGGAAGGCCCTGGAGTGGCT TGCACACATTTTTTCGAATGACGAAAAATC CTACAGCACATCTCTGAAGAGCAGGCTCAC CATCTCCAAGGACACCTCCAAAAGCCAGGT GGTCCTAAAGATGACCAACATGGACCCTGT GGACACAGCCACATATTACTGTGCACGGTC AGTAGTAACTGGCGGCTACTACTACGACGG TATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGG TCACCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCA GGAGCACCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTG GGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAA CCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCT CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCAGCT GTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAAC TTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGA CAAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTGTCGA GTGCCCACCGTGCCCAGCACCACCTGTGGC AGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAA	417

Trình tự lõi	Biến thể	Trình tự axit nucleic	SEQ ID NO:
		ACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGAC CCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGT GAGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCA ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCA GTTCAACAGCACGTTCCGTGTGGTCAGCGT CCTCACCGTTGTGCACCAGGACTGGCTGAA CGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCA ACAAAGGCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAA ACCATCTCCAAAACCAAAGGGCAGCCCCG AGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATC CCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCA GCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACC CCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC CACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTC CTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGA CAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGC ACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCC TGTCTCCGGGTAAA	
chuỗi nặng 16H7	S100I	CAGGTCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTGTG CTGGTGAAACCCACAGAGACCCTCACGCTG ACCTGCACCGTGTCTGGGTTCTCACTCAAC AATGCTAGAATGGGTGTGAGCTGGATCCGT CAGCCCCCAGGGAAGGCCCTGGAGTGGCT TGCACACATTTTTTCGAATGACGAAAAATC CTACAGCACATCTCTGAAGAGCAGGCTCAC CATCTCCAAGGACACCTCCAAAAGCCAGGT GGTCCTAATTATGACCAACATGGACCCTGT GGACACAGCCACATATTACTGTGCACGGAT CGTAGTAACTGGCGGCTACTACTACGACGG TATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGG TCACCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCA GGAGCACCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTG GGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAA CCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCT CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCAGCT GTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAAC TTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGA CAAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTGTCGA GTGCCCACCGTGCCCAGCACCACCTGTGGC AGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAA	418

Trình tự lõi	Biến thể	Trình tự axit nucleic	SEQ ID NO:
		ACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGAC CCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGT GAGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCA ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCA GTTCAACAGCACGTTCCGTGTGGTCAGCGT CCTCACCGTTGTGCACCAGGACTGGCTGAA CGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCA ACAAAGGCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAA ACCATCTCCAAAACCAAAGGGCAGCCCCG AGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATC CCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCA GCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACC CCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC CACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTC CTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGA CAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGC ACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCC TGTCTCCGGGTAAA	
chuỗi nặng 16H7	D88R+P89A+ V90E	CAGGTCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTGTG CTGGTGAAACCCACAGAGACCCTCACGCTG ACCTGCACCGTGTCTGGGTTCTCACTCAAC AATGCTAGAATGGGTGTGAGCTGGATCCGT CAGCCCCCAGGGAAGGCCCTGGAGTGGCT TGCACACATTTTTTCGAATGACGAAAAATC CTACAGCACATCTCTGAAGAGCAGGCTCAC CATCTCCAAGGACACCTCCAAAAGCCAGGT GGTCCTAATTATGACCAACATGAGAGCTGA GGACACAGCCACATATTACTGTGCACGGTC AGTAGTAACTGGCGGCTACTACTACGACGG TATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGG TCACCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCA GGAGCACCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTG GGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAA CCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCT CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCAGCT GTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAAC TTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGA CAAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTGTCGA GTGCCCACCGTGCCCAGCACCACCTGTGGC AGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAA	419

Trình tự lõi	Biến thể	Trình tự axit nucleic	SEQ ID NO:
		ACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGAC CCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGT GAGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCA ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCA GTTCAACAGCACGTTCCGTGTGGTCAGCGT CCTCACCGTTGTGCACCAGGACTGGCTGAA CGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCA ACAAAGGCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAA ACCATCTCCAAAACCAAAGGGCAGCCCCG AGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATC CCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCA GCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACC CCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC CACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTC CTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGA CAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGC ACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCC TGTCTCCGGGTAAA	
chuỗi nặng 16H7	D88R+P89A+ V90E+S100I	CAGGTCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTGTG CTGGTGAAACCCACAGAGACCCTCACGCTG ACCTGCACCGTGTCTGGGTTCTCACTCAAC AATGCTAGAATGGGTGTGAGCTGGATCCGT CAGCCCCCAGGGAAGGCCCTGGAGTGGCT TGCACACATTTTTTCGAATGACGAAAAATC CTACAGCACATCTCTGAAGAGCAGGCTCAC CATCTCCAAGGACACCTCCAAAAGCCAGGT GGTCCTAATTATGACCAACATGAGAGCTGA GGACACAGCCACATATTACTGTGCACGGAT CGTAGTAACTGGCGGCTACTACTACGACGG TATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGG TCACCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCA GGAGCACCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTG GGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAA CCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCT CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCAGCT GTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAAC TTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGA CAAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTGTCGA GTGCCCACCGTGCCCAGCACCACCTGTGGC AGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAA	420

Trình tự lõi	Biến thể	Trình tự axit nucleic	SEQ ID NO:
		ACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGAC CCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGT GAGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCA ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCA GTTCAACAGCACGTTCCGTGTGGTCAGCGT CCTCACCGTTGTGCACCAGGACTGGCTGAA CGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCA ACAAAGGCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAA ACCATCTCCAAAACCAAAGGGCAGCCCCG AGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATC CCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCA GCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACC CCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC CACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTC CTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGA CAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGC ACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCC TGTCTCCGGGTAAA	
chuỗi nặng 16H7	Đột biến khuyết Y107	CAGGTCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTGTG CTGGTGAAACCCACAGAGACCCTCACGCTG ACCTGCACCGTGTCTGGGTTCTCACTCAAC AATGCTAGAATGGGTGTGAGCTGGATCCGT CAGCCCCCAGGGAAGGCCCTGGAGTGGCT TGCACACATTTTTTCGAATGACGAAAAATC CTACAGCACATCTCTGAAGAGCAGGCTCAC CATCTCCAAGGACACCTCCAAAAGCCAGGT GGTCCTAATTATGACCAACATGGACCCTGT GGACACAGCCACATATTACTGTGCACGGTC AGTAGTAACTGGCGGCTAC|TACGACGGTA TGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTC ACCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGGCCCA TCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGG AGCACCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTGGG CTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACC GGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCTCT GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCAGCTGT CCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAG CAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAACTT CGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTAG ATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGAC AAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTGTCGA GTGCCCACCGTGCCCAGCACCACCTGTGGC AGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAA	421

Trình tự lõi	Biến thể	Trình tự axit nucleic	SEQ ID NO:
		ACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGAC CCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGT GAGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCA ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCA GTTCAACAGCACGTTCCGTGTGGTCAGCGT CCTCACCGTTGTGCACCAGGACTGGCTGAA CGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCA ACAAAGGCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAA ACCATCTCCAAAACCAAAGGGCAGCCCCG AGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATC CCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCA GCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACC CCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC CACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTC CTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGA CAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGC ACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCC TGTCTCCGGGTAAA	
chuỗi nặng 16H7	D109S	CAGGTCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTGTG CTGGTGAAACCCACAGAGACCCTCACGCTG ACCTGCACCGTGTCTGGGTTCTCACTCAAC AATGCTAGAATGGGTGTGAGCTGGATCCGT CAGCCCCCAGGGAAGGCCCTGGAGTGGCT TGCACACATTTTTTCGAATGACGAAAAATC CTACAGCACATCTCTGAAGAGCAGGCTCAC CATCTCCAAGGACACCTCCAAAAGCCAGGT GGTCCTAATTATGACCAACATGGACCCTGT GGACACAGCCACATATTACTGTGCACGGTC AGTAGTAACTGGCGGCTACTACTACAGCGG TATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGG TCACCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCA GGAGCACCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTG GGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAA CCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCT CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCAGCT GTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAAC TTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGA CAAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTGTCGA GTGCCCACCGTGCCCAGCACCACCTGTGGC AGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAA	422

Trình tự lõi	Biến thể	Trình tự axit nucleic	SEQ ID NO:
		ACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGAC CCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGT GAGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCA ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCA GTTCAACAGCACGTTCCGTGTGGTCAGCGT CCTCACCGTTGTGCACCAGGACTGGCTGAA CGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCA ACAAAGGCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAA ACCATCTCCAAAACCAAAGGGCAGCCCCG AGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATC CCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCA GCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACC CCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC CACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTC CTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGA CAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGC ACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCC TGTCTCCGGGTAAA	
chuỗi nhẹ 22H5	N92Q	TCCTATGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTG TCAGTGGCCCCAGGACAGACGGCCAGGAT TACCTGTGGGGGAAACAACATTGGAAGTC AAAGTGTGCACTGGTACCAGCAGAAGCCA GGCCAGGCCCCTGTCCTGGTCGTCTATGAT GATAGCGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGA GCGATTCTCTGGTTCCAACTCTGGGAACAC GGCCACCCTGACCATCAGCAGGGTCGAAG CCGGGGATGAGGCCGACTATTACTGTCAGG TGTGGGAT**CAG**ACTAGTGATCATGTGGTAT TCGGCGGGGGGACCAAGCTGACCGTCCTA GGTCAGCCCAAGGCCAACCCCACTGTCACT CTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTCCAA GCCAACAAGGCCACACTAGTGTGTCTGATC AGTGACTTCTACCCGGGAGCTGTGACAGTG GCCTGGAAGGCAGATGGCAGCCCCGTCAA GGCGGGAGTGGAGACCACCAAACCCTCCA AACAGAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGC AGCTACCTGAGCCTGACGCCCGAGCAGTG GAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGG TCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAG ACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCA	423
chuỗi nhẹ 22H5	S94A	TCCTATGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTG TCAGTGGCCCCAGGACAGACGGCCAGGAT TACCTGTGGGGGAAACAACATTGGAAGTC	424

Trình tự lõi	Biến thể	Trình tự axit nucleic	SEQ ID NO:
		AAAGTGTGCACTGGTACCAGCAGAAGCCA GGCCAGGCCCCTGTCCTGGTCGTCTATGAT GATAGCGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGA GCGATTCTCTGGTTCCAACTCTGGGAACAC GGCCACCCTGACCATCAGCAGGGTCGAAG CCGGGGATGAGGCCGACTATTACTGTCAGG TGTGGGATAATACT**GCT**GATCATGTGGTAT TCGGCGGGGGGACCAAGCTGACCGTCCTA GGTCAGCCCAAGGCCAACCCCACTGTCACT CTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTCCAA GCCAACAAGGCCACACTAGTGTGTCTGATC AGTGACTTCTACCCGGGAGCTGTGACAGTG GCCTGGAAGGCAGATGGCAGCCCCGTCAA GGCGGGAGTGGAGACCACCAAACCCTCCA AACAGAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGC AGCTACCTGAGCCTGACGCCCGAGCAGTG GAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGG TCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAG ACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCA	
chuỗi nặng 22H5	C109S	CAGGTCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTGTG CTGGTGAAACCCACAGAGACCCTCACGCTG ACCTGCACCGTGTCTGGGTTCTCACTCAGC AATGCTAGAATGGGTGTGAGCTGGATCCGT CAGCCCCCAGGGAAGGCCCTGGAGTGGCT TGCACACATTTTTTCGAATGACGAAAAATC CTACAGCACATCTCTGAAGAGCAGGCTCAC CATCTCCAAGGACACCTCCAAAAGCCAGGT GGTCCTTACCATGACCAACATGGACCCTGT GGACACAGCCACATATTACTGTGCACGGAT ATTATTAGTGGGAGCTTACTACTAC**AGC**CGG TATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGG TCACCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCA GGAGCACCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTG GGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAA CCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCT CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCAGCT GTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAAC TTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGA CAAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTGTCGA GTGCCCACCGTGCCCAGCACCACCTGTGGC AGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAA ACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGAC CCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGT	425

Trình tự lõi	Biến thể	Trình tự axit nucleic	SEQ ID NO:
		GAGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCA ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCA GTTCAACAGCACGTTCCGTGTGGTCAGCGT CCTCACCGTTGTGCACCAGGACTGGCTGAA CGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCA ACAAAGGCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAA ACCATCTCCAAAACCAAAGGGCAGCCCCG AGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATC CCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCA GCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACC CCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC CACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTC CTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGA CAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGC ACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCC TGTCTCCGGGTAAA	
chuỗi nặng 16H7	Đột biến cài xen Y107	CAGGTCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTGTG CTGGTGAAACCCACAGAGACCCTCACGCTG ACCTGCACCGTGTCTGGGTTCTCACTCAAC AATGCTAGAATGGGTGTGAGCTGGATCCGT CAGCCCCCAGGGAAGGCCCTGGAGTGGCT TGCACACATTTTTTCGAATGACGAAAAATC CTACAGCACATCTCTGAAGAGCAGGCTCAC CATCTCCAAGGACACCTCCAAAAGCCAGGT GGTCCTAATTATGACCAACATGGACCCTGT GGACACAGCCACATATTACTGTGCACGGTC AGTAGTAACTGGCGGCTAC**TATT**ACTACGA CGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCA CGGTCACCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGG GCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCT CCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCGGCC CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCC GAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGG CGCTCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCC AGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTC CCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAACTTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAA CGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGT GTCGAGTGCCCACCGTGCCCAGCACCACCT GTGGCAGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCC CCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC CGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTG	426

Trình tự lõi	Biến thể	Trình tự axit nucleic	SEQ ID NO:
		GACGTGAGCCACGAAGACCCCGAGGTCCA GTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGG AGCAGTTCAACAGCACGTTCCGTGTGGTCA GCGTCCTCACCGTTGTGCACCAGGACTGGC TGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTC TCCAACAAAGGCCTCCCAGCCCCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAACCAAAGGGCAGCC CCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCC ATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCT ACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAG AGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGG CTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGT GGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACG TCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTC TGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCT CCCTGTCTCCGGGTAAA	

Bảng 6C. Trình tự axit amin CDR của biến thể

Trình tự lõi	Biến thể	Vị trí của đột biến	CDR1	SEQ ID NO của CDR 1	CDR2	SEQ ID NO của CDR 2	CDR3	SEQ ID NO của CDR 3
chuỗi nhẹ 16H7	Q16K	FW	GGNNIGSESVH	166	DDSDRPS	176	QVWDGNSDHVV	188
chuỗi nhẹ 16H7	D49Y	CDR2	GGNNIGSESVH	166	YDSDRPS	427	QVWDGNSDHVV	188
chuỗi nhẹ 16H7	D49A	CDR2	GGNNIGSESVH	166	ADSDRPS	428	QVWDGNSDHVV	188
chuỗi nhẹ 16H7	D91A	CDR3	GGNNIGSESVH	166	DDSDRPS	176	QVWAGNSDHVV	429
chuỗi nhẹ 16H7	D49A+ D91A	CDR2, CDR3	GGNNIGSESVH	166	ADSDRPS	427	QVWAGNSDHVV	430

Trình tự lõi	Biến thể	Vị trí của đột biến	CDR1	SEQ ID NO của CDR 1	CDR2	SEQ ID NO của CDR 2	CDR3	SEQ ID NO của CDR 3
chuỗi nặng 16H7	V24F	FW	NARM GVS	122	HIFSN DEKS YSTSL KS	133	SVVTG GYYYD GMDV	148
chuỗi nặng 16H7	I83T	FW	NARM GVS	122	HIFSN DEKS YSTSL KS	133	SVVTG GYYYD GMDV	148
chuỗi nặng 16H7	V24F+I83T	FW	NARM GVS	122	HIFSN DEKS YSTSL KS	133	SVVTG GYYYD GMDV	148
chuỗi nặng 16H7	E16Q+V24F+I83T	FW	NARM GVS	122	HIFSN DEKS YSTSL KS	133	SVVTG GYYYD GMDV	148
chuỗi nặng 16H7	E16Q+V24F+I83T+T119L	FW	NARM GVS	122	HIFSN DEKS YSTSL KS	133	SVVTG GYYYD GMDV	148
chuỗi nặng 16H7	E16Q+V24F+I83T+S100I+T119L	FW, CDR3	NARM GVS	122	HIFSN DEKS YSTSL KS	133	IVVTG GYYYD GMDV	431
chuỗi nặng 16H7	I83K	FW	NARM GVS	122	HIFSN DEKS YSTSL KS	133	SVVTG GYYYD GMDV	148
chuỗi nặng 16H7	S100I	CDR3	NARM GVS	122	HIFSN DEKS YSTSL KS	133	IVVTG GYYYD GMDV	432
chuỗi nặng 16H7	D88R+P89A+V90E	FW	NARM GVS	122	HIFSN DEKS YSTSL KS	133	SVVTG GYYYD GMDV	148

Trình tự lõi	Biến thể	Vị trí của đột biến	CDR1	SEQ ID NO của CDR 1	CDR2	SEQ ID NO của CDR 2	CDR3	SEQ ID NO của CDR 3
chuỗi nặng 16H7	D88R+P89A+V90E+S100I	FW, CDR3	NARMGVS	122	HIFSNDEKSYSTSLKS	133	**I**VVTGGYYYDGMDV	433
chuỗi nặng 16H7	Đột biến khuyết Y107	CDR3	NARMGVS	122	HIFSNDEKSYSTSLKS	133	SVVTGGYYDGMDV	434
chuỗi nặng 16H7	D109S	CDR3	NARMGVS	122	HIFSNDEKSYSTSLKS	133	SVVTGGYYY**S**GMDV	435
chuỗi nhẹ 22H5	N92Q	CDR3	GGNNIGSQSVH	167	DDSDRPS	176	QVWD**Q**TSDHVV	436
chuỗi nhẹ 22H5	S94A	CDR3	GGNNIGSQSVH	167	DDSDRPS	176	QVWDNT**A**DHVV	437
chuỗi nặng 22H5	C109S	CDR3	NARMGVS	122	HIFSNDEKSYSTSLKS	133	ILLVGAYYY**S**GMDV	438
chuỗi nặng 16H7	Đột biến cài xen Y107	CDR3	NARMGVS	122	HIFSNDEKSYSTSLKS	133	SVVTGGYYYYDGMDV	439

Bảng 6D. Trình tự axit nucleic CDR của biến thể

Trình tự lõi	Biến thể	Vị trí của đột biến	CDR1	SEQ ID NO của CDR 1	CDR2	SEQ ID NO của CDR 2	CDR3	SEQ ID NO của CDR 3

Trình tự lõi	Biến thể	Vị trí của đột biến	CDR1	SEQ ID NO của CDR 1	CDR2	SEQ ID NO của CDR 2	CDR3	SEQ ID NO của CDR 3
chuỗi nhẹ 16H7	Q16K	FW	GGGGGAAACAACATTGGAAGTGAAAGTGTGCAC	239	GATGATAGCGACCGGCCCTCA	249	CAGGTGTGGGATGGTAATAGTGATCATGTGGTA	260
chuỗi nhẹ 16H7	D49Y	CDR2	GGGGGAAACAACATTGGAAGTGAAAGTGTGCAC	239	**TAT**GATAGCGACCGGCCCTCA	442	CAGGTGTGGGATGGTAATAGTGATCATGTGGTA	260
chuỗi nhẹ 16H7	D49A	CDR2	GGGGGAAACAACATTGGAAGTGAAAGTGTGCAC	239	**GCT**GATAGCGACCGGCCCTCA	443	CAGGTGTGGGATGGTAATAGTGATCATGTGGTA	260
chuỗi nhẹ 16H7	D91A	CDR3	GGGGGAAACAACATTGGAAGTGAAAGTGTGCAC	239	GATGATAGCGACCGGCCCTCA	249	CAGGTGTGG**GCT**GGTAATAGTGACCATGTGGTA	445

Trình tự lõi	Biến thể	Vị trí của đột biến	CDR1	SEQ ID NO của CDR 1	CDR2	SEQ ID NO của CDR 2	CDR3	SEQ ID NO của CDR 3
chuỗi nhẹ 16H7	D49A+ D91A	CDR2, CDR3	GGGGGAAACAACATTGGAAGTGAAGTGTGCAC	239	**GCT**GATAGCGACCGGCCCTCA	444	CAGGTGTGG**GCT**GGTAATAGTGACCATGTGGTA	445
chuỗi nặng 16H7	V24F	FW	AATGCTAGAATGGGTGTGAGC	196	CACATTTTTTCGAATGACGAAAAATCCTACAGCACATCTCTGAAGAGC	206	TCAGTAGTAACTGGCGGCTACTACTACGACGGTATGGACGTC	221
chuỗi nặng 16H7	I83T	FW	AATGCTAGAATGGGTGTGAGC	196	CACATTTTTTCGAATGACGAAAAATCCTACAGCACATCTCTGAAGAGC	206	TCAGTAGTAACTGGCGGCTACTACTACGACGGTATGGACGTC	221

Trình tự lõi	Biến thể	Vị trí của đột biến	CDR1	SEQ ID NO của CDR 1	CDR2	SEQ ID NO của CDR 2	CDR3	SEQ ID NO của CDR 3
chuỗi nặng 16H7	V24F+I 83T	FW	AATG CTAG AATG GGTG TGAG C	196	CACA TTTTT TCGA ATGA CGAA AAA TCCT ACAG CACA TCTCT GAAG AGC	206	TCAGT AGTAA CTGGC GGCTA CTACT ACGAC GGTAT GGACG TC	221
chuỗi nặng 16H7	E16Q+ V24F+I 83T	FW	AATG CTAG AATG GGTG TGAG C	196	CACA TTTTT TCGA ATGA CGAA AAA TCCT ACAG CACA TCTCT GAAG AGC	206	TCAGT AGTAA CTGGC GGCTA CTACT ACGAC GGTAT GGACG TC	221
chuỗi nặng 16H7	E16Q+ V24F+I 83T+T 119L	FW	AATG CTAG AATG GGTG TGAG C	196	CACA TTTTT TCGA ATGA CGAA AAA TCCT ACAG CACA TCTCT GAAG AGC	206	TCAGT AGTAA CTGGC GGCTA CTACT ACGAC GGTAT GGACG TC	221

Trình tự lõi	Biến thể	Vị trí của đột biến	CDR1	SEQ ID NO của CDR 1	CDR2	SEQ ID NO của CDR 2	CDR3	SEQ ID NO của CDR 3
chuỗi nặng 16H7	E16Q+ V24F+I 83T+S 100I+T 119L	FW, CDR3	AATG CTAG AATG GGTG TGAG C	196	CACA TTTTT TCGA ATGA CGAA AAA TCCT ACAG CACA TCTCT GAAG AGC	206	ATCGT AGTAA CTGGC GGCTA CTACT ACGAC GGTAT GGACG TC	446
chuỗi nặng 16H7	I83K	FW	AATG CTAG AATG GGTG TGAG C	196	CACA TTTTT TCGA ATGA CGAA AAA TCCT ACAG CACA TCTCT GAAG AGC	206	TCAGT AGTAA CTGGC GGCTA CTACT ACGAC GGTAT GGACG TC	221
chuỗi nặng 16H7	S100I	CDR3	AATG CTAG AATG GGTG TGAG C	196	CACA TTTTT TCGA ATGA CGAA AAA TCCT ACAG CACA TCTCT GAAG AGC	206	ATCGT AGTAA CTGGC GGCTA CTACT ACGAC GGTAT GGACG TC	446

Trình tự lõi	Biến thể	Vị trí của đột biến	CDR1	SEQ ID NO của CDR 1	CDR2	SEQ ID NO của CDR 2	CDR3	SEQ ID NO của CDR 3
chuỗi nặng 16H7	D88R+ P89A+ V90E	FW	AATG CTAG AATG GGTG TGAG C	196	CACA TTTTT TCGA ATGA CGAA AAA TCCT ACAG CACA TCTCT GAAG AGC	206	TCAGT AGTAA CTGGC GGCTA CTACT ACGAC GGTAT GGACG TC	221
chuỗi nặng 16H7	D88R+ P89A+ V90E+ S100I	FW, CDR3	AATG CTAG AATG GGTG TGAG C	196	CACA TTTTT TCGA ATGA CGAA AAA TCCT ACAG CACA TCTCT GAAG AGC	206	ATCGT AGTAA CTGGC GGCTA CTACT ACGAC GGTAT GGACG TC	446
chuỗi nặng 16H7	Đột biến khuyết Y107	CDR3	AATG CTAG AATG GGTG TGAG C	196	CACA TTTTT TCGA ATGA CGAA AAA TCCT ACAG CACA TCTCT GAAG AGC	206	TCAGT AGTAA CTGGC GGCTA CTACG ACGGT ATGGA CGTC	447

Trình tự lõi	Biến thể	Vị trí của đột biến	CDR1	SEQ ID NO của CDR 1	CDR2	SEQ ID NO của CDR 2	CDR3	SEQ ID NO của CDR 3
chuỗi nặng 16H7	D109S	CDR3	AATG CTAG AATG GGTG TGAG C	196	CACA TTTTT TCGA ATGA CGAA AAA TCCT ACAG CACA TCTCT GAAG AGC	206	TCAGT AGTAA CTGGC GGCTA CTACT ACAGC GGTAT GGACG TC	448
chuỗi nhẹ 22H5	N92Q	CDR3	GGGG GAAA CAAC ATTG GAAG TCAA AGTG TGCA C	240	GATG ATAG CGAC CGGC CCTC A	249	CAGGT GTGGG ATCAG ACTAG TGATC ATGTG GTA	449
chuỗi nhẹ 22H5	S94A	CDR3	GGGG GAAA CAAC ATTG GAAG TCAA AGTG TGCA C	240	GATG ATAG CGAC CGGC CCTC A	249	CAGGT GTGGG ATAAT ACTGC TGATC ATGTG GTA	450

Trình tự lõi	Biến thể	Vị trí của đột biến	CDR1	SEQ ID NO của CDR 1	CDR2	SEQ ID NO của CDR 2	CDR3	SEQ ID NO của CDR 3
chuỗi nặng 22H5	C109S	CDR3	AATG CTAG AATG GGTG TGAG C	196	CACA TTTTT TCGA ATGA CGAA AAA TCCT ACAG CACA TCTCT GAAG AGC	206	ATATT ATTAG TGGGA GCTTA CTACT AC**AGC** GGTAT GGACG TC	451
chuỗi nặng 16H7	Đột biến cài xen Y107	CDR3	AATG CTAG AATG GGTG TGAG C	196	CACA TTTTT TCGA ATGA CGAA AAA TCCT ACAG CACA TCTCT GAAG AGC	206	TCAGT AGTAA CTGGC GGCTA C**TATT** ACTAC GACGG TATGG ACGTC	452

Ngoài ra, "kháng thể một phần" cũng được tạo ra và được nghiên cứu. Cấu trúc này chứa chuỗi nhẹ 16H7 (L3; SEQ ID NO: 50), mà được bắt cặp với dạng được thiết kế của chuỗi nặng 16H7; chuỗi nặng được thiết kế này chứa chuỗi nặng 16H7 (SEQ ID NO: 32) được kết nối thông qua trình tự liên kết $(G_4S)_8$ (SEQ ID NO: 440) với trình tự IgG2 Fc (SEQ ID NO: 441), mà được bắt cặp với trình tự Fc của chuỗi nặng 16H7. Các phần thành phần của kháng thể một phần có trình tự nêu dưới đây:

Chuỗi nặng 16H7

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCQVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTVSGFSLN
NARMGVSWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTISKDTSKSQVVLI

MTNMDPVDTATYYCARSVVTGGYYYDGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVF
PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSSVECPPCPAPPVA
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK
TKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKG
QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
(SEQ ID NO: 32)

Trình tự liên kết

GGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 440)

IgG2 Fc

ERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV
QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKV
SNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 441)

Chuỗi nặng của kháng thể một phần đầy đủ có trình tự axit amin nêu dưới đây:

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCQVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTVSGFSLN
NARMGVSWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTISKDTSKSQVVLI
MTNMDPVDTATYYCARSVVTGGYYYDGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVF
PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSSVECPPCPAPPVA
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK
TKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKG
QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSERKSSVECPPC
PAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKT
ISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE

NNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO: 453)

mà được mã hóa bởi trình tự nêu dưới đây:

ATGGACATGAGGGTGCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGCTGCTGTGGCTG
AGAGGTGCGCGCTGTCAGGTCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTGTGCTGGTG
AAACCCACAGAGACCCTCACGCTGACCTGCACCGTGTCTGGGTTCTCACTC
AACAATGCTAGAATGGGTGTGAGCTGGATCCGTCAGCCCCCAGGGAAGGC
CCTGGAGTGGCTTGCACACATTTTTTCGAATGACGAAAAATCCTACAGCAC
ATCTCTGAAGAGCAGGCTCACCATCTCCAAGGACACCTCCAAAAGCCAGG
TGGTCCTAATTATGACCAACATGGACCCTGTGGACACAGCCACATATTACT
GTGCACGGTCAGTAGTAACTGGCGGCTACTACTACGACGGTATGGACGTCT
GGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCTAGTGCCAGCACCAAGGGCCCC
TCCGTGTTCCCTCTGGCCCCCTGCAGCAGAAGCACCAGCGAGAGCACAGC
CGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTC
TTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCCGTGCT
GCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTCACCGTGCCCAGCA
GCAACTTCGGCACCCAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCAGC
AACACCAAGGTGGACAAGACAGTGGAGCGGAAGTCCAGCGTGGAGTGCC
CTCCTTGTCCTGCCCCTCCTGTGGCCGGACCTAGCGTGTTCCTGTTCCCCCC
AAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCG
TGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGACCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTAC
GTGGACGGGGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCCGGGAGGAAC
AGTTCAACAGCACCTTCCGGGTGGTGTCCGTCCTCACCGTGGTGCACCAGG
ACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGGGCCTG
CCTGCCCCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGACCAAGGGCCAGCCTCGGGA
GCCTCAGGTGTACACCCTGCCCCCCAGCCGGGAGGAAATGACCAAGAACC
AGGTGTCCCTGACCTGCCTCGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGATATCGCCG
TGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCC
CCCATGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACTCCAAACTGACCGTG
GACAAGAGCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGTAGCGTGATGCA
CGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGTCTCCTGG
CGGAGGCGGAGGATCTGGCGGCGGAGGAAGTGGAGGGGGCGGATCTGGT

GGTGGAGGCAGCGGCGGAGGTGGAAGTGGCGGTGGAGGATCCGGTGGAG
GCGGCTCAGGTGGCGGCGGAAGCGAGAGAAAGTCCTCCGTGGAGTGTCCA
CCATGCCCTGCTCCACCAGTGGCTGGCCCTTCCGTCTTTCTCTTTCCACCTA
AACCTAAGGATACACTCATGATCTCCAGAACTCCAGAGGTCACATGTGTG
GTCGTCGATGTCAGTCATGAGGATCCTGAAGTCCAGTTTAACTGGTATGTG
GATGGCGTCGAAGTCCATAATGCTAAGACAAAACCTCGCGAAGAACAGTT
TAACTCCACCTTTAGAGTCGTGAGCGTGCTGACAGTCGTCCATCAGGATTG
GCTCAATGGGAAAGAATACAAATGTAAAGTCTCTAACAAAGGACTGCCCG
CTCCTATCGAAAAGACCATCTCCAAAACAAAGGGGCAGCCCAGAGAGCCC
CAGGTCTACACACTCCCACCCTCCAGAGAAGAGATGACAAAAAATCAGGT
GTCACTCACCTGTCTGGTCAAGGGGTTTTACCCCTCCGACATTGCCGTGGA
ATGGGAATCCAATGGGCAGCCTGAAAACAATTATAAGACTACACCTCCTA
TGCTCGACTCTGATGGGAGTTTCTTTCTCTACTCTAAACTCACAGTGGATAA
GTCTAGATGGCAGCAGGGGAATGTCTTTTCCTGCTCCGTCATGCATGAAGC
TCTCCACAATCATTATACACAGAAGTCTTTGTCCCTGTCCCCCGGCAAG
(SEQ ID NO: 454)

Ví dụ 14.1

Thử nghiệm ELISA về sự liên kết β-Klotho đối với các kháng thể được thiết kế

Các dạng được thiết kế của 16H7 và 22H5 được thử nghiệm về sự liên kết β-Klotho bằng cách sử dụng thử nghiệm ELISA. Các điều kiện của thử nghiệm ELISA là như sau.

Các đĩa Maxisorp được phủ streptavidin được ủ với β-Klotho 2 µg/mL qua đêm ở 4°C. Các kháng thể được bổ sung trong các dịch pha loãng 3 lần theo dãy bắt đầu với nồng độ 1 µM trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Kháng thể kháng Fc của người liên hợp với HRP được sử dụng làm kháng thể phát hiện. Tín hiệu được làm hiện bằng Lumiglo và được đọc trên Envision.

Các kết quả của thử nghiệm ELISA được thể hiện trên Fig.32A-32C và cho thấy rằng hầu hết các biến thể của 16H7 đều liên kết với β-Klotho của người, ngoại trừ thể đột biến mang đột biến cài xen tyrosin tại vị trí 107.

Ví dụ 14.2

Các biến thể được thiết kế của 16H7 và 22H5 liên kết với cấu trúc thụ thể nguyên gốc, như được chứng minh bởi FACS

Thử nghiệm liên kết FACS được thực hiện với một số dạng trong số các dạng được thiết kế của 16H7 và 22H5. Các thí nghiệm được thực hiện như sau.

Các tế bào CHO biểu hiện ổn định thụ thể FGF21 được xử lý bằng kháng thể mẹ 16H7 và 22H5 và cả bằng các biến thể được thiết kế của chúng (1 µg cho $1x10^6$ tế bào trong 100 µL PBS/0,5% BSA). Các tế bào được ủ với các kháng thể này ở 4°C, sau đó rửa hai lần bằng PBS/BSA. Các tế bào sau đó được xử lý bằng kháng thể thứ cấp đã được đánh dấu FITC ở 4°C, sau đó rửa hai lần. Các tế bào được tái tạo huyền phù trong 1 mL PBS/BSA và sự liên kết của kháng thể được phân tích bằng cách sử dụng thiết bị FACS Calibur.

Phù hợp với các kết quả ELISA, hầu hết các biến thể được thiết kế của kháng thể chủ vận thụ thể FGF21 được thử nghiệm đều liên kết tốt với thụ thể FGF21 bề mặt tế bào trong FACS. Quan sát này tiếp tục xác nhận rằng việc thiết kế kháng thể chủ vận thụ thể FGF21 theo hướng dẫn duy trì được sự liên kết với cấu trúc nguyên gốc. Ở một thể đột biến, trong đó CDR3 được thiết kế để bao gồm tyrosin tại vị trí Y107, quan sát thấy sự mất hoàn toàn liên kết với thụ thể bề mặt tế bào, tương tự với các kết quả ELISA. Quan sát này chỉ rõ vai trò của vòng CDR3 trong việc liên kết với cấu dạng nguyên gốc.

Ví dụ 14.3

Hoạt tính của các biến thể 16H7 và 22H5 trong tế bào tạo mỡ sơ cấp của người

FGF21 kích thích sự hấp thu glucoza và sự phân giải lipit ở tế bào tạo mỡ được nuôi cấy và, do đó, tế bào tạo mỡ thường được xem là thử nghiệm có liên quan về mặt sinh lý. Một nhóm biến thể đã được thiết kế của 16H7 và 22H5 được chứng minh là thể hiện hoạt tính phosphoryl hóa ERK tương tự với FGF21 trong thử nghiệm tế bào tạo mỡ của người với EC50 được ước tính nhỏ hơn 10 nM, như được thể hiện trong bảng 7.

Bảng 7. Hoạt tính của các biến thể trong thử nghiệm tế bào tạo mỡ của người

Trình tự lõi	SEQ ID NO của chuỗi biến thể	Biến thể	EC50 (nM)
chuỗi nặng	391	I83T	0,73

Trình tự lõi	SEQ ID NO của chuỗi biến thể	Biến thể	EC50 (nM)
16H7			
chuỗi nặng 16H7	393	E16Q+V24F+I83T	0,38
chuỗi nặng 16H7	398	D88R+P89A+V90E	0,35
chuỗi nặng 16H7	394	E16Q+V24F+I83T+T119L	0,36
		16H7 (WT)	0,53
chuỗi nhẹ 22H5	403	S94A	1,98
chuỗi nhẹ 22H5	402	N92Q	3,33
chuỗi nặng 16H7	400	Đột biến khuyết Y107	1,04
chuỗi nặng 16H7	396	I83K	0,39
chuỗi nặng 16H7	397	S100I	0,17
chuỗi nặng 16H7	401	D109S	0,31
chuỗi nặng 16H7	399	D88R+P89A+V90E+S100I	0,14
chuỗi nặng 16H7	395	E16Q+V24F+I83T+S100I+T119L	0,24
chuỗi nặng 22H5	405	Đột biến cài xen Y107	0,51
chuỗi nặng 16H7	390	V24F	0,75
chuỗi nặng 16H7	392	V24F+I83T	0,37
chuỗi nhẹ 16H7	386	D49Y	0,60
chuỗi nhẹ 16H7	387	D49A	0,63
chuỗi nhẹ 16H7	389	D49A, D91A	1,4
chuỗi nhẹ 16H7	388	D91A	1,3
chuỗi nhẹ 16H7	385	Q16K	0,11
		22H5 (WT)	2,27

Ví dụ 14.4

Các thí nghiệm liên kết Biacore và đo tốc độ tắt

Liên kết của các biến thể 16H7 và 22H5 với β-Klotho của người được thử nghiệm bằng cách sử dụng các thử nghiệm Biacore. Một cách ngắn gọn, kháng thể kháng His ở chuột nhắt (Qiagen, Valencia, CA) được giữ cố định trên chip CM5 bằng cách sử dụng chất cộng hợp amin (General Electronics, Piscataway, NJ). β-Klotho tái tổ hợp của người được gắn thẻ His được bắt giữ trên tế bào dòng chảy thứ hai đến ~100 RU. Tế bào dòng chảy thứ nhất được sử dụng làm đối chứng nền. 100 nM mAb được pha loãng trong PBS cộng với 0,1 mg/mL BSA, 0,005% P20 và được tiêm lên β-Klotho được bắt giữ trên bề mặt kháng thể kháng His. Để đo động học, 0,78~100 nM mAb được pha loãng trong PBS cộng với 0,1 mg/mL BSA, 0,005% P20 được tiêm lên bề mặt β-Klotho.

Các biến thể được thử nghiệm được tổng kết trong bảng 8.

Bảng 8. Các biến thể được nghiên cứu trong các thí nghiệm về liên kết và tốc độ tắt

Cấu trúc	Protein liên kết kháng nguyên lõi	Biến đổi/Ký hiệu chuỗi nặng	Biến đổi/Ký hiệu chuỗi nhẹ	SEQ ID NO của chuỗi nặng	SEQ ID NO của chuỗi nhẹ
22H5		H2	L2	31	13
#1, P60881.3	16H7	I83T	L3	391	14
#2, P60880.3	16H7	E16Q+V24F+I83T	L3	393	14
#3, P60890.3	16H7	D88R+P89A+V90E	L3	398	14
#4, P60878.3	16H7	E16Q+V24F+I83T+ T119L	L3	394	14
#5, 16H7 WT	16H7	H3	L3	32	14
#6, P60898.3	22H5	H2	S94A	31	403
#7, P60897.3	22H5	H2	N92Q	31	402
#8, P60886.3	16H7	Đột biến khuyết Y107	L3	400	14
#9, P60885.3	16H7	I83K	L3	396	14
#10, P60884.3	16H7	S100I	L3	397	14
#11, P60883.3	16H7	D109S	L3	401	14
#12, P60879.3	16H7	D88R+P89A+V90E+S100I	L3	399	14

Cấu trúc	Protein liên kết kháng nguyên lõi	Biến đổi/Ký hiệu chuỗi nặng	Biến đổi/Ký hiệu chuỗi nhẹ	SEQ ID NO của chuỗi nặng	SEQ ID NO của chuỗi nhẹ
#13, P60882.3	16H7	Chuỗi nặng của kháng thể một phần	L3	453	14
#14, P60891.3	16H7	E16Q+V24F+I83T+ S100I+T119L	L3	395	14
#15, P60889.3	16H7	Đột biến cài xen Y107	L3	405	14
#16, P60888.3	16H7	V24F	L3	390	14
#17, P60887.3	16H7	V24F+I83T	L3	392	14
#18, P60894.3	16H7	H3	D49Y	32	386
#19, P60895.3	16H7	H3	D49A	32	387
#20, P60893.3	16H7	H3	D49A+D91A	32	389
#21, P60892.3	16H7	H3	D91A	32	388
#22, P60896.3	16H7	H3	Q16K	32	385
#23, P60899.2	22H5	C109S	L2	404	13

Trong số các mAb đã được thiết kế được thử nghiệm, phần lớn trong số chúng thể hiện liên kết chặt với β-Klotho của người, ngoại trừ #15 thể hiện không có liên kết. Bảng 9 dưới đây thể hiện sự liên kết của 100 nM mAb với β-Klotho được bắt giữ trên kháng thể kháng His. Fig.33 thể hiện sự so sánh với tốc độ tắt.

Bảng 9. Liên kết với β-Klotho

Mẫu	Koff (1/giây)
#20, P60893.3	1,9E-04
#11, P60883.3	2,6E-04
#23, P60899.2	3,0E-04
22H5	3,1E-04
#18, P60894.3	3,1E-04
#6, P60898.3	3,5E-04
#13, P60882.3	4,4E-04
#7, P60897.3	5,2E-04
#8, P60886.3	5,3E-04

Ví dụ 15

Các tổ hợp của các protein liên kết kháng nguyên thể hiện tác dụng cộng hợp

Các protein liên kết kháng nguyên tiêu biểu cho các tập liên kết khác nhau (Fig.11A và B) được chọn lọc và được thử nghiệm trong thử nghiệm yếu tố chỉ thị theo cặp để xác định xem liệu cặp phân tử có hoạt động theo kiểu cộng hợp hay không. Các thử nghiệm được tiến hành như nêu dưới đây.

Vào ngày một, dòng AM-1/D FGFR1c+β-Klotho Luc được cấy trong đĩa loại 96 lỗ với mật độ 20K tế bào/lỗ trong môi trường DMEM + 10% FBS. Đĩa được ủ qua đêm. Ngày tiếp theo, môi trường được thay thế bằng môi trường thử nghiệm (DMEM + 0,2% FBS) và được ủ qua đêm. Từ dung dịch làm việc gốc của kháng thể (1 mg/mL trong PBS), mỗi kháng thể trong nghiên cứu được chuẩn bị với lượng pha loãng là 2 µg/mL trong môi trường thử nghiệm. 100 µL mỗi kháng thể cần thử nghiệm được kết hợp trong đĩa đáy chữ U. Môi trường thử nghiệm được loại bỏ ra khỏi các tế bào, và 50 µL hỗn hợp kháng thể được chuyển vào các tế bào. Hỗn hợp kháng thể được ủ trên các tế bào trong 5 giờ. Cuối cùng, mỗi mẫu được đọc kết quả bằng chất phản ứng Luxiferaza SteadyGlo (50 µL/lỗ), theo hướng dẫn kỹ thuật của nhà sản xuất.

Bảng 10 dưới đây là bảng tổng kết về hoạt tính (% hoạt tính FGF21 từ thử nghiệm yếu tố chỉ thị) được quan sát thấy từ nghiên cứu này. Bảng 11 thể hiện các hoạt tính được quan sát thấy liên quan đến các tập.

Bảng 10. Hoạt tính kết hợp của kháng thể (%)

		Iso	6	5	4	3	2	1
		IgG2k	2G10	16H7	12E4.1	20D4.1	39F7	26H11.1
Iso	IgG2k	ND	-1,1	23,5	25,4	12,5	9,2	17,9
1	26H11.1	17,9	19,1	36,7	21,4	28,3	20,7	
2	39F7	9,2	9,1	37,0	30,8	21,4		
3	20D4.1	12,5	13,5	19,4	32,0			
4	12E4.1	25,4	28,8	41,5				
5	16H7	23,5	27,8					
6	2G10	-1,1						

Bảng 11. Các tổ hợp kháng thể được thể hiện theo tập

			D	C	B	B	A	A
Tập	Ab ID	Isotyp	2G10	39F7	12E4.1	26H11.1	16H7	20D4.1

A	20D4.1	12,5	13,5	21,4	32,0	28,3	19,4	
A	16H7	23,5	27,8	37,0	41,5	36,7		
B	26H11.1	17,9	19,1	20,7	21,4			
B	12E4.1	25,4	28,8	30,8				
C	39F7	9,2	9,1					
D	2G10	-1,1						

Bất ngờ là một số cặp phân tử thể hiện tác dụng cộng hợp. Như được thể hiện trong các Fig.34 và 35, một cách tương ứng, 39F11 và FGF21 thể hiện tác dụng cộng hợp khi được đo trong thử nghiệm yếu tố chỉ thị trong ví dụ 5, và 16H7 và 39H11 cũng vậy.

Khi tổng kết dữ liệu từ tập hợp các thí nghiệm này, quan sát thấy rằng các protein liên kết kháng nguyên từ cùng một tập liên kết, ví dụ, 16H7 khi được bắt cặp với 20D4 (cả hai đều từ nhóm A), thì hoạt tính tổng không phải là cộng hợp. Điều này cũng được quan sát thấy khi 12E4 được bắt cặp với 26H11 (cả hai đều từ nhóm B). Ngoài ra, các protein liên kết kháng nguyên được bắt cặp từ các tập không chồng lặp thể hiện hoạt tính cộng hợp, ví dụ, 16H7 (nhóm A) được bắt cặp với 26H11 hoặc 12E4 (nhóm B), hoặc được bắt cặp với 39F7 (nhóm C). Ngoài ra, các protein liên kết kháng nguyên 26H11 và 12E4 (nhóm B) thể hiện tác dụng cộng hợp khi được kết hợp với các Ab từ nhóm A mà không phải từ nhóm C, gợi ý rằng có thể có sự chồng lặp nào đó giữa các vị trí liên kết của nhóm B và nhóm C và/hoặc các cấu dạng hoạt hóa gây ra bởi protein liên kết kháng nguyên từ nhóm B và nhóm C không tương thích với nhau. Cuối cùng, như đã dự đoán, khi protein liên kết kháng nguyên có chức năng được bắt cặp với protein liên kết kháng nguyên không có chức năng (ví dụ, 2G10) mà liên kết với vị trí liên kết khác biệt và không chồng lặp từ nhóm A, B hoặc C, thì không có tác dụng đối với hoạt tính từ protein liên kết kháng nguyên có chức năng từ nhóm A, B hoặc C.

Tóm lại, dữ liệu này gợi ý rằng các protein liên kết kháng nguyên nêu trong bản mô tả này có thể được sử dụng đồng thời để tăng cường tác dụng mà protein liên kết kháng nguyên nhất định có thể tạo ra bởi chính nó.

Mỗi tài liệu tham khảo được trích dẫn trong bản mô tả này được đưa vào bằng cách viện dẫn toàn bộ nội dung nó bộc lộ và cho tất cả các mục đích.

Sáng chế không bị giới hạn trong phạm vi bởi các phương án cụ thể nêu trong bản mô tả này, các phương án này chỉ nhằm mục đích minh họa cho các khía cạnh

riêng biệt của sáng chế, và các thành phần và các phương pháp tương đương về mặt chức năng cũng tạo thành các khía cạnh của sáng chế. Trên thực tế, các dạng cải biên khác nhau của sáng chế, ngoài các phần được thể hiện và được nêu trong bản mô tả này, được biết rõ bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này từ phần mô tả nêu trên và các hình vẽ kèm theo. Các dạng cải biên này được dự định là thuộc phạm vi của yêu cầu bảo hộ kèm theo.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Kháng thể được phân lập hoặc mảnh của chúng có khả năng liên kết với phức hợp chứa β-Klotho và FGFR1c và gây ra sự truyền tín hiệu được điều tiết bởi FGF21, trong đó kháng thể được phân lập này hoặc mảnh của chúng chứa các CDR sau:

a) CDRH1: SEQ ID NO: 122;

b) CDRH2: SEQ ID NO: 133;

c) CDRH3: SEQ ID NO: 148;

d) CDRL1: SEQ ID NO: 166;

e) CDRL2: SEQ ID NO: 176; và

f) CDRL3: SEQ ID NO: 188.

2. Kháng thể được phân lập hoặc mảnh của chúng có khả năng liên kết với phức hợp chứa β-Klotho và FGFR1c và gây ra sự truyền tín hiệu được điều tiết bởi FGF21, trong đó kháng thể được phân lập này hoặc mảnh của chúng chứa trình tự axit amin giống 90% so với trình tự nêu trong SEQ ID NO: 50 và chứa trình tự axit amin giống 90% so với trình tự nêu trong SEQ ID NO: 68.

3. Kháng thể được phân lập hoặc mảnh của chúng theo điểm 2, trong đó kháng thể được phân lập này hoặc mảnh của chúng chứa trình tự axit amin giống 95% so với trình tự nêu trong SEQ ID NO: 50 và chứa trình tự axit amin giống 95% so với trình tự nêu trong SEQ ID NO: 68.

4. Kháng thể được phân lập hoặc mảnh của chúng theo điểm 3, trong đó kháng thể được phân lập này hoặc mảnh của chúng chứa SEQ ID NO: 50 và SEQ ID NO: 68.

5. Kháng thể được phân lập hoặc mảnh của chúng có khả năng liên kết với phức hợp chứa β-Klotho và FGFR1c và gây ra sự truyền tín hiệu được điều tiết bởi FGF21, trong đó kháng thể được phân lập này hoặc mảnh của chúng chứa trình tự axit amin giống 90% so với trình tự nêu trong SEQ ID NO: 14 và chứa trình tự axit amin giống 90% so với trình tự nêu trong SEQ ID NO: 32.

6. Kháng thể được phân lập hoặc mảnh của chúng theo điểm 5, trong đó kháng thể được phân lập này hoặc mảnh của chúng chứa trình tự axit amin giống 95% so với trình tự nêu trong SEQ ID NO: 14 và chứa trình tự axit amin giống 95% so với trình tự

nêu trong SEQ ID NO: 32.

7. Kháng thể được phân lập hoặc mảnh của chúng theo điểm 6, trong đó kháng thể được phân lập này hoặc mảnh của chúng chứa trình tự axit amin giống 98% so với trình tự nêu trong SEQ ID NO: 14 và chứa trình tự axit amin giống 98% so với trình tự nêu trong SEQ ID NO: 32.

8. Kháng thể được phân lập hoặc mảnh của chúng theo điểm 1, trong đó kháng thể được phân lập này hoặc mảnh của chúng chứa SEQ ID NO: 14 và SEQ ID NO: 32.

9. Dược phẩm chứa kháng thể được phân lập hoặc mảnh của chúng theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên ở dạng hỗn hợp với chất mang dược dụng của chúng.

1/56

FIG.1A

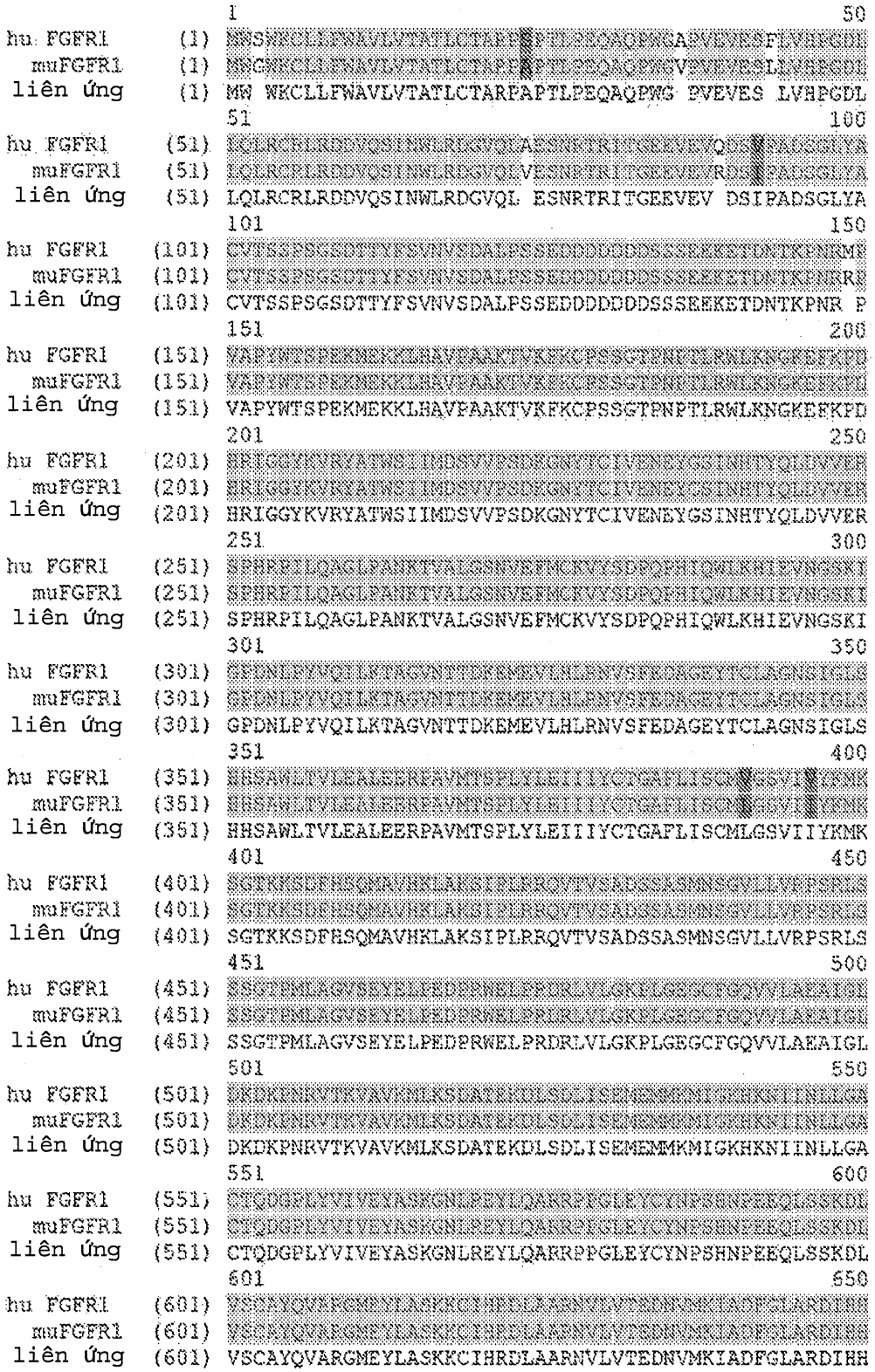

1 50
hu FGFR1 (1) MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPAPTLPEQAQPWGAPVEVESFLVHPGDL
muFGFR1 (1) MWGWKCLLFWAVLVTATLCTARPAPTLPSQAQPWGVPVEVESLLVHPGDL
liên ứng (1) MW WKCLLFWAVLVTATLCTARPAPTLPEQAQPWG PVEVES LVHPGDL
51 100
hu FGFR1 (51) LQLRCRLRDDVQSINWLRDGVQLAESNRTRITGEEVEVQDSVPADSGLYA
muFGFR1 (51) LQLRCRLRDDVQSINWLRDGVQLVESNRTRITGEEVEVRDSVPADSGLYA
liên ứng (51) LQLRCRLRDDVQSINWLRDGVQL ESNRTRITGEEVEV DSIPADSGLYA
101 150
hu FGFR1 (101) CVTSSPSGSDTTYFSVNVSDALPSSEDDDDDDDSSSEEKETDNTKPNRMP
muFGFR1 (101) CVTSSPSGSDTTYFSVNVSDALPSSEDDDDDDDSSSEEKETDNTKPNRRP
liên ứng (101) CVTSSPSGSDTTYFSVNVSDALPSSEDDDDDDDSSSEEKETDNTKPNR P
151 200
hu FGFR1 (151) VAPYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPSSGTPNPTLRWLKNGKEFKPD
muFGFR1 (151) VAPYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPSSGTPNPTLRWLKNGKEFKPD
liên ứng (151) VAPYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPSSGTPNPTLRWLKNGKEFKPD
201 250
hu FGFR1 (201) HRIGGYKVRYATWSIIMDSVVPSDKGNYTCIVENEYGSINHTYQLDVVER
muFGFR1 (201) HRIGGYKVRYATWSIIMDSVVPSDKGNYTCIVENEYGSINHTYQLDVVER
liên ứng (201) HRIGGYKVRYATWSIIMDSVVPSDKGNYTCIVENEYGSINHTYQLDVVER
251 300
hu FGFR1 (251) SPHRPILQAGLPANKTVALGSNVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKI
muFGFR1 (251) SPHRPILQAGLPANKTVALGSNVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKI
liên ứng (251) SPHRPILQAGLPANKTVALGSNVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKI
301 350
hu FGFR1 (301) GPDNLPYVQILKTAGVNTTDKEMEVLHLRNVSFEDAGEYTCLAGNSIGLS
muFGFR1 (301) GPDNLPYVQILKTAGVNTTDKEMEVLHLRNVSFEDAGEYTCLAGNSIGLS
liên ứng (301) GPDNLPYVQILKTAGVNTTDKEMEVLHLRNVSFEDAGEYTCLAGNSIGLS
351 400
hu FGFR1 (351) HHSAWLTVLEALEERPAVMTSPLYLEIIIYCTGAFLISCMVGSVIVYKMK
muFGFR1 (351) HHSAWLTVLEALEERPAVMTSPLYLEIIIYCTGAFLISCMVGSVIVYKMK
liên ứng (351) HHSAWLTVLEALEERPAVMTSPLYLEIIIYCTGAFLISCMLGSVIIYKMK
401 450
hu FGFR1 (401) SGTKKSDFHSQMAVHKLAKSIPLRRQVTVSADSSASMNSGVLLVRPSRLS
muFGFR1 (401) SGTKKSDFHSQMAVHKLAKSIPLRRQVTVSADSSASMNSGVLLVRPSRLS
liên ứng (401) SGTKKSDFHSQMAVHKLAKSIPLRRQVTVSADSSASMNSGVLLVRPSRLS
451 500
hu FGFR1 (451) SSGTPMLAGVSEYELPEDPRWELPRDRLVLGKPLGEGCFGQVVLAEAIGL
muFGFR1 (451) SSGTPMLAGVSEYELPEDPRWELPRDRLVLGKPLGEGCFGQVVLAEAIGL
liên ứng (451) SSGTPMLAGVSEYELPEDPRWELPRDRLVLGKPLGEGCFGQVVLAEAIGL
501 550
hu FGFR1 (501) DKDKPNRVTKVAVKMLKSDATEKDLSDLISEMEMMKMIGKHKNIINLLGA
muFGFR1 (501) DKDKPNRVTKVAVKMLKSDATEKDLSDLISEMEMMKMIGKHKNIINLLGA
liên ứng (501) DKDKPNRVTKVAVKMLKSDATEKDLSDLISEMEMMKMIGKHKNIINLLGA
551 600
hu FGFR1 (551) CTQDGPLYVIVEYASKGNLREYLQARRPPGLEYCYNPSHNPEEQLSSKDL
muFGFR1 (551) CTQDGPLYVIVEYASKGNLREYLQARRPPGLEYCYNPSHNPEEQLSSKDL
liên ứng (551) CTQDGPLYVIVEYASKGNLREYLQARRPPGLEYCYNPSHNPEEQLSSKDL
601 650
hu FGFR1 (601) VSCAYQVARGMEYLASKKCIHRDLAARNVLVTEDNVMKIADFGLARDIHH
muFGFR1 (601) VSCAYQVARGMEYLASKKCIHRDLAARNVLVTEDNVMKIADFGLARDIHH
liên ứng (601) VSCAYQVARGMEYLASKKCIHRDLAARNVLVTEDNVMKIADFGLARDIHH

FIG.1B

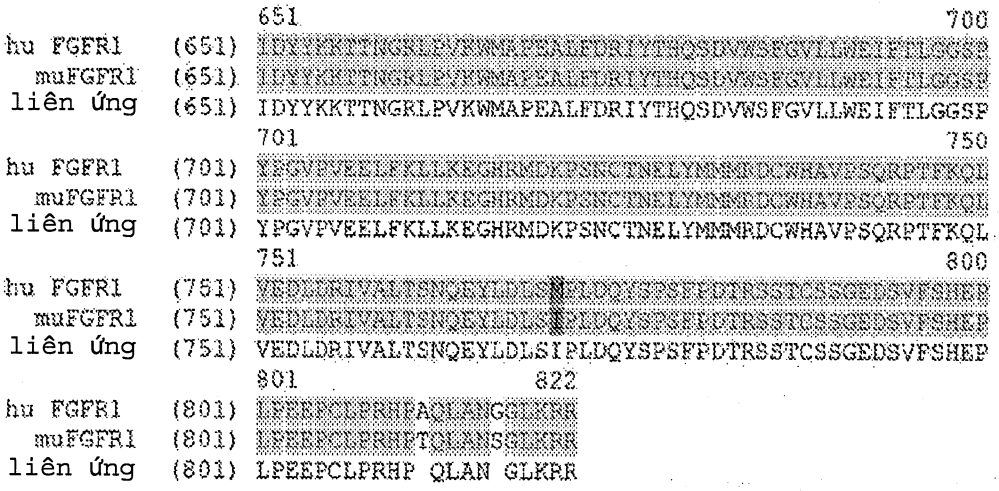

651 700
hu FGFR1 (651) IDYYKKTTNGRLPVKWMAPEALFDRIYTHQSDVWSFGVLLWEIFTLGGSP
muFGFR1 (651) IDYYKKTTNGRLPVKWMAPEALFDRIYTHQSDVWSFGVLLWEIFTLGGSP
liên ứng (651) IDYYKKTTNGRLPVKWMAPEALFDRIYTHQSDVWSFGVLLWEIFTLGGSP
701 750
hu FGFR1 (701) YPGVPVEELFKLLKEGHRMDKPSNCTNELYMMMRDCWHAVPSQRPTFKQL
muFGFR1 (701) YPGVPVEELFKLLKEGHRMDKPSNCTNELYMMMRDCWHAVPSQRPTFKQL
liên ứng (701) YPGVPVEELFKLLKEGHRMDKPSNCTNELYMMMRDCWHAVPSQRPTFKQL
751 800
hu FGFR1 (751) VEDLDRIVALTSNQEYLDLSIPLDQYSPSFPDTRSSTCSSGEDSVFSHEP
muFGFR1 (751) VEDLDRIVALTSNQEYLDLSIPLDQYSPSFPDTRSSTCSSGEDSVFSHEP
liên ứng (751) VEDLDRIVALTSNQEYLDLSIPLDQYSPSFPDTRSSTCSSGEDSVFSHEP
801 822
hu FGFR1 (801) LPEEPCLPRHPAQLANGGLKRR
muFGFR1 (801) LPEEPCLPRHPTQLANSGLKRR
liên ứng (801) LPEEPCLPRHP QLAN GLKRR

FIG. 2A

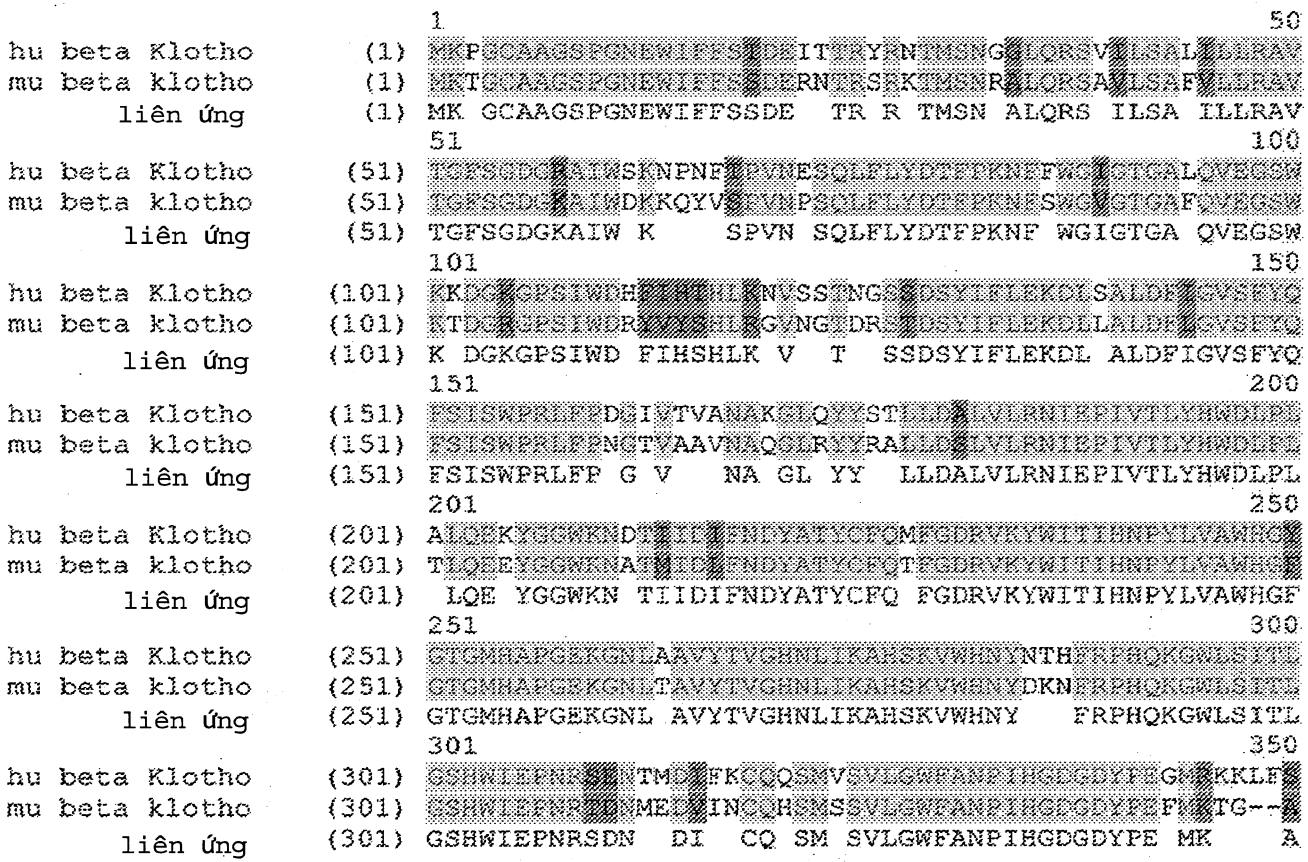

1 50
hu beta Klotho (1) MKPGCAAGSPGNEWIFFSSDE ITRYNTMSNGALQRSVILSALILLRAV
mu beta klotho (1) MKTGCAAGSPGNEWIFFSSDERNTRSKTMSNRALQRSAILSAFILLRAV
liên ứng (1) MK GCAAGSPGNEWIFFSSDE TR R TMSN ALQRS ILSA ILLRAV
51 100
hu beta Klotho (51) TGFSGDGKAIWSKNPNFTPVNESQLFLYDTFPKNFFWGIGTGALQVEGSW
mu beta klotho (51) TGRSGDGKAIWDKKQYVSFVNPSQLFLYDTFPKNFSWGVGTGAFQVEGSW
liên ứng (51) TGFSGDGKAIW K SPVN SQLFLYDTFPKNF WGIGTGA QVEGSW
101 150
hu beta Klotho (101) KKDGKGPSIWDHFIHSHLKNVSSTNGSSDSYIFLEKDLSALDFIGVSFYQ
mu beta klotho (101) KTDGRGPSIWDRFVYSHLEGVNGTDRSSDSYIFLEKDLLALDFLGVSFYQ
liên ứng (101) K DGKGPSIWD FIHSHLK V T SSDSYIFLEKDL ALDFIGVSFYQ
151 200
hu beta Klotho (151) FSISWPRLFPDGIVTVANAKGLQYYSTLLDALVLRNIEPIVTLYHWDLPL
mu beta klotho (151) FSISWPRLFPNGTVAAVNAQGLRYYRALLDSLVLRNIEPIVTLYHWDLPL
liên ứng (151) FSISWPRLFP G V NA GL YY LLDALVLRNIEPIVTLYHWDLPL
201 250
hu beta Klotho (201) ALQEKYGGWKNDTIIDIFNDYATYCFQMFGDRVKYWITIHNPYLVAWHGF
mu beta klotho (201) TLQEEYGGWKNATIIDDFNDYATYCFQTFGDRVKYWITIHNPYLVAWHGF
liên ứng (201) LQE YGGWKN TIIDIFNDYATYCFQ FGDRVKYWITIHNPYLVAWHGF
251 300
hu beta Klotho (251) GTGMHAPGEKGNLAAVYTVGHNLIKAHSKVWHNYNTHFRPHQKGWLSITL
mu beta klotho (251) GTGMHAPGEKGNLTAVYTVGHNLIKAHSKVWHNYDKNFRPHQKGWLSITL
liên ứng (251) GTGMHAPGEKGNL AVYTVGHNLIKAHSKVWHNY FRPHQKGWLSITL
301 350
hu beta Klotho (301) GSHWIEPNRSDNTMDIFKCQQSMVSVLGWFANPIHGDGDYPEGMKKKLF
mu beta klotho (301) GSHWIEPNRTDNMELFINCQHSMSSVLGWFANPIHGDGDYPEFMKTG--K
liên ứng (301) GSHWIEPNRSDN DI CQ SM SVLGWFANPIHGDGDYPE MK A

FIG. 2B

351 400
hu beta Klotho (351) PIFSSDKHLW SDTAGKYSNGAFSCTFLEEPSGNATGVCGSLTSTMASMGLTLNLT
mu beta klotho (349) PIFSSDKHLW SDTAGKYSNGAFSCTFLEEPSGNATGVCGSLTSTMASMGLTLNLT
liên ứng (351) MIP FSEAEK EMRGTADFFAFSFGPNNFKP NTM KMGQNVSLNLR L
401 450
hu beta Klotho (401) KWNKLEYNNPRILIVENKDKMVQTLHRMDLVMDQLAFLDNSLITGIQSAVETGVCLAHSSLL
mu beta klotho (399) KWNKLEYDDPQILIVENKDKMVQTLHRMDLVMDQLAFLDNSLITGIQSAVETGVCLAHSSLL
liên ứng (401) NWIKLEY P ILIAENGWFTDS IKTEDTTAIYMMKNFL QVLQAIK D
451 500
hu beta Klotho (451) EIRVFGYTAWSLLDGFEWQDAYTIRRGLFYVDFNSKQKERKPKSSAHYYKKIIAENGFPLK
mu beta klotho (449) EIRVFGYTAWSLLDGFEWQDAYTTRRGLFYVDFNSEQKERRPKPSSAHYYKEIIRENGFSLK
liên ứng (451) EIRVFGYTAWSLLDGFEWQDAYT RRGLFYVDFNS QKERKPKSSAHYYK
501 550
hu beta Klotho (501) QIIRNKGPSLKESTPDVQGQFPCDFSWGVTESVLKPESVASSPQFSDPHLYVWNATGNRLLH
mu beta klotho (499) QIIQNKGPPLKESTPDIKGRFPCDFSWGVTESVLKPESFTVSSPQFSDPHLYVWNVTGNRLLH
liên ứng (501) QII DNGF LKESTPDM G FPCDFSWGVTESVLKPE SSPQFSDPHL
551 600
hu beta Klotho (551) YVWWATGNRLLHRVEGVRLKTRPAQCTDFV IKK LEMLAKMKVTHY FA
mu beta klotho (549) YVWVTGNRLLHRVEGVRLKTRPAQCTDFV IKK LEMLAKMKVTHY FA
liên ứng (551) YVWW TGNRLLHRVEGVRLKTRPAQCTDFV IKK LEMLAKMKVTHY FA
601 650
hu beta Klotho (601) LDWASVLPTGNLSAVNMQAIRYYKCVVSEGLKLGISAMVTLYHPTHAHLGLPEPLLHADGWLNPSTAEAFQAYAGLCFQELGDLVKLWITINEPNRLSDI
mu beta klotho (599) LDWTSILPTGNLSKVNRQVIRYYRCVVSEGLKLGISAMVTLYHPTHSHLGLPEPLLHADGWLNPSTAEAFQAYAGLCFQELGDLVKLWITINEPNRLSDM
liên ứng (601) LDW SILPTGNLS VNRQ LRYYRCVVSEGLKLGI MVTLYHPTHAHLG
651 700
hu beta Klotho (651) LPEPLLHADGWLNPSTAEAFQAYAGLCFQELGDLVKLWITINEPNRLSDI
mu beta klotho (649) LPLLLLSGGWLMNMTKAFDYREDCTRLCGLVKLWITINEPNRLSDM
liên ứng (651) LP PLL A GWLN TA AFQ YA LCF ELGDLVKLWITINEPNRLSDI

FIG. 2C

701
750
hu beta Klotho
(701)
mu beta klotho
(699)
liên ứng
(701)
YNRS NDTY AAHNLLIAHA W LYDRQFRP Q GAVSLSLH DWAEPA
751
800
hu beta Klotho
(751)
mu beta klotho
(749)
liên ứng
(751)
NPF DSHWKAAERFLQFEIAWFADPLFKTGDYPA MKEYIASK RGLSS
801
850
hu beta Klotho
(801)
mu beta klotho
(799)
liên ứng
(801)
S LPR T E RLLKGTVDF ALNHFTTRFVIH QL R ADRDIQFL
851
900
hu beta Klotho
(851)
mu beta klotho
(849)
liên ứng
(851)
QDITRLSSPSRLAV PWGVRKLL WIRRNY D DIYITA GIDD ALEDD
901
950
hu beta Klotho
(901)
mu beta klotho
(899)
liên ứng
(901)
IRKYYL KYLQE LKAYLIDKVKIKGYYAFKL EEKSKPRFGFFTSDFK
951
1000
hu beta Klotho
(951)
mu beta klotho
(949)
liên ứng
(951)
AKSSIQFY KLISS G P EN S C Q E TDCTIC FLV KKPLIF
1001
1045
hu beta Klotho
(1001)
mu beta klotho
(999)
liên ứng
(1001)
GCCF STL LLISI IF QKRRKF KAKNLQ IPLKKG V

FIG. 3A

AM-1 mẹ - không nhuộm

DB120707-AM1 không nhuộm

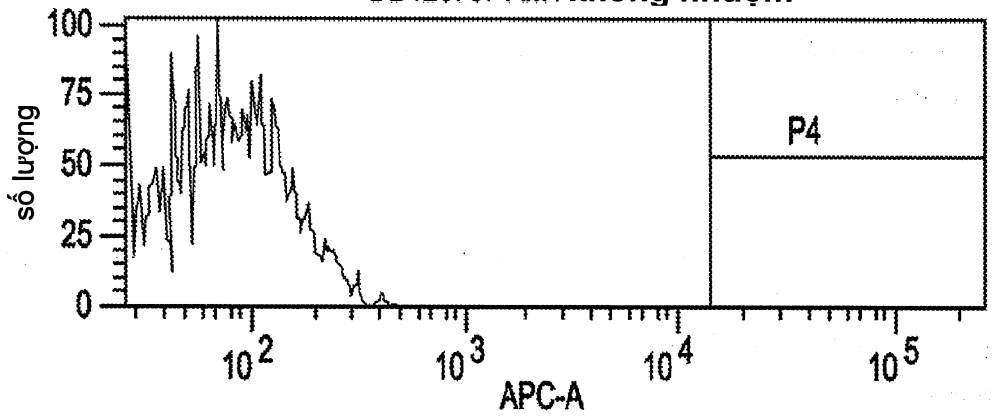


FIG. 3B

AM-1/bKlotho+FGFR1 nguồn thu gom 3 - không nhuộm

DB120707-nguồn thu gom 3 không nhuộm

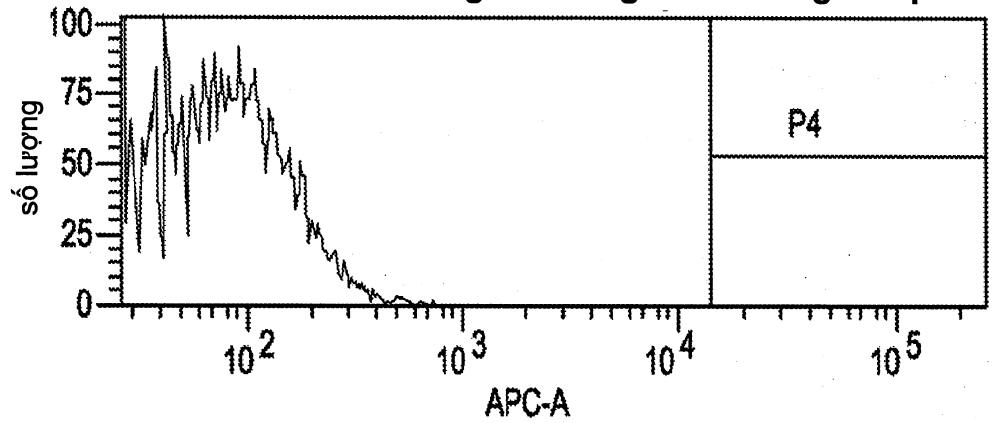


FIG. 3C

CHO/bKlotho+FGFR1 nguồn thu gom 5 - không nhuộm

DB120707-nguồn thu gom 5 không nhuộm

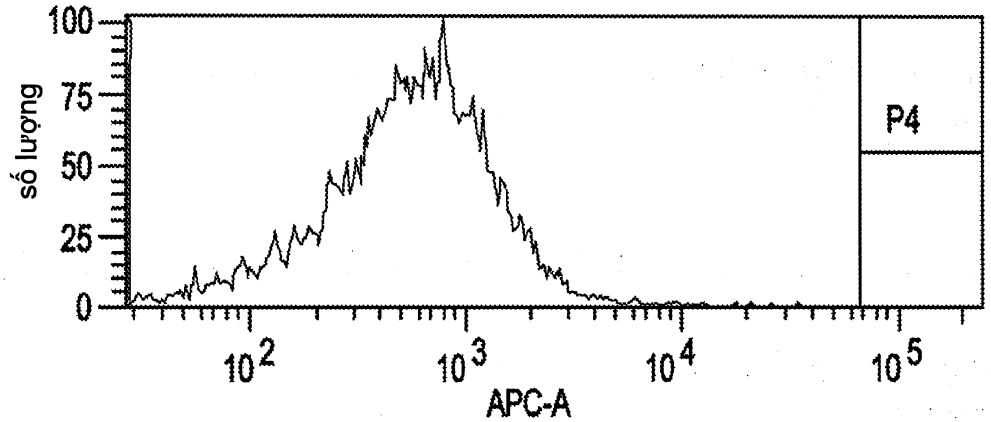


FIG. 3D

AM-1 mẹ + Alexa647-FGF21
DB120707-AM1 không nhuộm

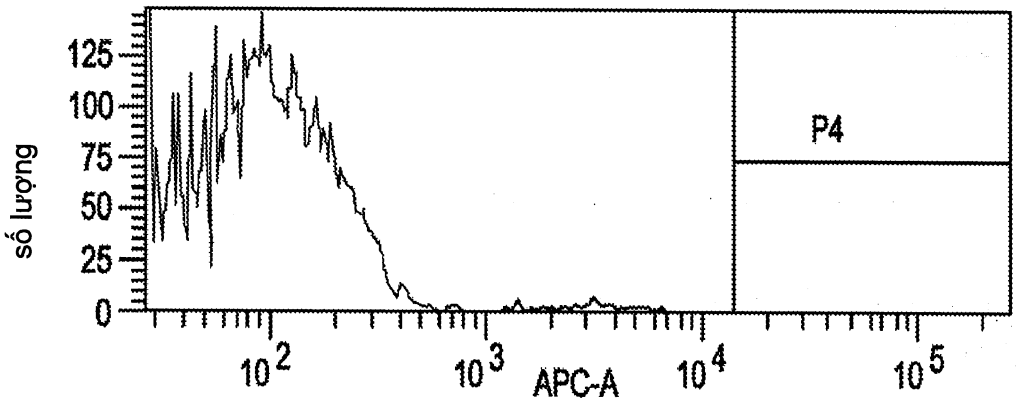


FIG. 3E

AM-1/bKlotho+FGFR1 nguồn thu gom 3 - Alexa647-FGF21
DB120707-nguồn thu gom 3 phân loại

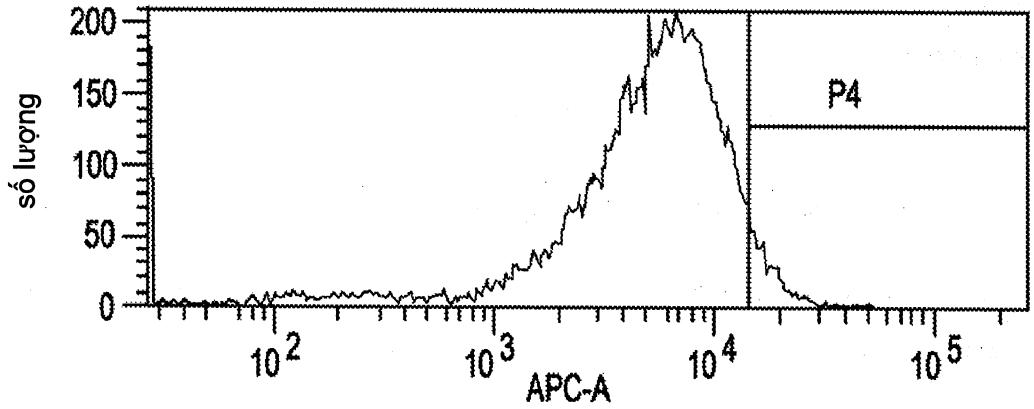


FIG. 3F

CHO/bKlotho+FGFR1 nguồn thu gom 5 - Alexa647-FGF21
DB120707-nguồn thu gom 5 phân loại

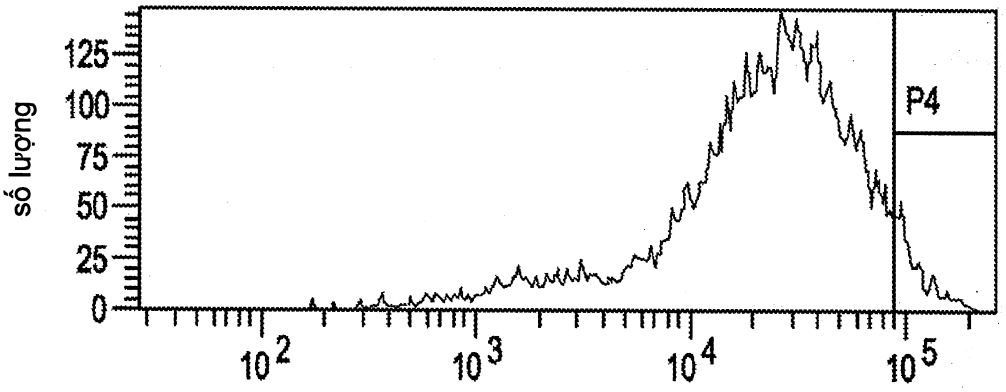


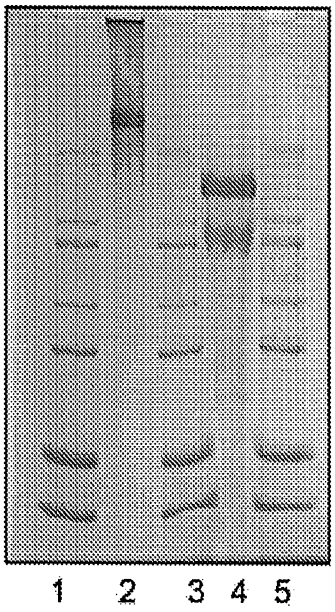
FIG. 4

DPSPTLPEQAQPWGAPVEVESFLVHPGDLLQLRCRLRDDVQSINWLRDGVQL
AESNRTRITGEEVEVQDSVPADSGLYACVTSSPSGSDTTYFSVNVSDALPSS
EDDDDDDDSSSEEKETDNTKPNRMPVAPYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFK
CPSSGTPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYATWSIIMDSVVPSDKGNYT
CIVENEYGSINHTYQLDVVERSPHRPILQAGLPANKTVALGSNVEFMCKVYS
DPQPHIQWLKHIEVNGSKIGPDNLPYVQILKTAGVNTTDKEMEVLHLRNVSF
EDAGEYTCLAGNSIGLSHHSAWLTVLEALEERPAVMTSPLY*ggggg*dkthtc
ppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcVvvdvshedpevkfnwy
vdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeyKckvsnkalpa
piektiskakgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewE
sngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhn
hytqkslslspgk

FIG. 5

FSGDGRAI WSKNPNFTPV NESQLFLYDT FPKNFFWGIG TGALQVEGSW
KKDGKGPSIW DHFIHTHLKN VSSTNGSSDS YIFLEKDLSA LDFIGVSFYQ
FSISWPRLFP DGIVTVANAK GLQYYSTLLD ALVLRNIEPI VTLYHWDLPL
ALQEKYGGWK NDTIIDIFND YATYCFQMFG DRVKYWITIH NPYLVAWHGY
GTGMHAPGEK GNLAAVYTVG HNLIKAHSKV WHNYNTHFRP HQKGWLSITL
GSHWIEPNRS ENTMDIFKCQ QSMVSVLGWF ANPIHGDGDY PEGMRKKLFS
VLPIFSEAEK HEMRGTADFF AFSFGPNNFK PLNTMAKMGQ NVSLNLREAL
NWIKLEYNNP RILIAENGWF TDSRVKTEDT TAIYMMKNFL SQVLQAIRLD
EIRVFGYTAW SLLDGFEWQD AYTIRRGLFY VDFNSKQKER KPKSSAHYYK
QIIRENGFSL KESTPDVQGQ FPCDFSWGVT ESVLKPESVA SSPQFSDPHL
YVWNATGNRL LHRVEGVRLK TRPAQCTDFV NIKKQLEMLA RMKVTHYRFA
LDWASVLPTG NLSAVNRQAL RYYRCVVSEG LKLGISAMVT LYYPTHAHLG
LPEPLLHADG WLNPSTAEAF QAYAGLCFQE LGDLVKLWIT INEPNRLSDI
YNRSGNDTYG AAHNLIVAHA LAWRLYDRQF RPSQRGAVSL SLHADWAEPA
NPYADSHWRA AERFLQFEIA WFAEPLFKTG DYPAAMREYI ASKHRRGLSS
SALPRLTEAE RRLLKGTVDF CALNHFTTRF VMHEQLAGSR YDSDRDIQFL
QDITRLSSPT RLAVIPWGVR KLILRWVRRNY GDMDIYITAS GIDDQALEDD
RLRKYYLGKY LQEVLKAYLI DKVRIKGYYA FKLAEEKSKP RFGFFTSDFK
AKSSIQFYNK VISSRGFPFE NSSSRCSQTQ ENTECTVCLF LVQKKP
ggggqdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshe
dpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstYrvvsvltvlhqdwlngkeykckv
snkalpapiektiskakgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdi
avewesngqpennyktppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhea
lhnhytqkslslspgk

FIG. 6



1. yếu tố đánh dấu phân tử lượng
2. dị dime, không khử
3. chuẩn
4. dị dime, khử
5. yếu tố đánh dấu phân tử lượng

FIG. 7A

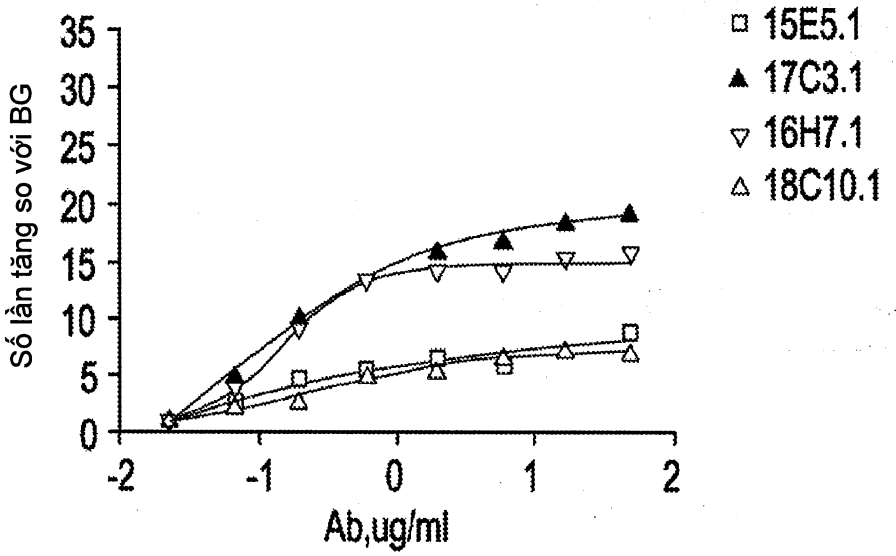

Số lần tăng so với BG
35
30
25
20
15
10
5
0
-2
-1
0
1
2
Ab,ug/ml
15E5.1
17C3.1
16H7.1
18C10.1

FIG. 7B

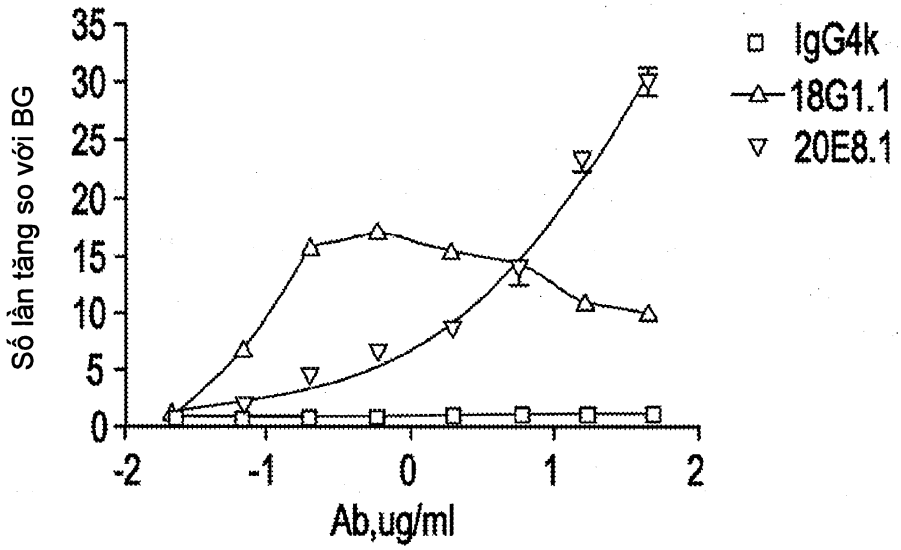

Số lần tăng so với BG
35
30
25
20
15
10
5
0
-2
-1
0
1
2
Ab,ug/ml
IgG4k
18G1.1
20E8.1

FIG. 7C

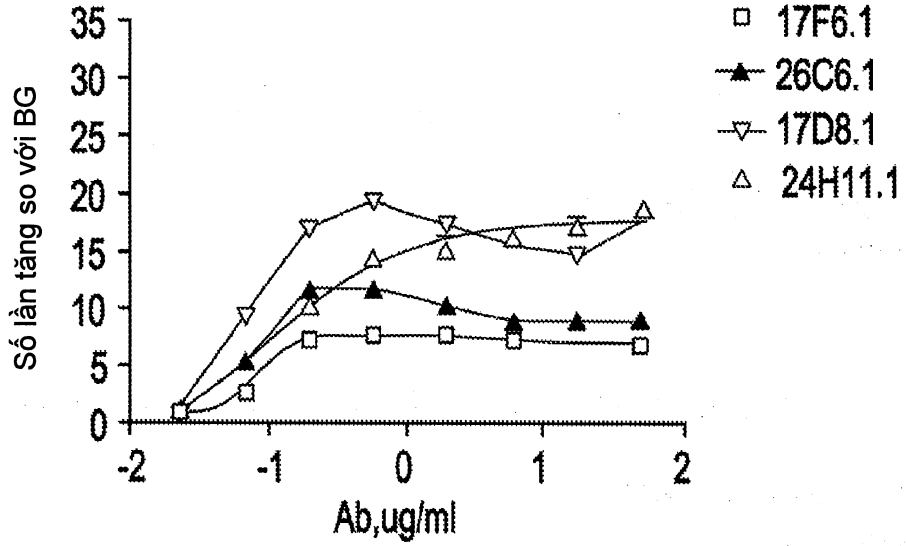

Số lần tăng so với BG
35
30
25
20
15
10
5
0
-2
-1
0
1
2
Ab,ug/ml
17F6.1
26C6.1
17D8.1
24H11.1

FIG. 7D

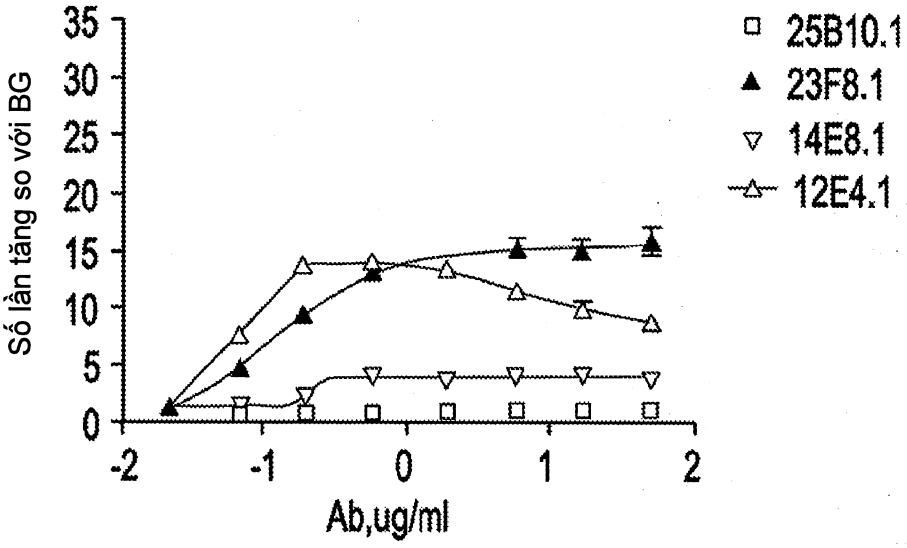

Số lần tăng so với BG
35
30
25
20
15
10
5
0
-2
-1
0
1
2
Ab,ug/ml
25B10.1
23F8.1
14E8.1
12E4.1

FIG. 8A

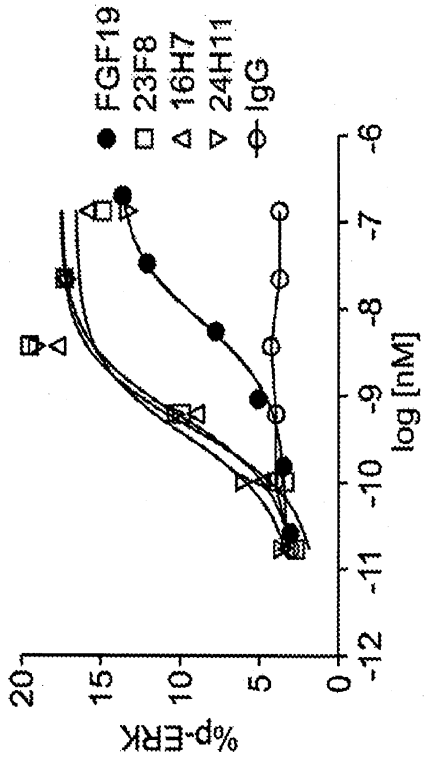


FIG. 8B

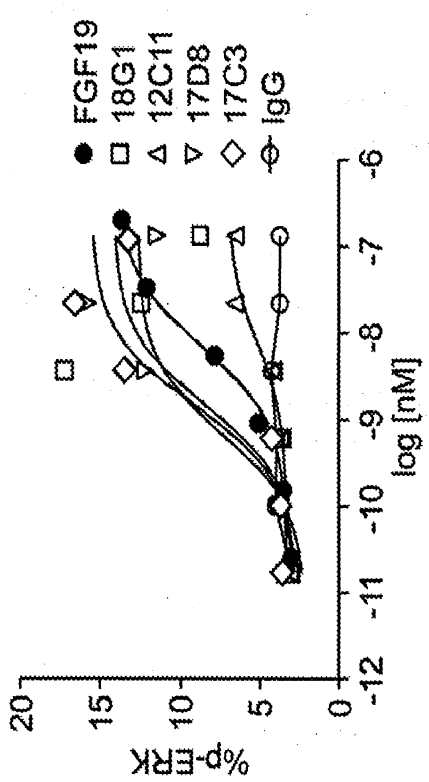
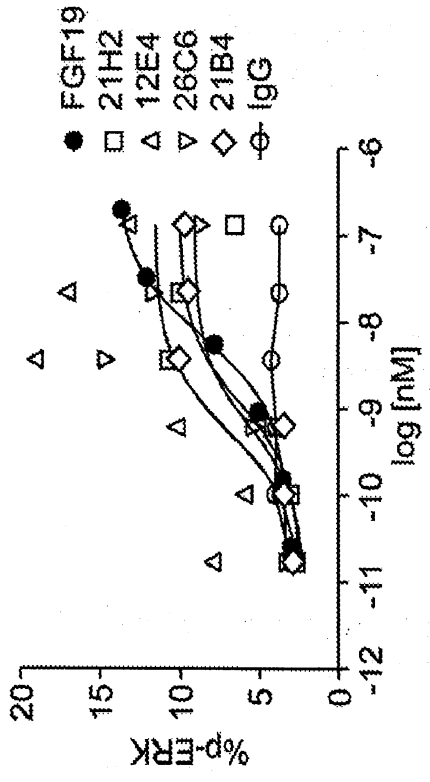


FIG. 8C



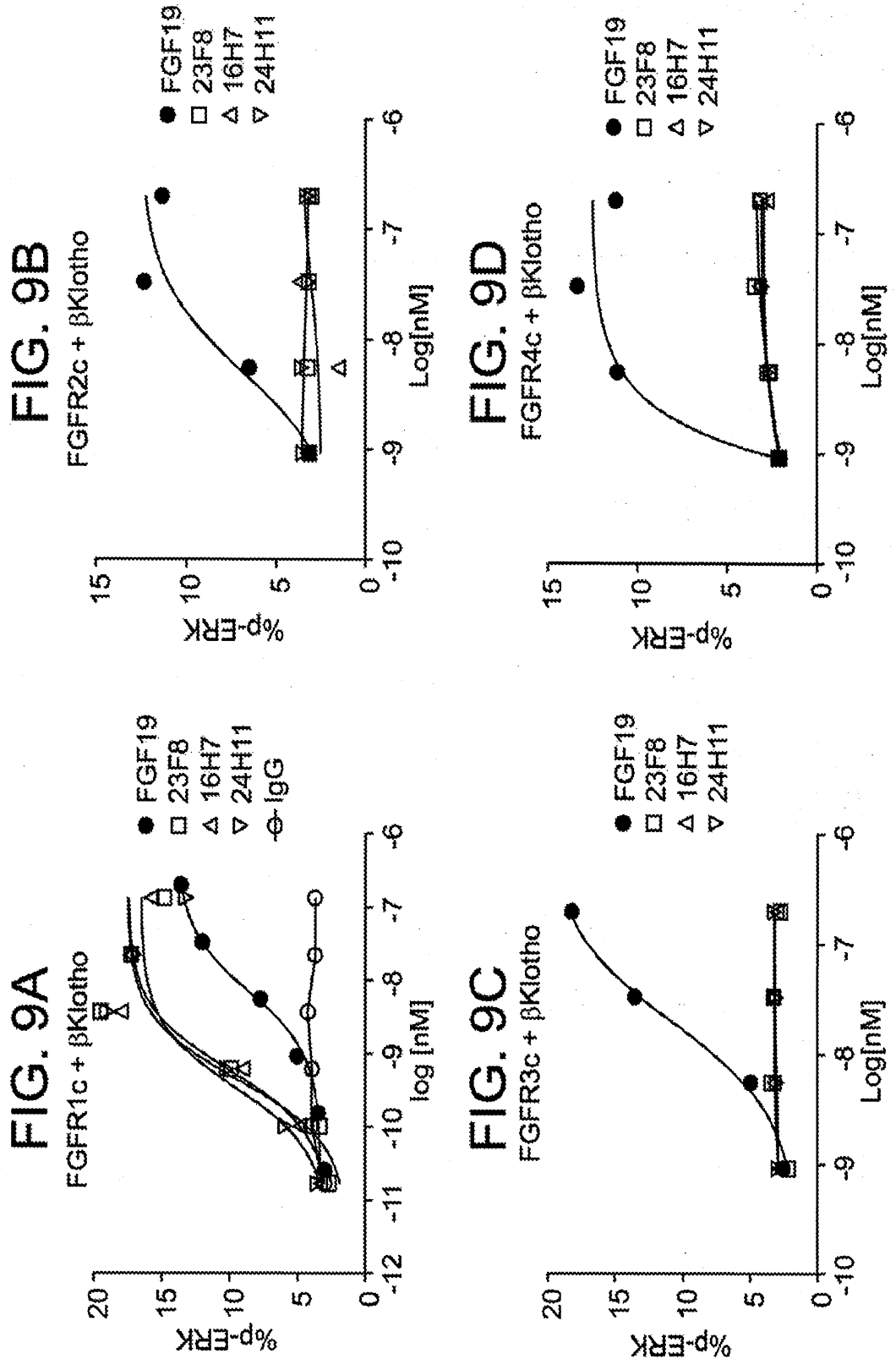

FIG. 9A
FGFR1c + βKlotho
FGF19
23F8
16H7
24H11
IgG
%p-ERK
log [nM]
FIG. 9B
FGFR2c + βKlotho
FGF19
23F8
16H7
24H11
%p-ERK
Log[nM]
FIG. 9C
FGFR3c + βKlotho
FGF19
23F8
16H7
24H11
%p-ERK
Log[nM]
FIG. 9D
FGFR4c + βKlotho
FGF19
23F8
16H7
24H11
%p-ERK
Log[nM]

FIG. 10A

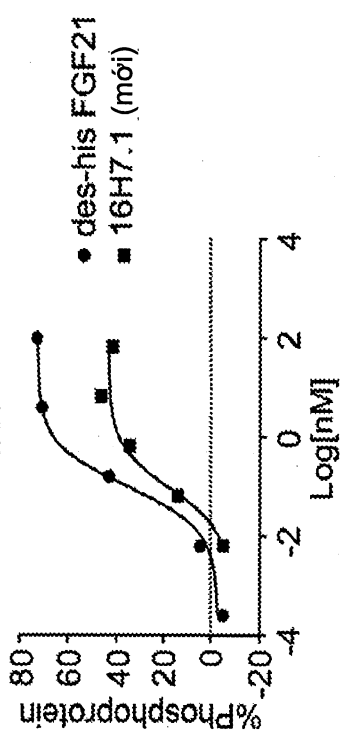


FIG. 10B

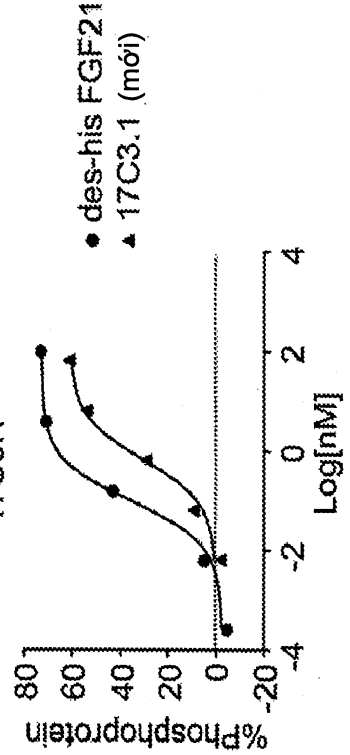


FIG. 10C

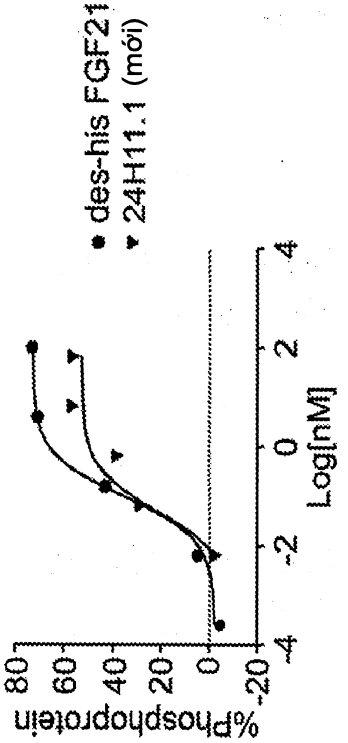


FIG. 10D

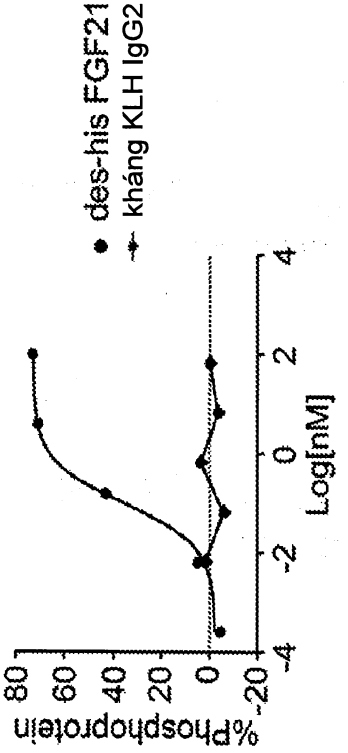


FIG. 11A

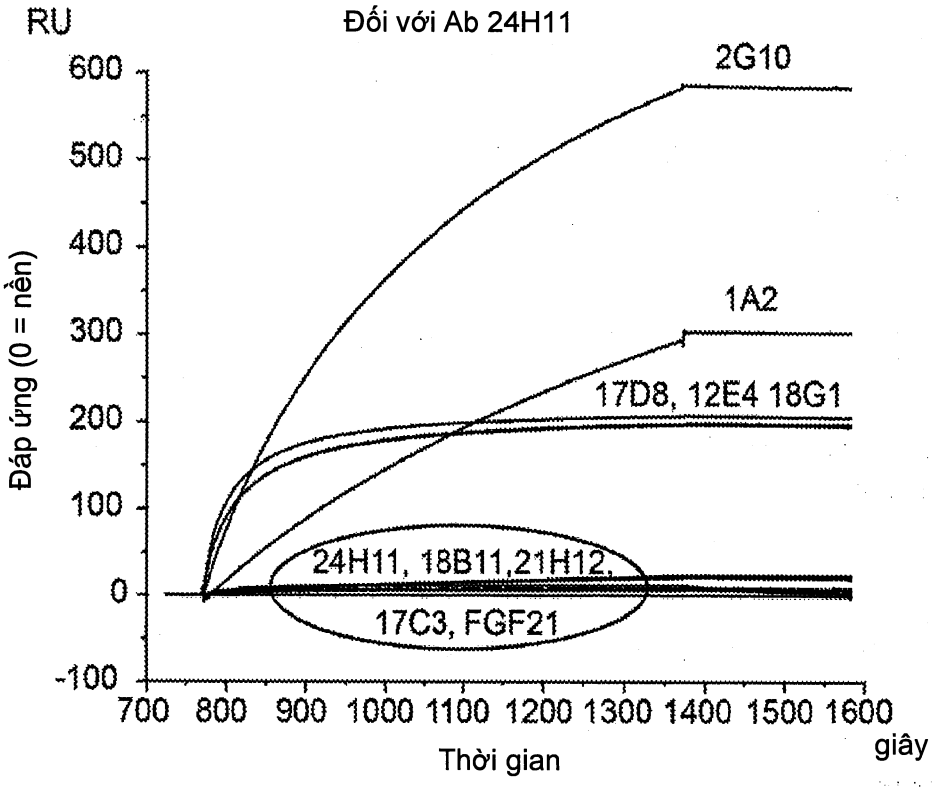

RU
Đối với Ab 24H11
600
500
400
300
200
100
0
-100
Đáp ứng (0 = nền)
2G10
1A2
17D8, 12E4 18G1
24H11, 18B11,21H12,
17C3, FGF21
700 800 900 1000 1100 1200 1300 1400 1500 1600
giây
Thời gian

FIG. 11B

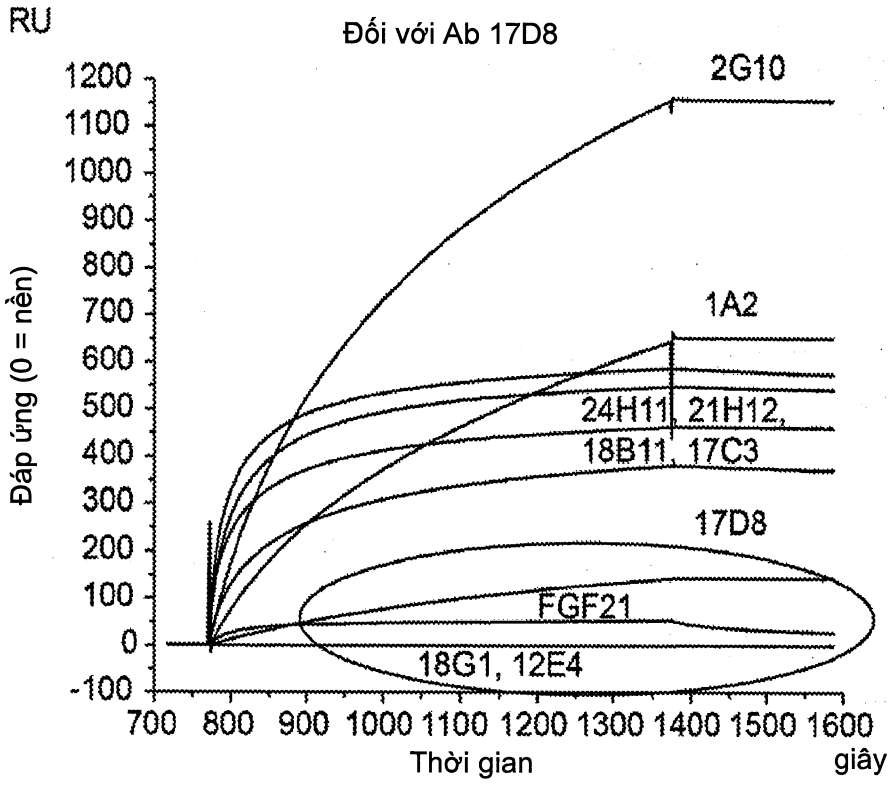

RU
Đối với Ab 17D8
2G10
1A2
24H11, 21H12,
18B11, 17C3
17D8
FGF21
18G1, 12E4
Đáp ứng (0 = nền)
1200
1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
-100
700 800 900 1000 1100 1200 1300 1400 1500 1600
Thời gian
giây

FIG. 11C

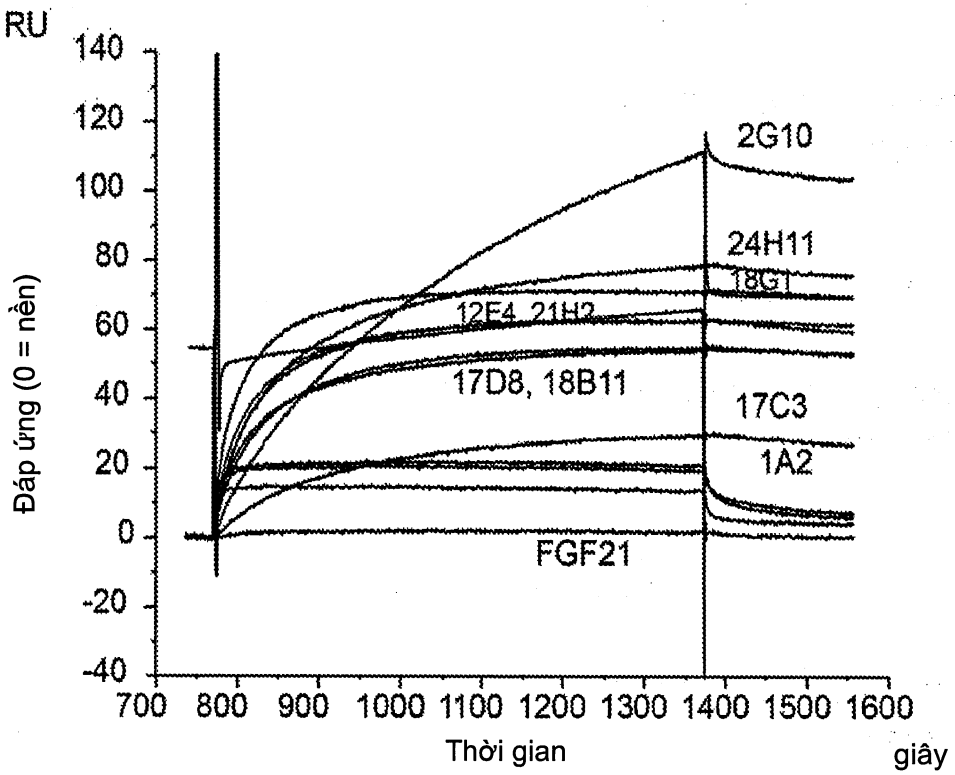

RU
140
120
100
80
60
40
20
0
-20
-40
Đáp ứng (0 = nền)
2G10
24H11
18G1
12F4, 21H2
17D8, 18B11
17C3
1A2
FGF21
700
800
900
1000
1100
1200
1300
1400
1500
1600
Thời gian
giây

FIG. 11D

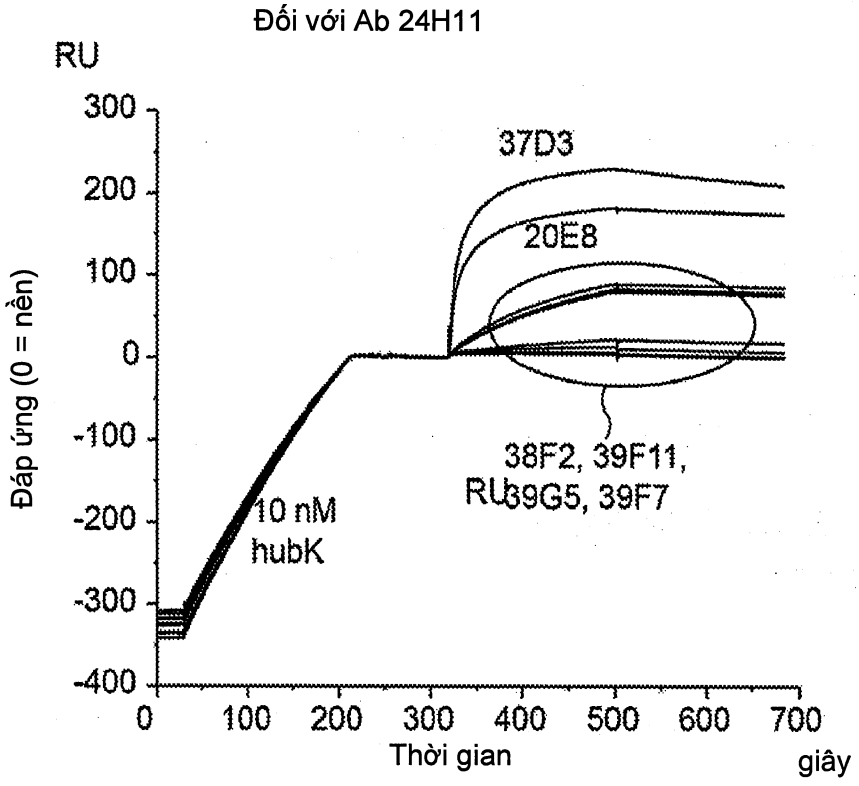

Đối với Ab 24H11
RU
300
200
100
0
-100
-200
-300
-400
Đáp ứng (0 = nền)
37D3
20E8
38F2, 39F11,
39G5, 39F7
10 nM
hubK
0
100
200
300
400
500
600
700
Thời gian
giây

FIG. 11E

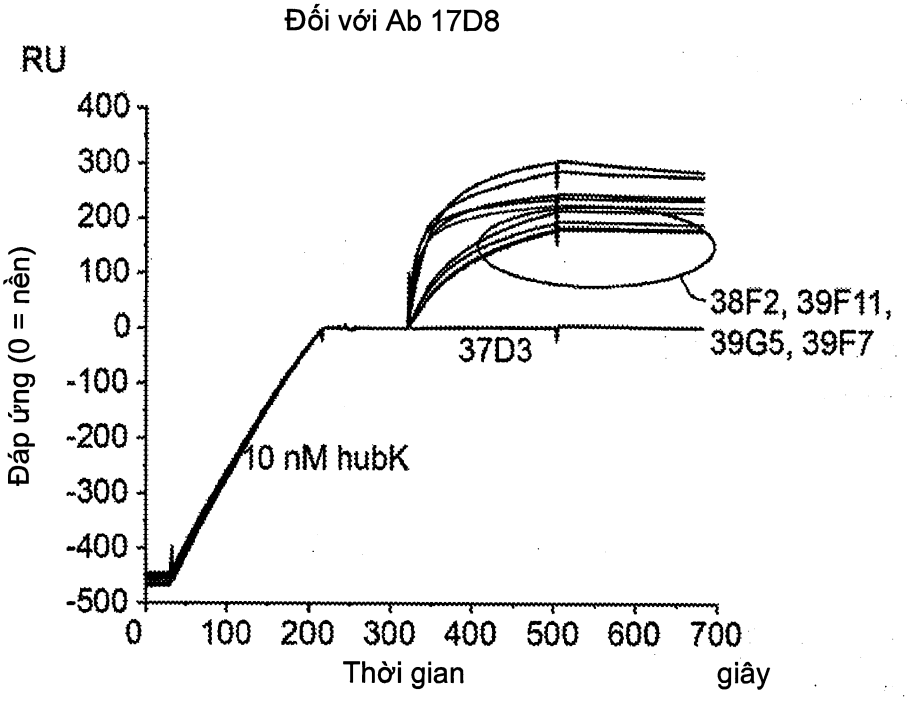

Đối với Ab 17D8
RU
400
300
200
100
0
-100
-200
-300
-400
-500
Đáp ứng (0 = nền)
10 nM hubK
37D3
38F2, 39F11,
39G5, 39F7
0
100
200
300
400
500
600
700
Thời gian
giây

FIG. 11F

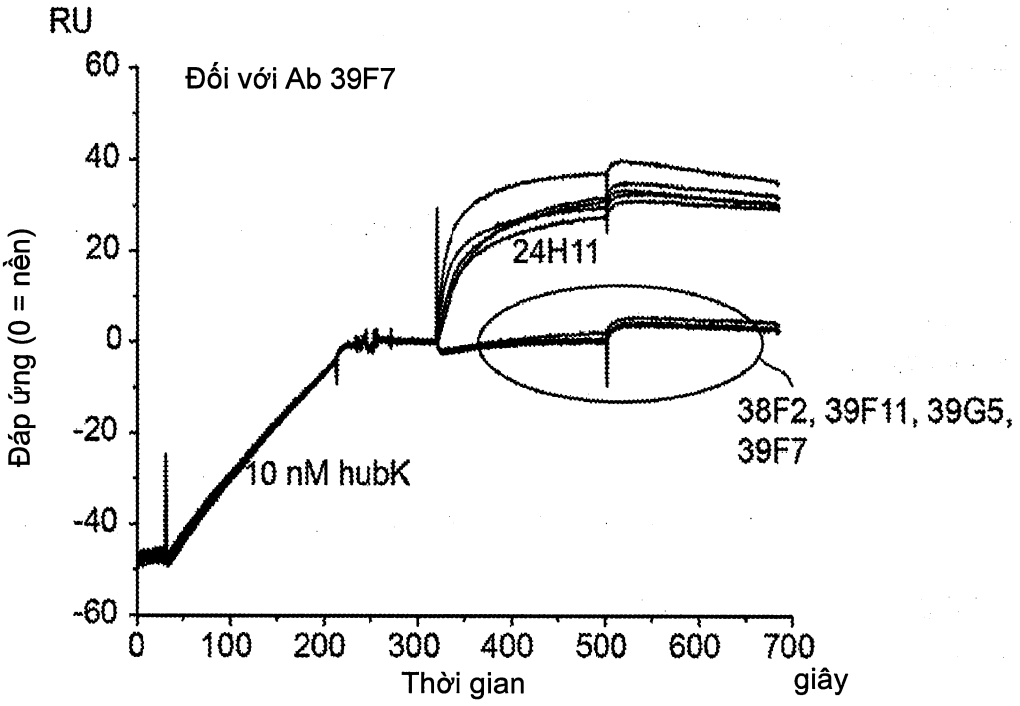

RU
60
40
20
0
-20
-40
-60
Đối với Ab 39F7
24H11
38F2, 39F11, 39G5,
39F7
10 nM hubK
Đáp ứng (0 = nền)
0
100
200
300
400
500
600
700
Thời gian
giây

FIG. 11G

Bảng tổng kết sự kết tập epitop

Tập 24H11: đợt thứ 2 đợt thứ 3	– 24H11, 17C3, 16H7, 20D4, 21B4, 22H5, 23F8, 21H2, 18B11; – 40D2, 46D11
Tập 17D8: đợt thứ 2 đợt thứ 3	– 17D8, 12C11, 26H11, 12E4, 18G1; – 37D3
Tập 39F7: đợt thứ 3	– 39F7, 38F2, 39F11, 39G5
Tập 20E8: đợt thứ 2	– 20E8

FIG. 12

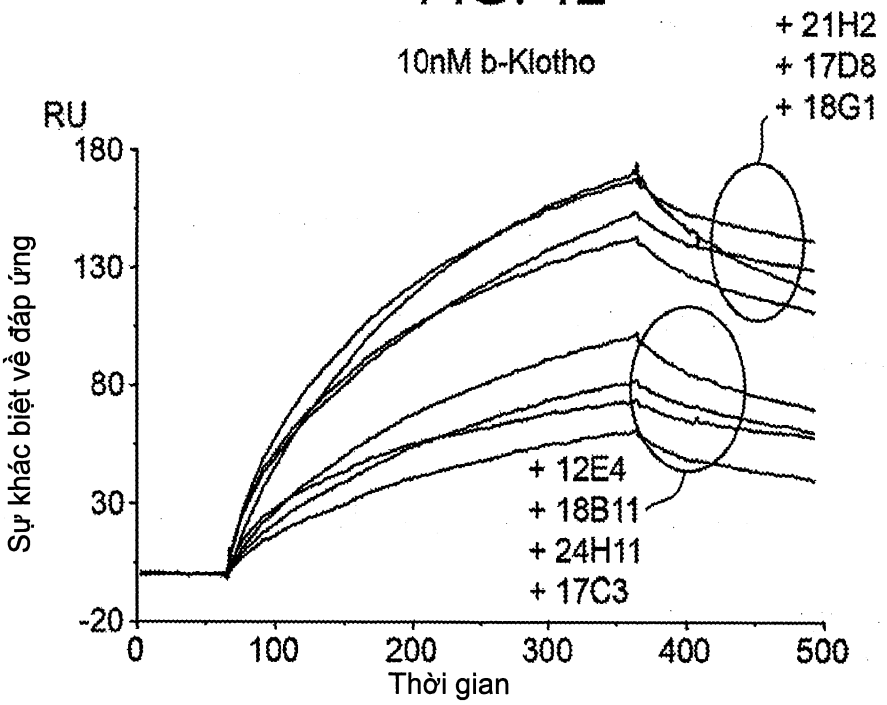

10nM b-Klotho
+ 21H2
+ 17D8
+ 18G1
+ 12E4
+ 18B11
+ 24H11
+ 17C3
RU
180
130
80
30
-20
0
100
200
300
400
500
Sự khác biệt về đáp ứng
Thời gian

FIG. 13A

chuỗi nhẹ			
	dòng mầm	dòng mầm	FR1
			DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC
20D4	VK1|A30	JK4	---L---------I-------
	dòng mầm	dòng mầm	FR1
			DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITC
46D11	VK1|L5	JK5	----------
	dòng mầm	dòng mầm	FR1
			DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISC
40D2=36F2=39C2	VK2|A18	JK1	-F----------
	dòng mầm	dòng mầm	FR1
			DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISC
37D3	VK2|A19	JK2	----------
	dòng mầm	dòng mầm	FR1
			DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISC
18B11 LC#1	VK2|A19	JK3	----------
	dòng mầm	dòng mầm	FR1
			EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC
12C11	VK3|A27	JK4	----------
18G1	VK3|A27	JK4	----------
17D8	VK3|A27	JK4	----------
21B4	VK3|A27	JK4	----------
21H2	VK3|A27	JK4	----------
26H11	VK3|A27	JK4	----------
12E4	VK3|A27	JK4	----------
39F7=47E3=38F2	VK3|A27	JK4	----------
39F11=41H5=37G3=39G8	VK3|A27	JK4	----------
39G5	VK3|A27	JK4	----------
	dòng mầm	dòng mầm	FR1
			EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC
18B11 LC#2	VK3|L2	JK1	----------
	dòng mầm	dòng mầm	FR1
			SYVLTQPPSVSVAPGKTARITC
16H7=23F8	VL3|3h	JL3	----------Q-------
24H11	VL3|3h	JL3	----------Q-------
22H5	VL3|3h	JL3	----------Q-------
17C3	VL3|3h	JL3	----------Q-------

25/56

FIG. 13B

chuỗi nặng			
	dòng mầm	dòng mầm	FR1
			QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGY TLT
20D4	VH1|124	JH6	----------
	dòng mầm	dòng mầm	FR1
			QVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTVSGFSL S
17C3	VH2|226	JH6	----------
22H5	VH2|226	JH6	----------
16H7=23F8	VH2|226	JH6	----------N
24H11	VH2|226	JH6	----------
46D11	VH2|226	JH6	------A----------
	dòng mầm	dòng mầm	FR1
			EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGF TFS
18B11	VH3|315	JH6	----------
37D3	VH3|315	JH6	--H-------A----------R
	dòng mầm	dòng mầm	FR1
			EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGF TFS
18G1	VH3|323	JH4	----------R----
12C11	VH3|323	JH4	----------R----
12E4	VH3|323	JH4	----------R----
17D8	VH3|323	JH4	----------Y----------
26H11	VH3|323	JH4	----------Y----------
	dòng mầm	dòng mầm	FR1
			QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGF TFS
39F11=41H5=37G 3=39G8	VH3|333	JH6	----------
39F7=47E3=38F2	VH3|333	JH6	----------
39G5	VH3|333	JH6	----------V------
	dòng mầm	dòng mầm	FR1
			QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGG SIS
40D2=36F2=39C2	VH4|431	JH5	----------

	dòng mầm	dòng mầm	FR1
			QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGS IS
21B4	VH4|459	JH6	----------
21H2	VH4|459	JH6	----------

FIG. 13C

CDR1	FR2	CDR2
RASQGIRNDLG	WYQQKPGKAPKRLIY	AASSLQS
----D--Y---	----------	-------
CDR1	**FR2**	**CDR2**
RASQGISSWLA	WYQQKPGKAPKLLIY	AASSLQS
-------I---	----------	-------
CDR1	**FR2**	**CDR2**
KSSQSLLHSDGKTYLY	WYLQKPGQSPQLLIY	EVSSRFS
-------Q--------	---------P-H----	---N---
CDR1	**FR2**	**CDR2**
RSSQSLLHSNGYNYLD	WYLQKPGQSPQLLIY	LGSNRAS
----------F--	----------	---D---
CDR1	**FR2**	**CDR2**
RSSQSLLHSNGYNYLD	WYLQKPGQSPQLLIY	LGSNRAS
-------YY--FT---	-F--------H----	-------
CDR1	**FR2**	**CDR2**
RASQSVSSSYLA	WYQQKPGQAPRLLIY	GASSRAT
----NFD--S--	----------	-------
----NFD-----	----------	-T-----
--------GN---	----------	-------
---------T---	-H-------GL-----	-------
--------T---	-H-------GL-----	-------
--------GN---	----------	-------
----NFD-N---	----------	-------
--------T---	----------	-------
--------T---	---------S----	-------
---------T---	----------	---F---
CDR1	**FR2**	**CDR2**
RASQSVSSNLA	WYQQKPGQAPRLLIY	GASTRAT
-------N----	----------	-V-----
CDR1	**FR2**	**CDR2**
GGNNIGSKSVH	WYQQKPGQAPVLVIY	YDSDRPS
--------E---	----------V-	D-------
--------E---	----------V-	D-------
--------Q---	----------V-	D-------
--------Q---	----------V-	D-------

27/56

FIG. 13D

CDR1	FR2	CDR2
ELSMH	WVRQAPGKGLEWMG	GFDPEDGETIYAQKFQG
D----	----------	----------
CDR1	**FR2**	**CDR2**
NARMGVS	WIRQPPGKALEWLA	HIFSNDEKSYSTSLKS
-------	----------	----------
-------	----------	----------
-------	----------	----------
-------	----------	----------N
------N	----------	----------
CDR1	**FR2**	**CDR2**
NAWMS	WVRQAPGKGLEWVG	RIKSKTDGGTTDYAAPVKG
D----	----------	----------
-----	----------	----------
CDR1	**FR2**	**CDR2**
SYAMS	WVRQAPGKGLEWVS	AISGSGGSTYYADSVKG
T----	----------	G-----V--H------
T----	----------	G-----V---------
T----	----------	G-----V---------
T----	----------	------V---------
T----	----------	------V--N------
CDR1	**FR2**	**CDR2**
SYGMH	WVRQAPGKGLEWVA	VIWYDGSNKYYADSVKG
---I-	----------	-------D--------
N--I-	----------	-------I--------
---I-	----------	-------D---G-----
CDR1	**FR2**	**CDR2**
SGGYYWS	WIRQHPGKGLEWIG	YIYYSGSTYYNPSLKS
----N--	----------	N----------

CDR1	FR2	CDR2
SYYWS	WIRQPPGKGLEWIG	YIYYSGSTNYNPSLKS
--F--	-----A------	R--T----------
-----	-----A------	R--T----------

28/56

FIG. 13E

FR3	CDR3	FR4
GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYC		
----------V----------	LQHNSYPLT	FGGGTKVEIE
FR3	**CDR3**	**FR4**
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC		
----------	QQANDFPIT	FGQGTRLEIK
FR3	**CDR3**	**FR4**
GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC		
----------	MQSIQLPRT	FGQGTKVEIK
FR3	**CDR3**	**FR4**
GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC		
----------E----------L---	MQALQTPCS	FGQGTKLEIK
FR3	**CDR3**	**FR4**
GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC		
--------V----------	MQSLQTPFT	FGPGTKVDIK
FR3	**CDR3**	**FR4**
GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC		
----------M---	QQCGSSPLT	FGGGTKVEIK
-------I---------N-------M---	QQYGGSPLT	FGGGTEVEIK
----------	QQYGSAPLT	FGGGTKVEIK
----------	QQYGSSFT	FGGGTRVEIK
----------	QQYGSSFT	FGGGTRVEIK
----------M---	QQYGSSPLT	FGGGSKVEIK
----N----------M---	QQYGSSPLT	FGGGTKVEIK
----------	QQSGSSPLT	FGGGTEVEIK
----------	QQSGSSPLT	FGGGTKVEIK
----------	QQSGSSPLT	FGGGTKVEIK
FR3	**CDR3**	**FR4**
GIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC		
----------R----------	QQYNNWPPT	FGQGTKVEIK
FR3	**CDR3**	**FR4**
GIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYC		
----------	QVWDGNSDHVV	FGGGTKLTVL
----------	QVWDGNSDHVV	FGGGTKLTVL
----------	QVWDNTSDHVV	FGGGTKLTVL
----------	QVWDSSSDHVV	FGGGTKLTVL

29/56

FIG. 13F

FR3	CDR3	FR4
RVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCAT		
-I----------S	IVVVPAAIQSYYYYYGMGV	WGQGTTVTVSS
FR3	**CDR3**	**FR4**
RLTISKDTSKSQVVLTMTNMDPVDTATYYCAR		
----------	ILLLGAYYYYGMDV	WGQGTTVTVSS
----------	ILLVGAYYYCGMDV	WGQGTTVTVSS
----------I----------	SVVTGGYYYDGMDV	WGQGTTVTVSS
----------I----------	SVVTGGYYYDGMDV	WGQGTTVTVSS
----------	VRIAGDYYYYYGMDV	WGQGTTVTVSS
FR3	**CDR3**	**FR4**
RFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTT		
----------F--S	TYSSGWYVWDYYGMDV	WGQGTTVTVSS
----------E---I-	DRVLSYYAMAV	WGQGTTVTVSS
FR3	**CDR3**	**FR4**
RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK		
----------	SLIVVIVYALDH	WGQGTLVTVSS
----------	SLIVVIVYALDY	WGQGTLVTVSS
----------	SLIVVIVYALDY	WGQGTLVTVSS
----------	SLIVVMVYVLDY	WGQGTLVTVSS
----------	SLIVVMVYVLDY	WGQGTLVTVSS
FR3	**CDR3**	**FR4**
RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR		
----------	DRAAAGLHYYYGMDV	WGQGTTVTVSS
----------	DRAAAGLHYYYGMDV	WGQGTTVTVSS
----------	DRAAAGLHYYYGMDV	WGQGTTVTVSS
FR3	**CDR3**	**FR4**
RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR		
----------R----------	ENIVVIPAAIFAGWFDP	WGQGTLVTVSS

FR3	CDR3	FR4
RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR		
---M-I----------	DPDGDYYYYGMDV	WGQGTTVTVSS
---M-K----------R----------	DPDGDYYYYGMDV	WGQGTSVTVSS

FIG. 14

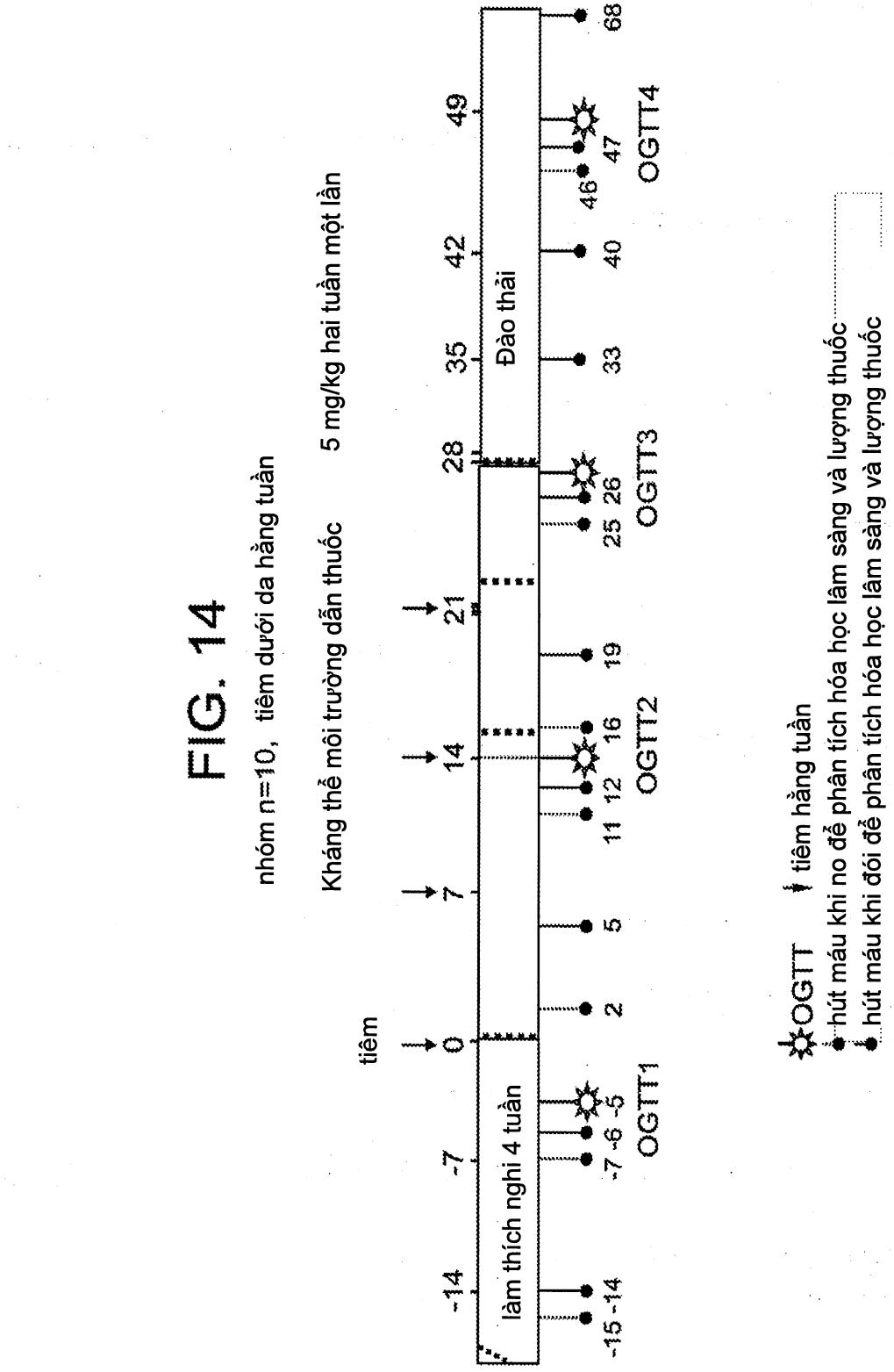

nhóm n=10, tiêm dưới da hàng tuần
Kháng thể môi trường dẫn thuốc
5 mg/kg hai tuần một lần
làm thích nghi 4 tuần
Đào thải
tiêm
OGTT1
OGTT2
OGTT3
OGTT4
-14
-7
0
7
14
21
28
35
42
49
68
-15 -14
-7 -6 -5
2
5
11 12
16
19
25 26
33
40
46
47
OGTT
tiêm hằng tuần
hút máu khi no để phân tích hóa học lâm sàng và lượng thuốc
hút máu khi đói để phân tích hóa học lâm sàng và lượng thuốc

FIG. 15

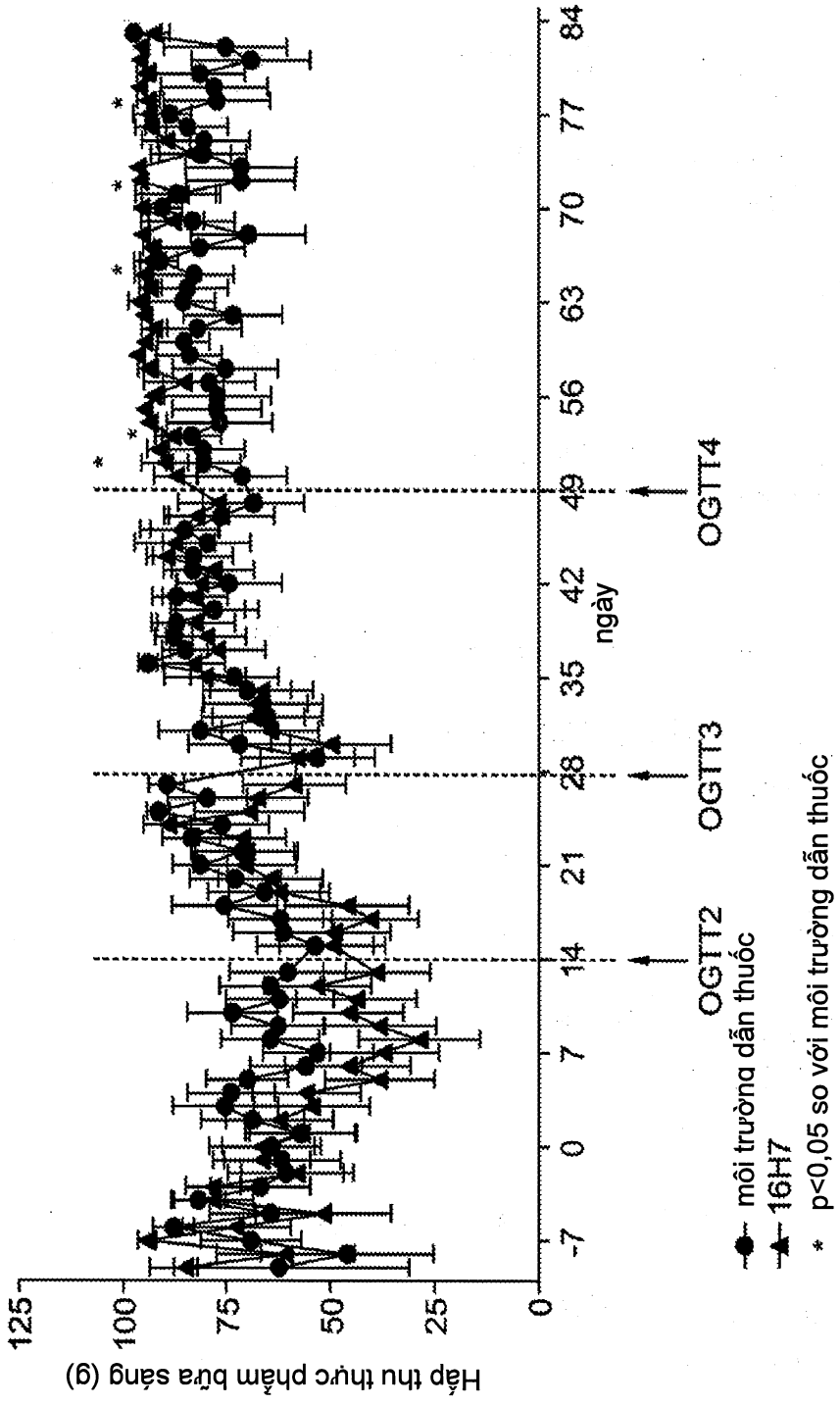

Hấp thu thực phẩm bữa sáng (g)
125
100
75
50
25
0
-7
0
7
14
21
28
35
42
49
56
63
70
77
84
ngày
OGTT2
OGTT3
OGTT4
môi trường dẫn thuốc
16H7
* p<0,05 so với môi trường dẫn thuốc

FIG. 16A

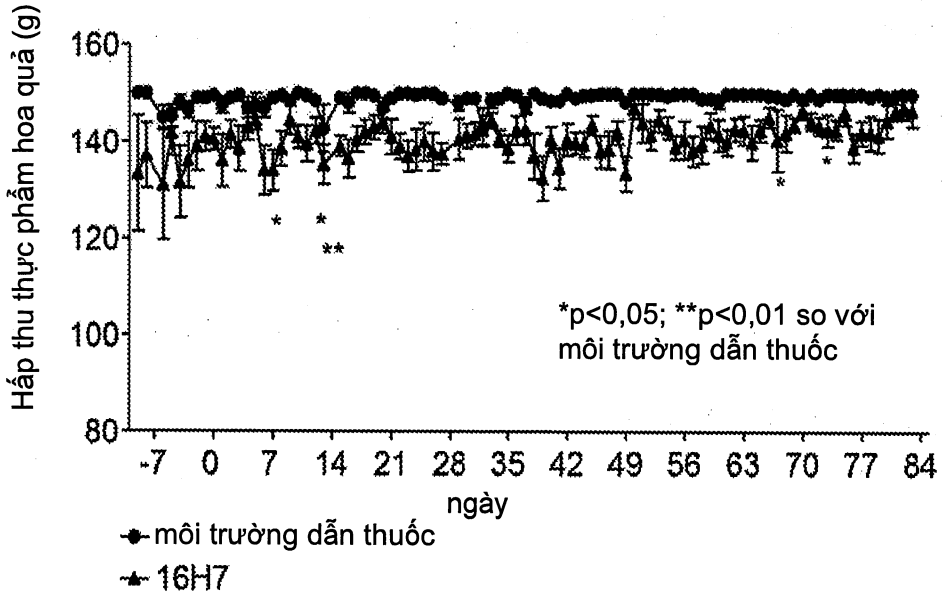


FIG. 16B

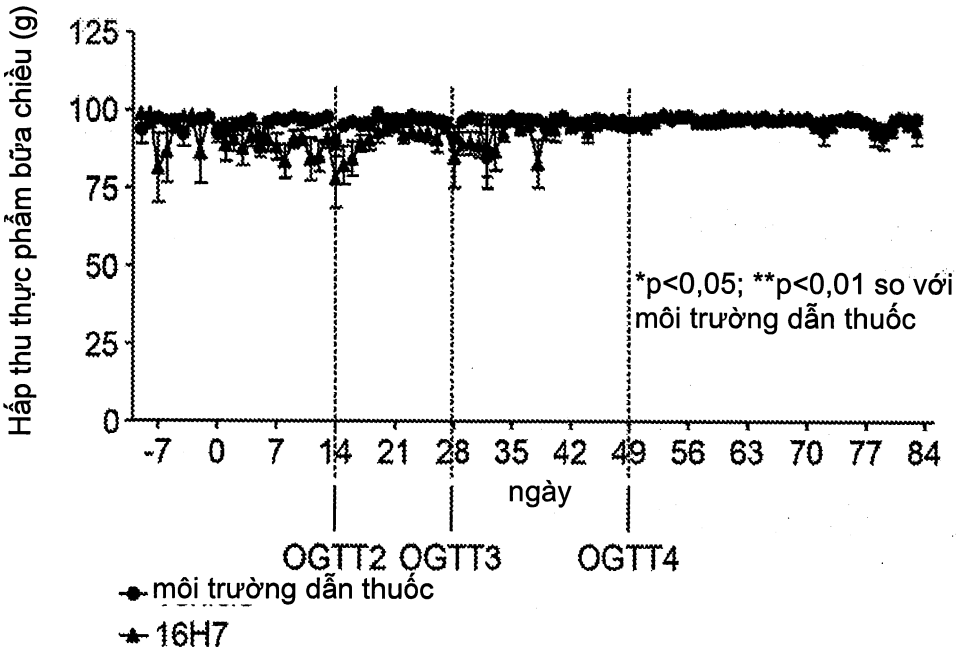
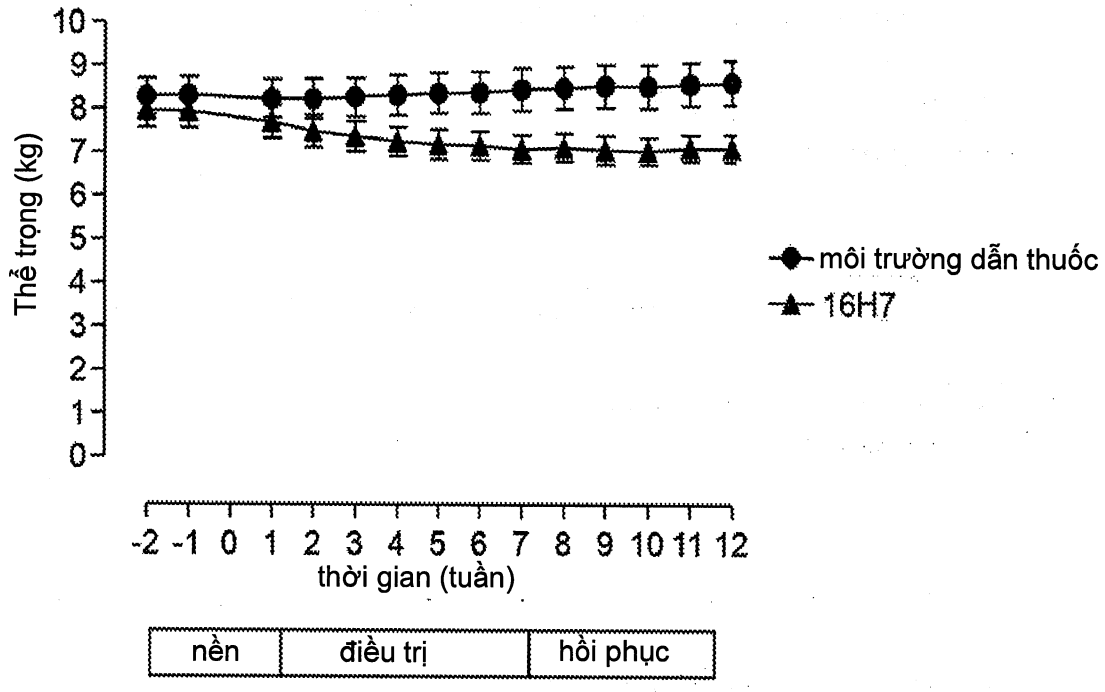
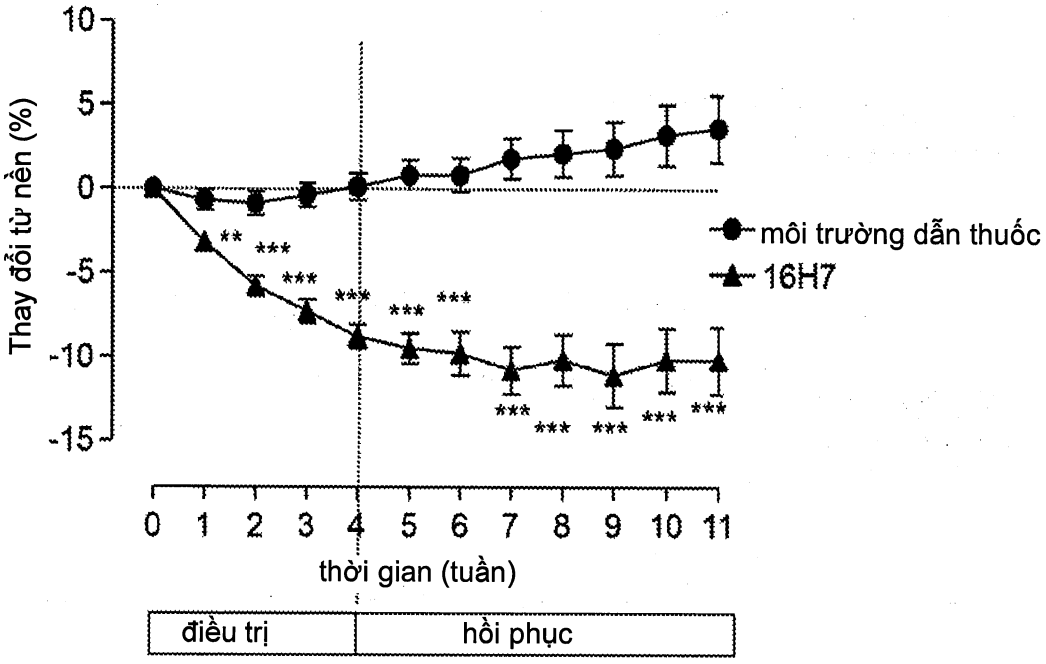


FIG. 17A



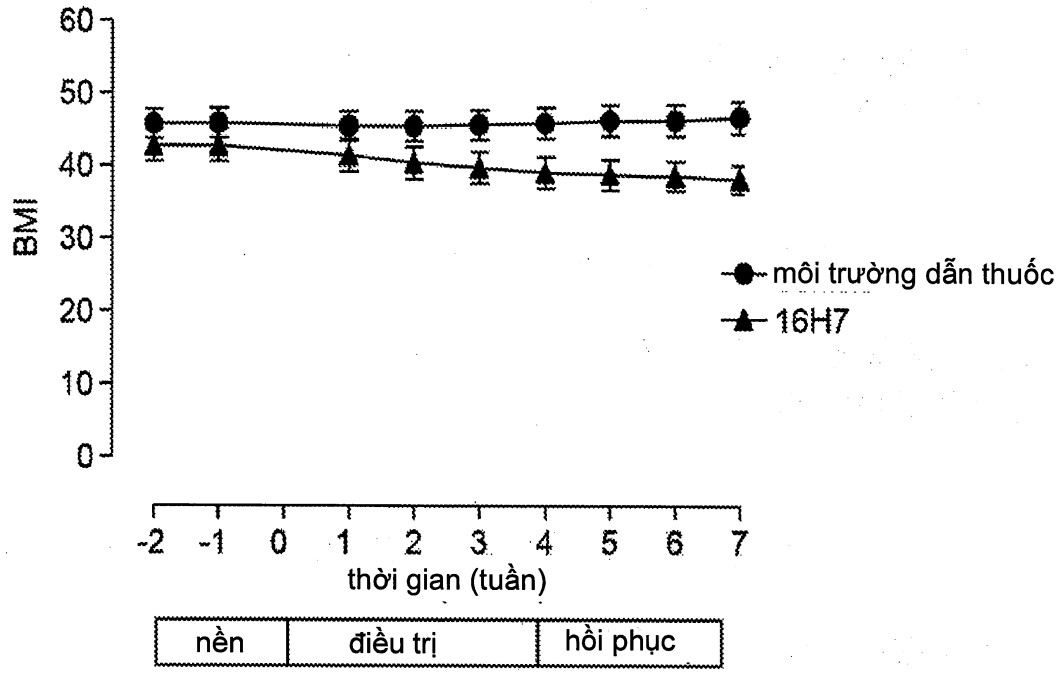
*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 so với môi trường dẫn thuốc

FIG. 17B



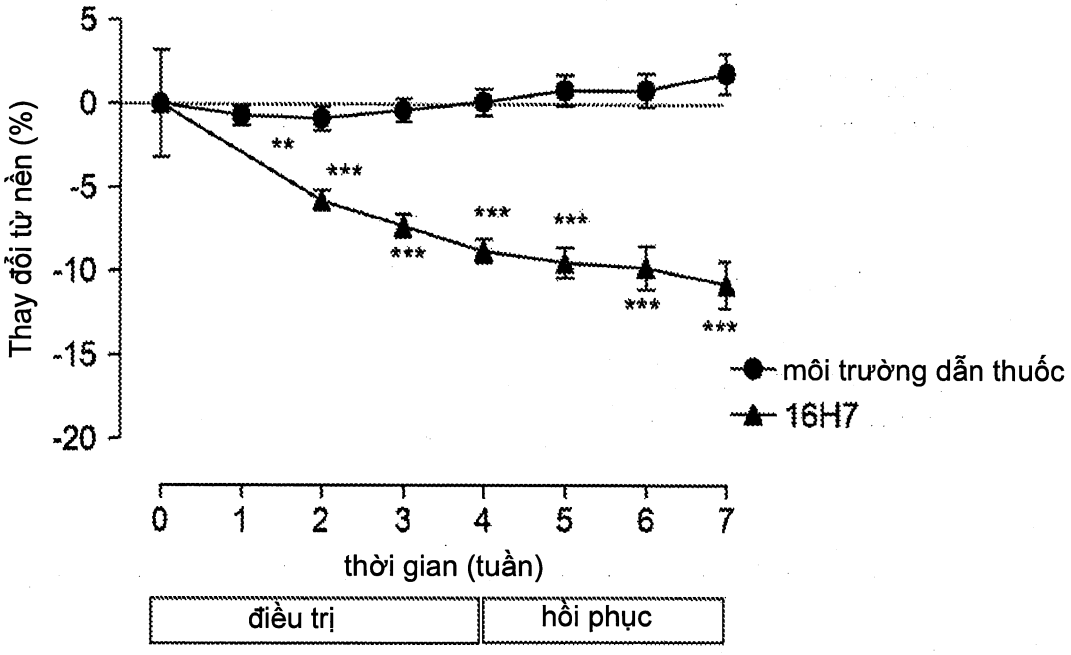
*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 so với môi trường dẫn thuốc

FIG. 18A



*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 so với môi trường dẫn thuốc

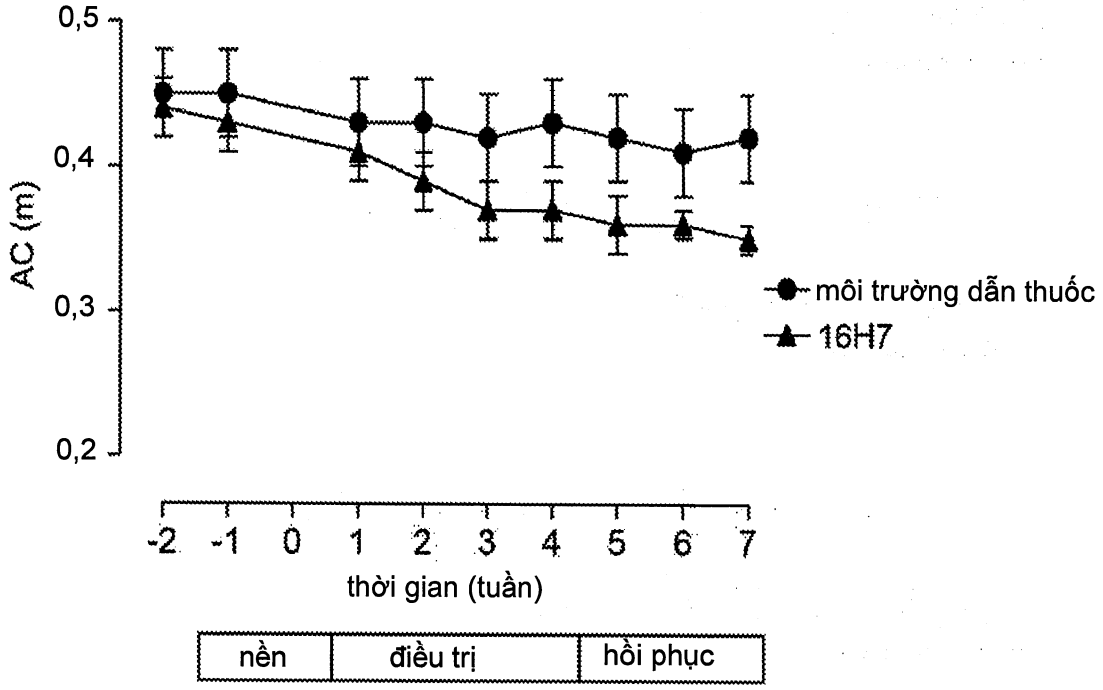
FIG. 18B



*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 so với môi trường dẫn thuốc

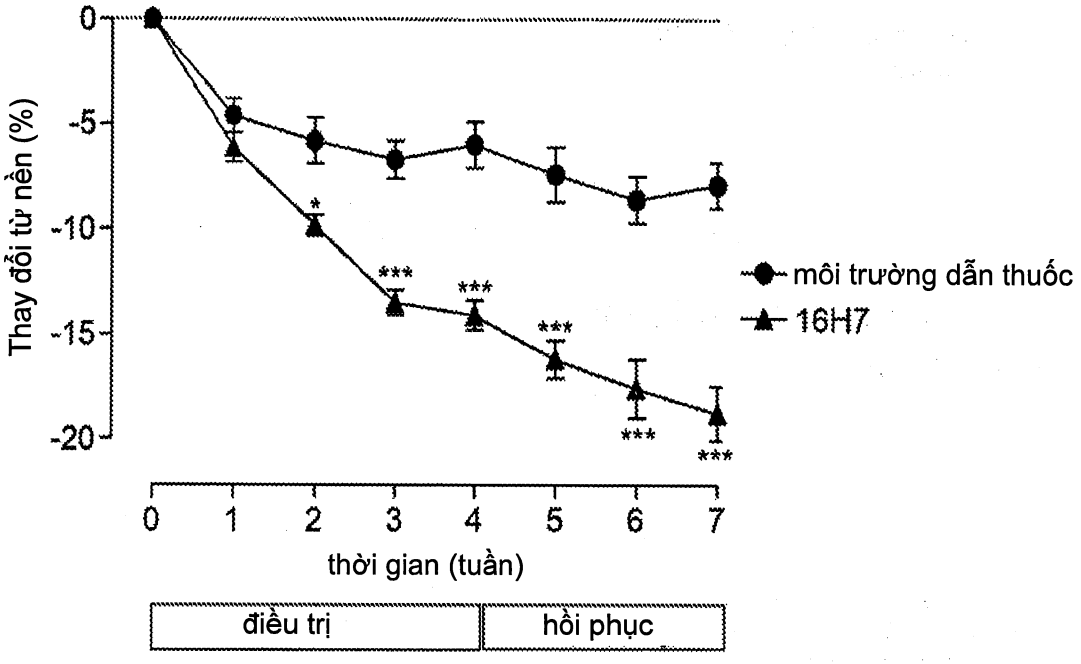
35/56

FIG. 19A



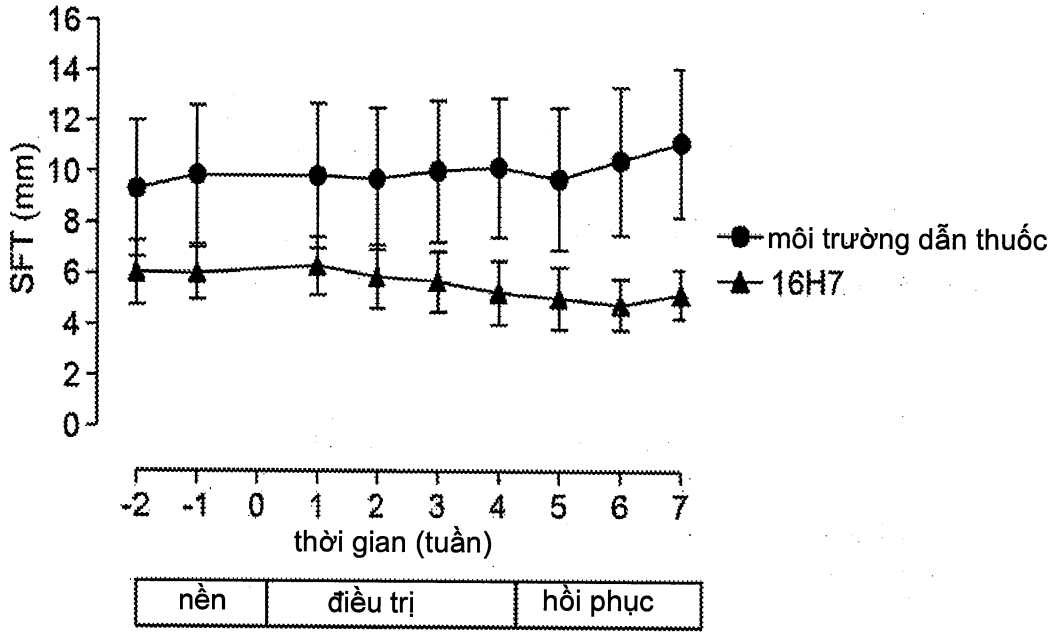
*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 so với môi trường dẫn thuốc

FIG. 19B



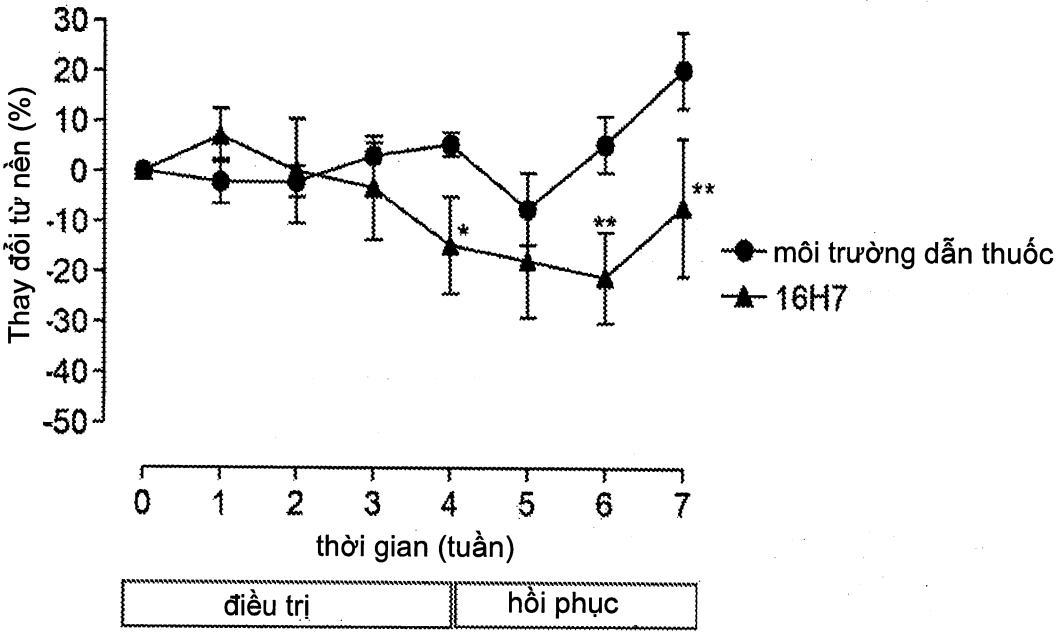
*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 so với môi trường dẫn thuốc

FIG. 20A



*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 so với môi trường dẫn thuốc

FIG. 20B



*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 so với môi trường dẫn thuốc

FIG. 21A

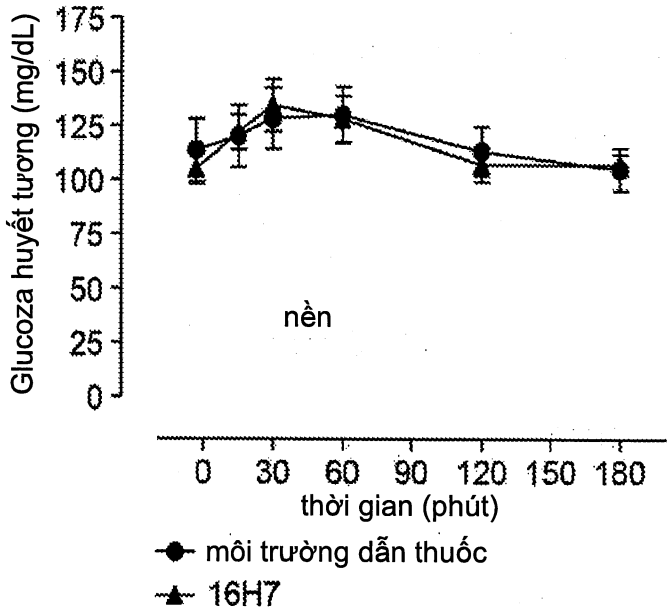


FIG. 21B

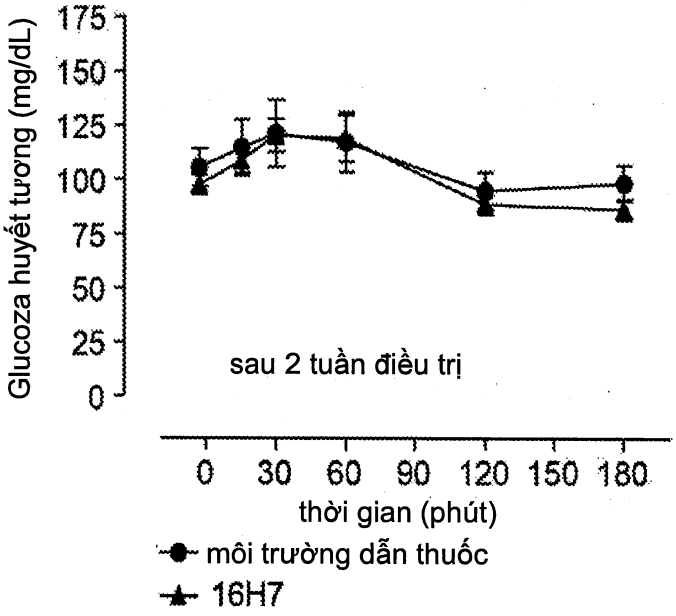


FIG. 21C

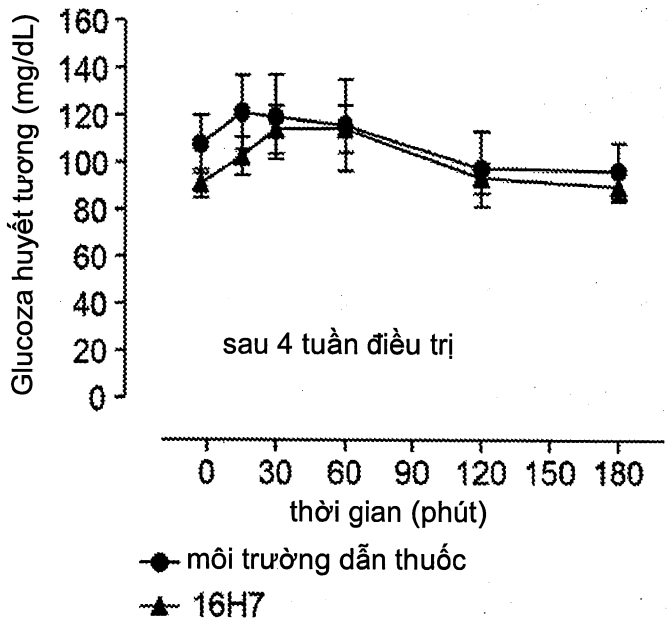
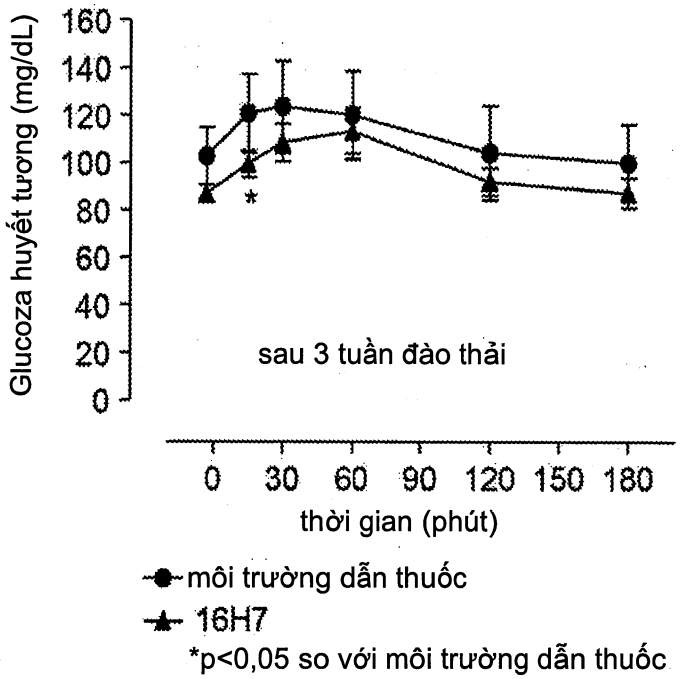


FIG. 21D



*p<0,05 so với môi trường dẫn thuốc

FIG. 22A

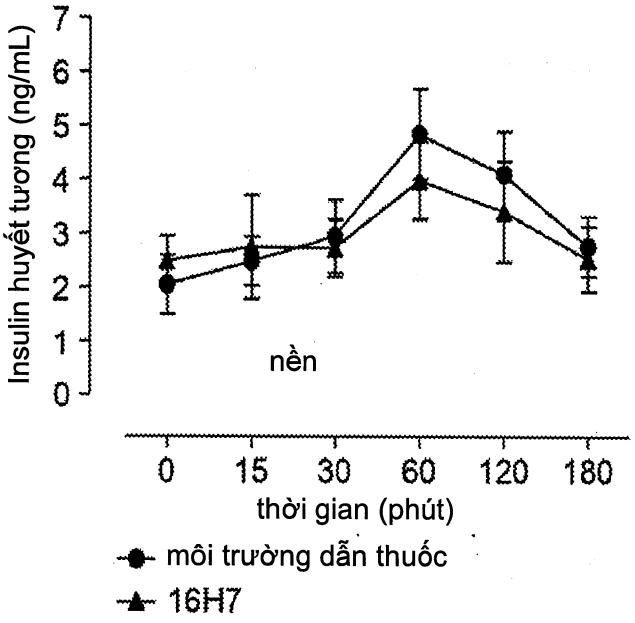
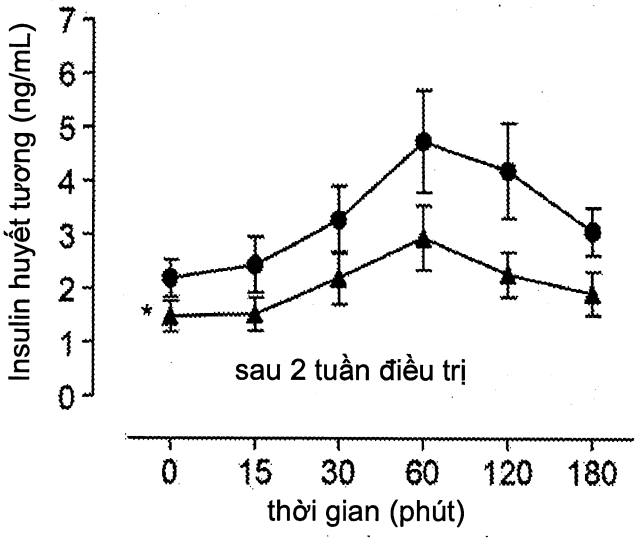


FIG. 22B



*p<0,05 so với môi trường dẫn thuốc

FIG. 22C

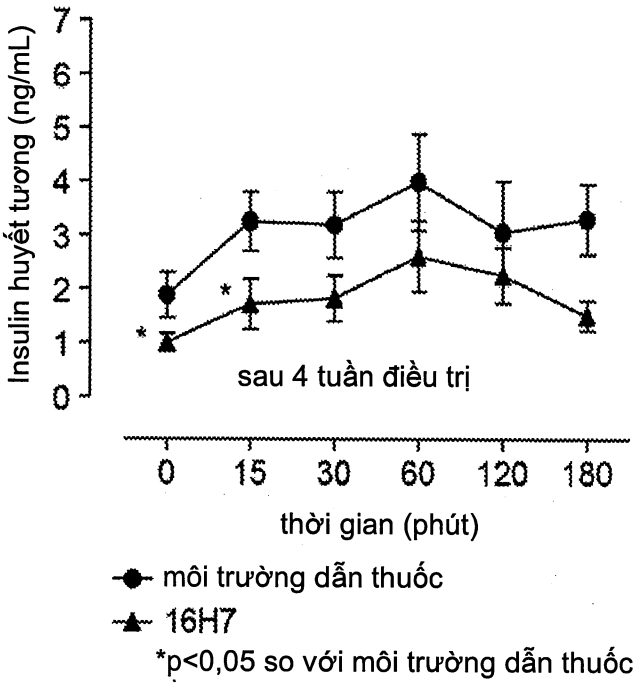


FIG. 22D

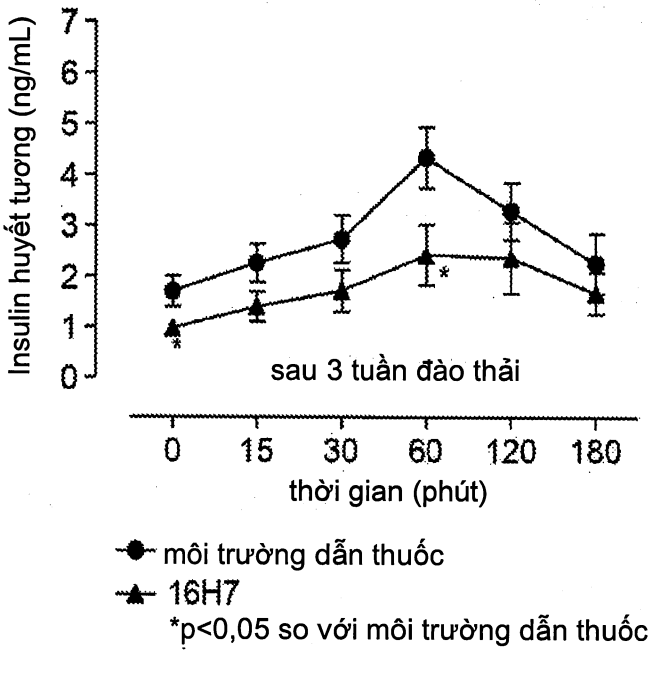


FIG. 23A

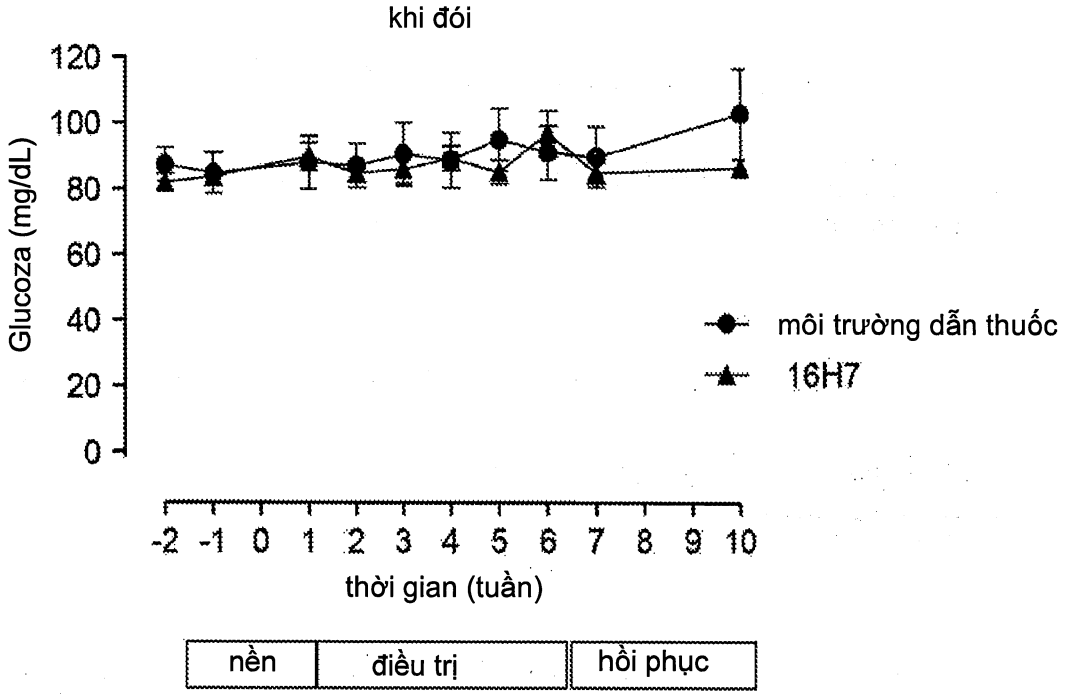


FIG. 23B

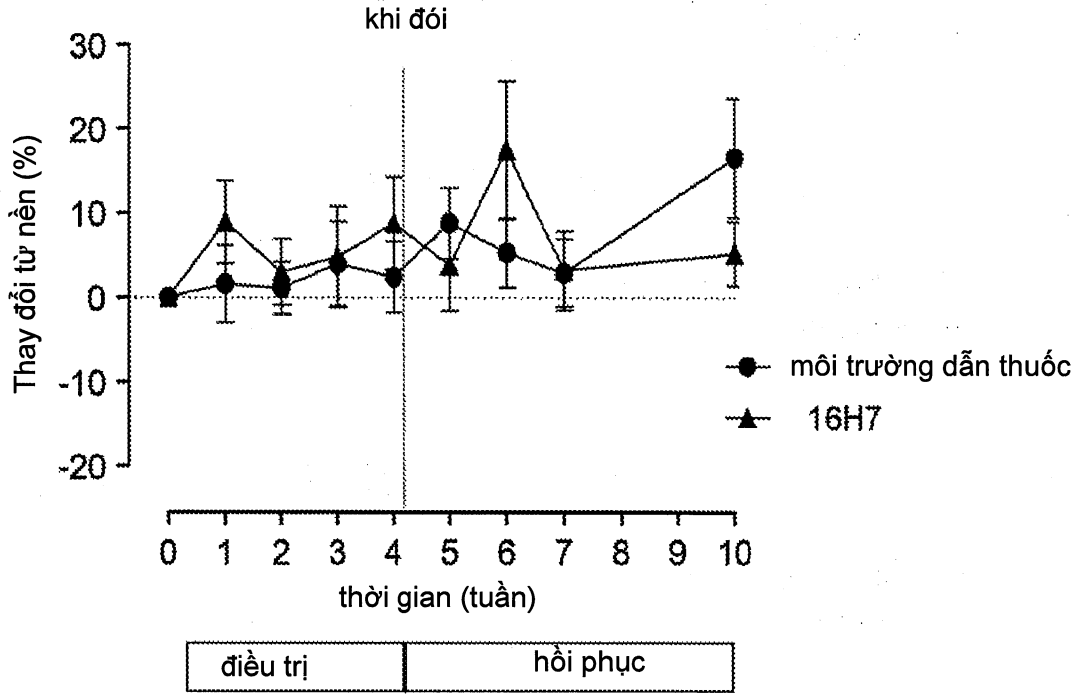


FIG. 24A

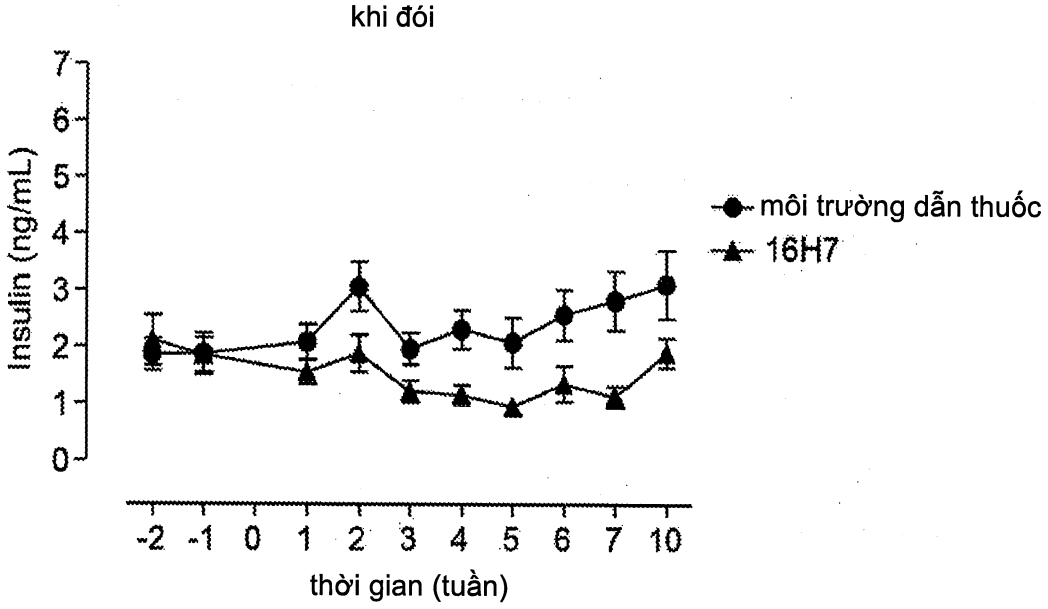
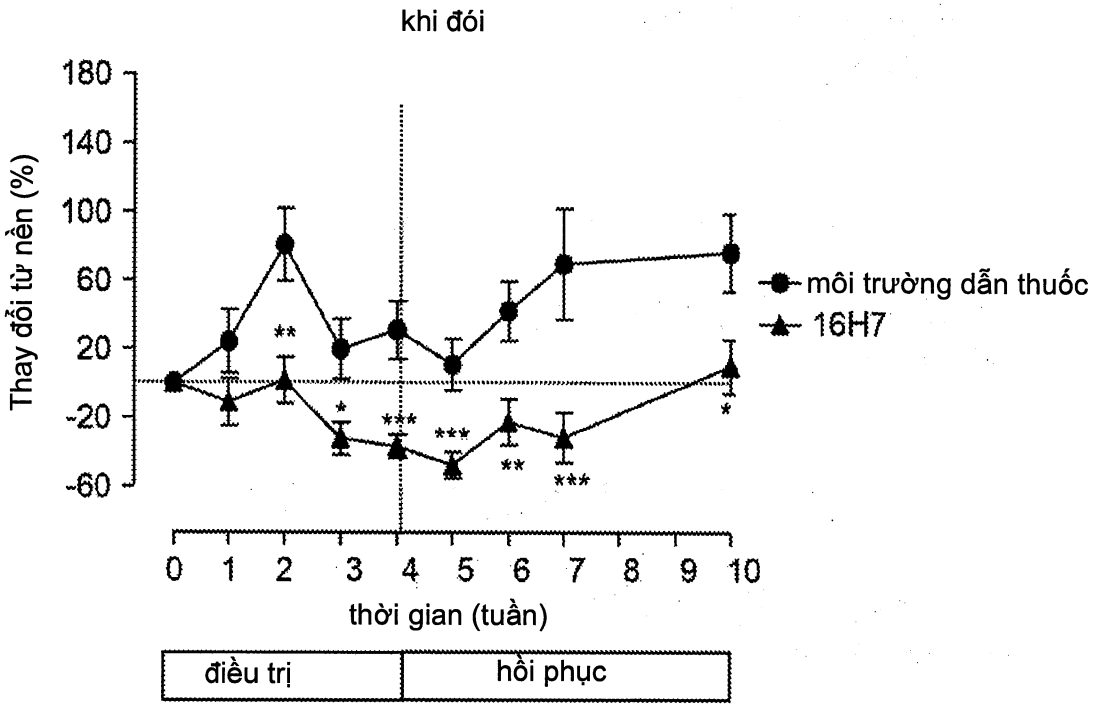
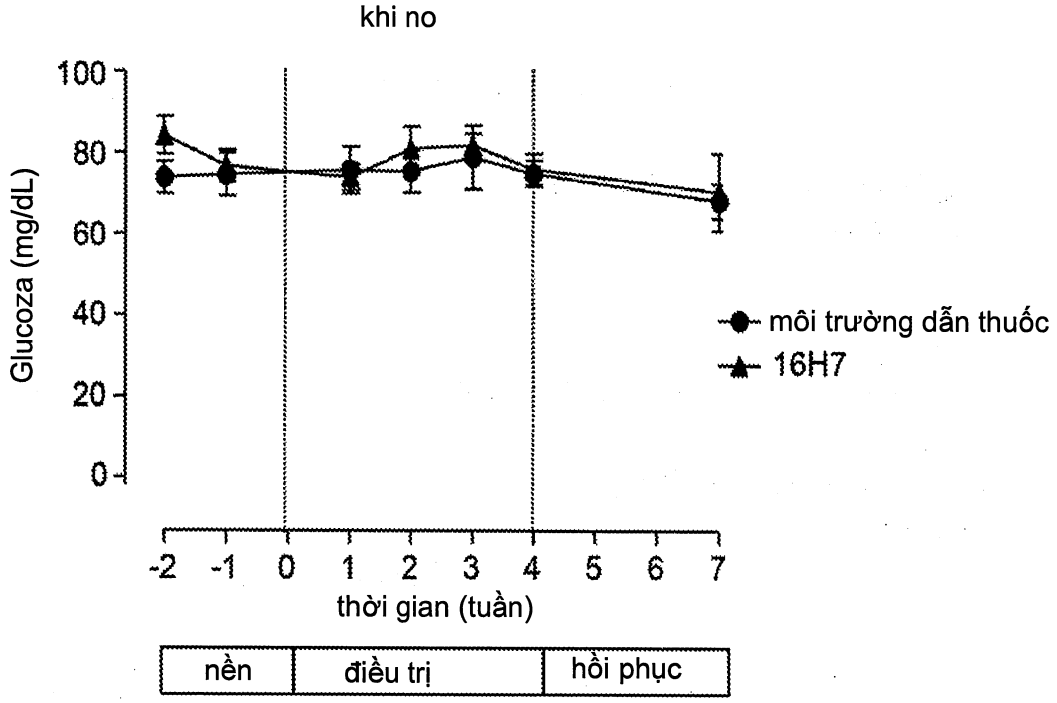


FIG. 24B



*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 so với môi trường dẫn thuốc

FIG. 25A



*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 so với môi trường dẫn thuốc

FIG. 25B

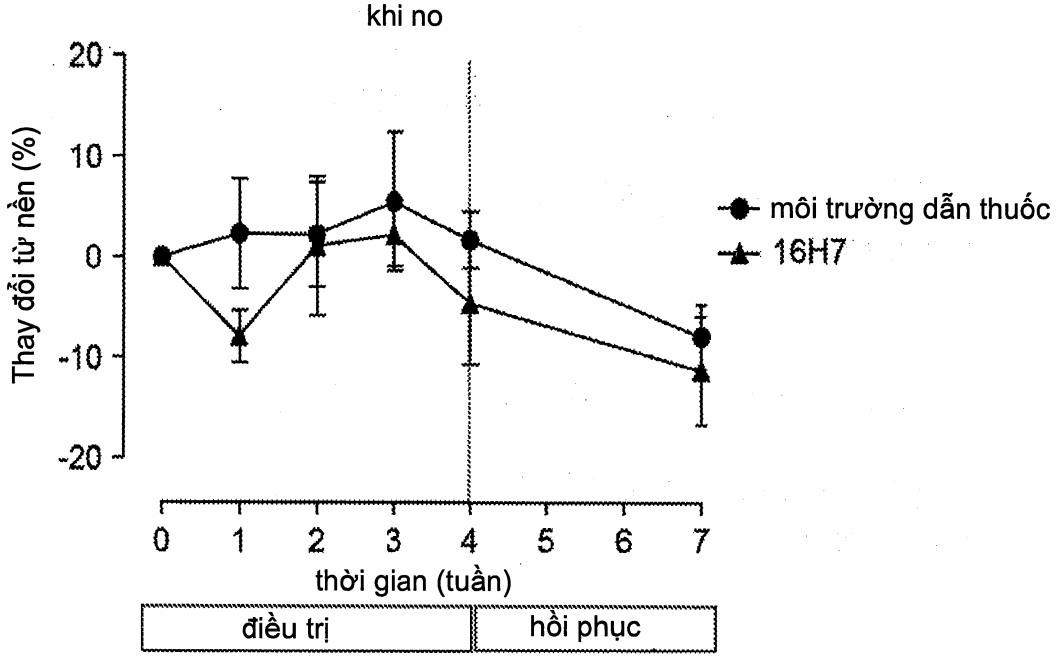
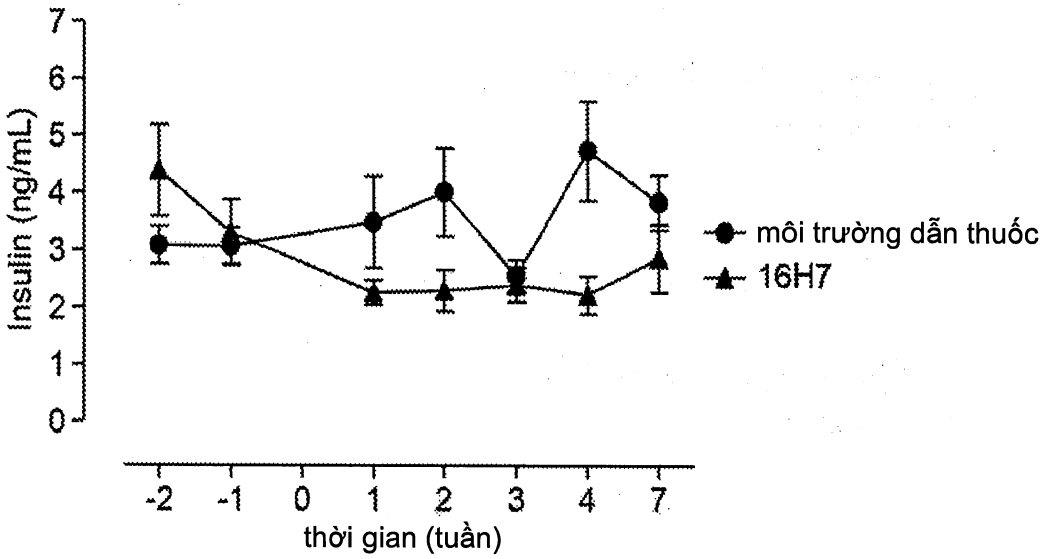


FIG. 26A

khi no



*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 so với môi trường dẫn thuốc

FIG. 26B

khi no

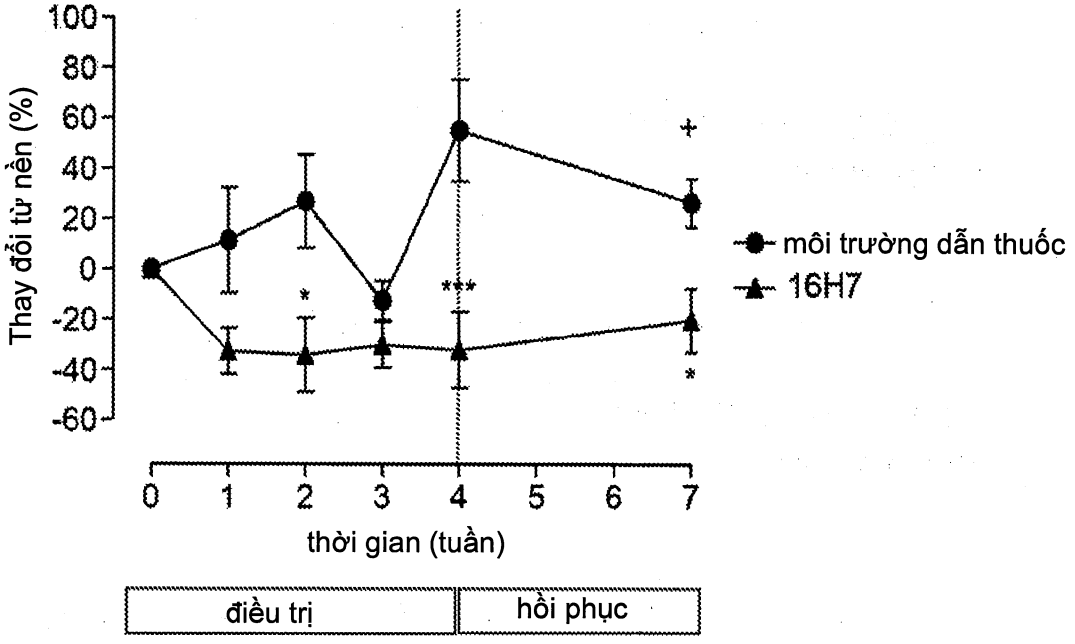
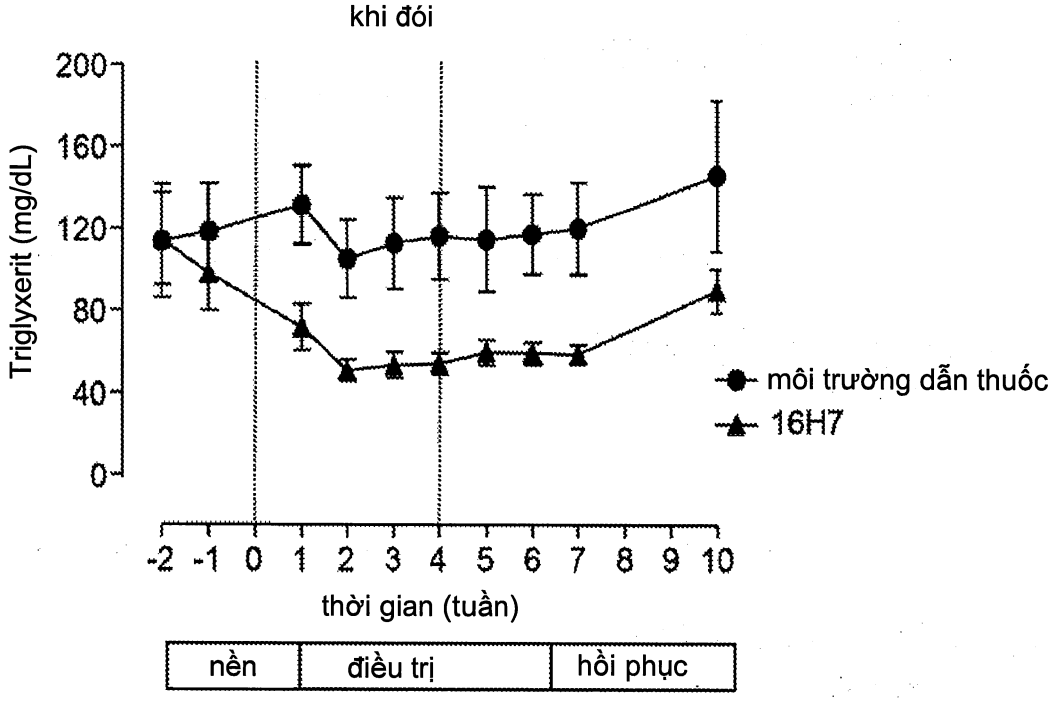


FIG. 27A



*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 so với môi trường dẫn thuốc

FIG. 27B

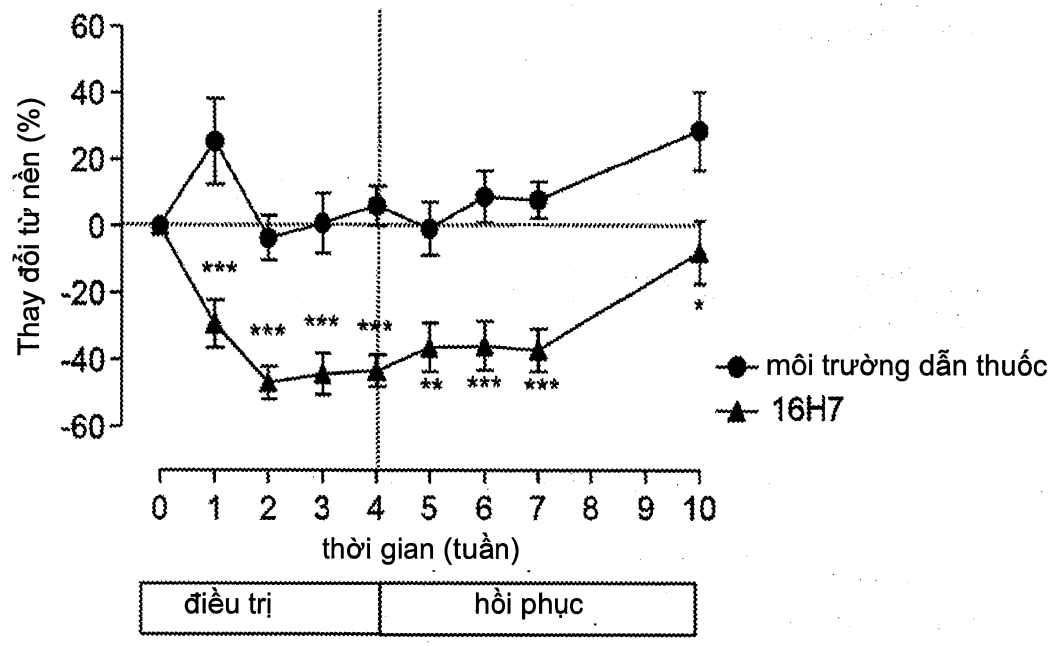
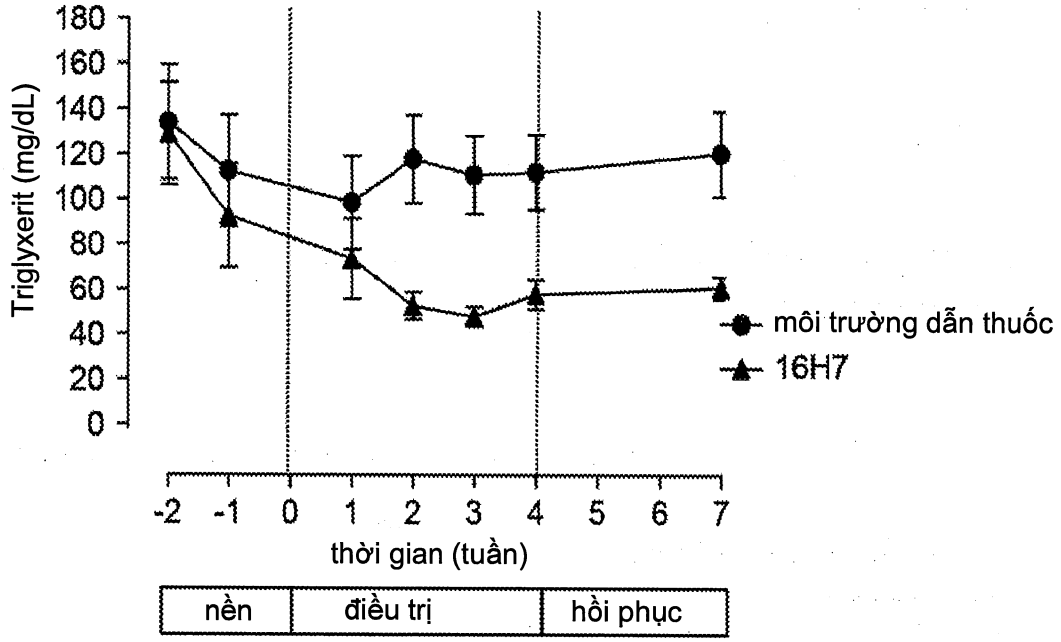


FIG. 28A

khi no



*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 so với môi trường dẫn thuốc

FIG. 28B

khi no

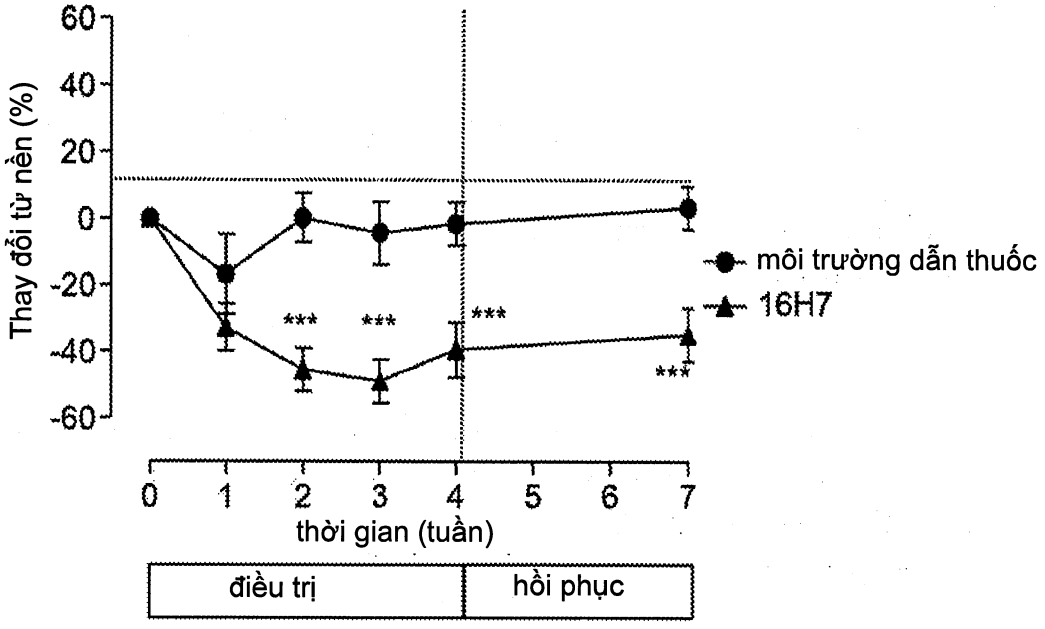
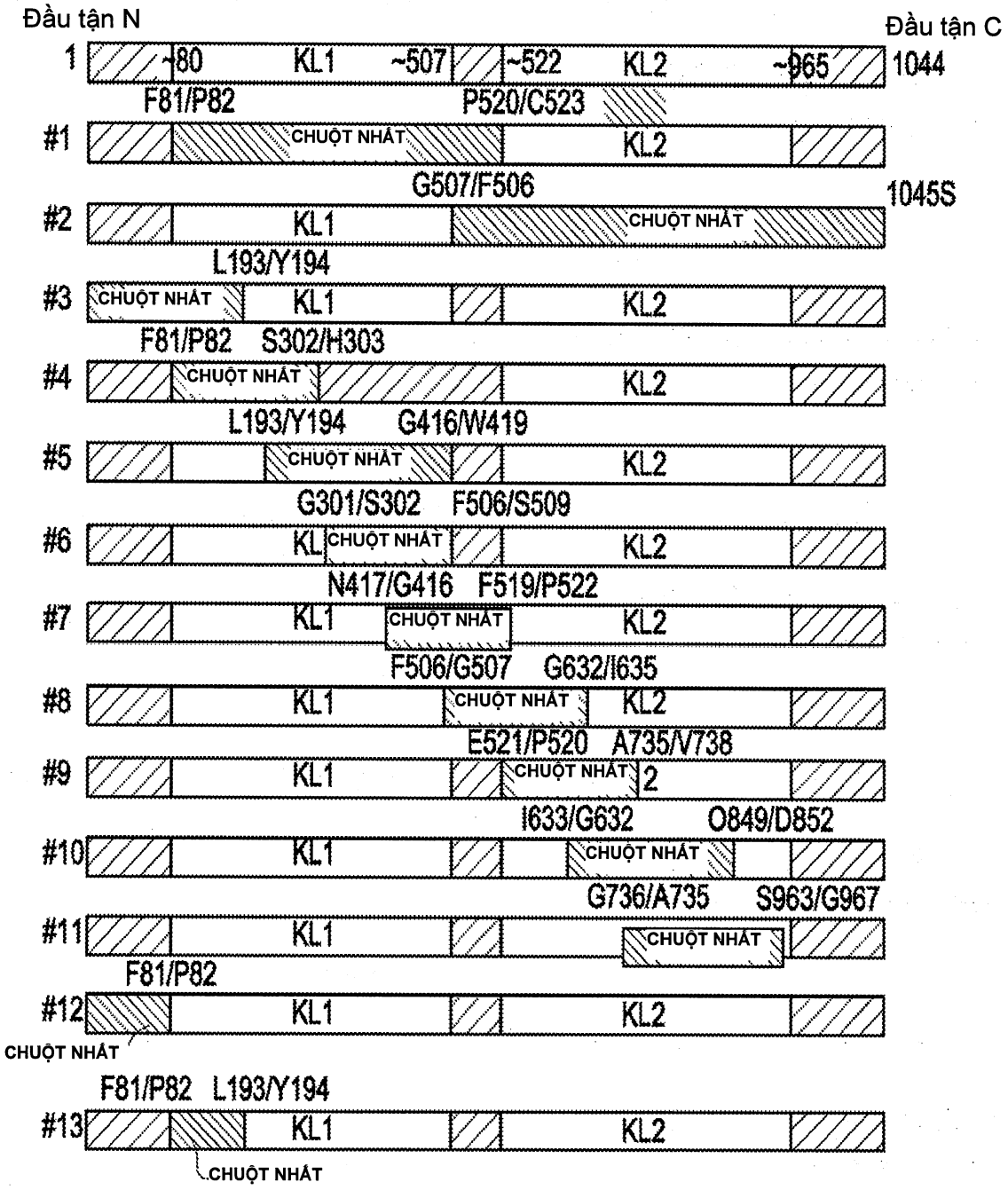
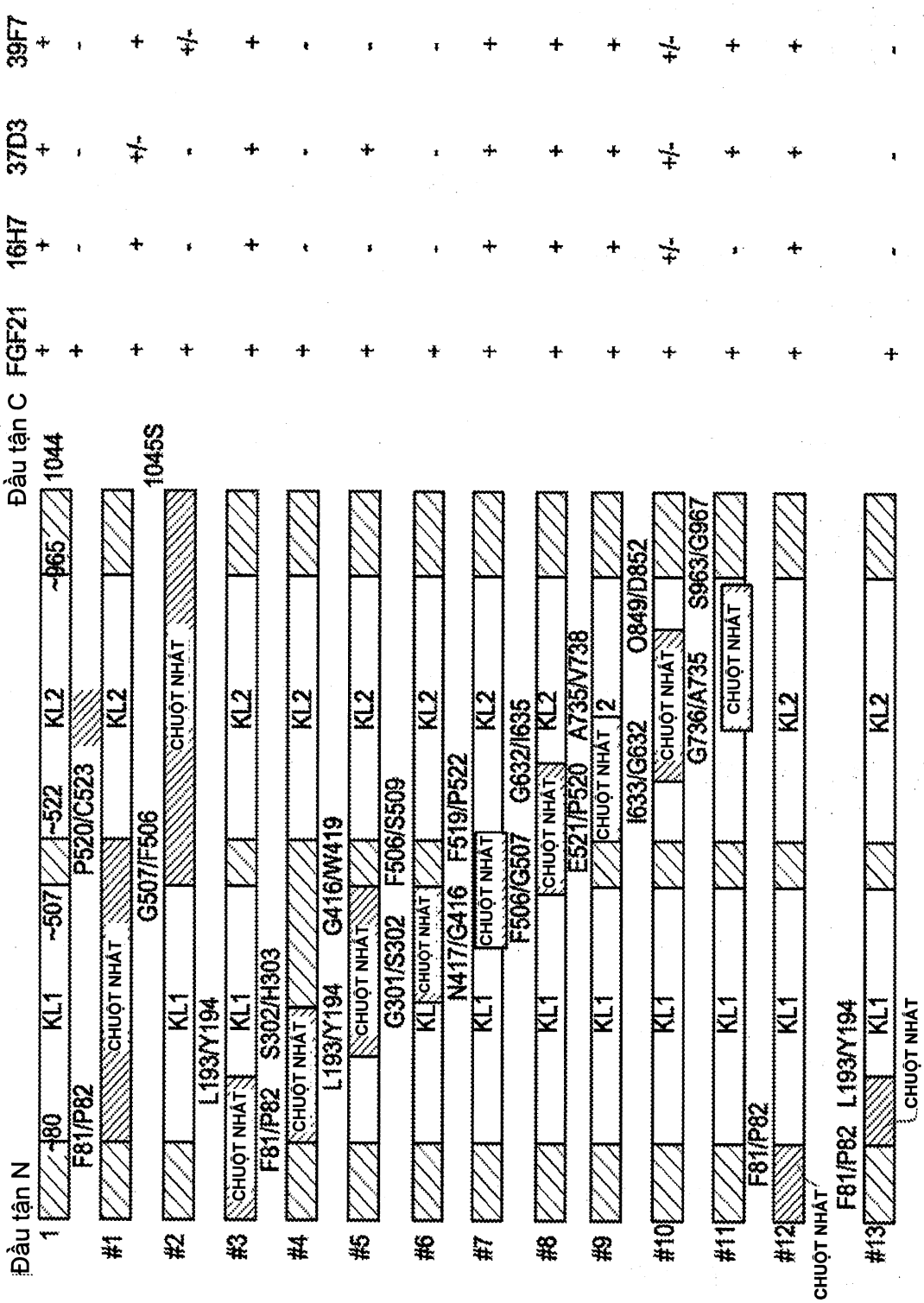


FIG. 29


Đầu tận N
Đầu tận C
1
~80
KL1
~507
~522
KL2
~965
1044
F81/P82
P520/C523
#1
CHUỘT NHẮT
KL2
G507/F506
1045S
#2
KL1
CHUỘT NHẮT
L193/Y194
#3
CHUỘT NHẮT
KL1
KL2
F81/P82
S302/H303
#4
CHUỘT NHẮT
KL2
L193/Y194
G416/W419
#5
CHUỘT NHẮT
KL2
G301/S302
F506/S509
#6
KL
CHUỘT NHẮT
KL2
N417/G416
F519/P522
#7
KL1
CHUỘT NHẮT
KL2
F506/G507
G632/I635
#8
KL1
CHUỘT NHẮT
KL2
E521/P520
A735/V738
#9
KL1
CHUỘT NHẮT
2
I633/G632
O849/D852
#10
KL1
CHUỘT NHẮT
G736/A735
S963/G967
#11
KL1
CHUỘT NHẮT
F81/P82
#12
KL1
KL2
CHUỘT NHẮT
F81/P82
L193/Y194
#13
KL1
KL2
CHUỘT NHẮT


Đầu tận N
Đầu tận C
FGF21
16H7
37D3
39F7
1
~80
KL1
~507
~522
KL2
~965
1044
F81/P82
P520/C523
CHUỘT NHẮT
G507/F506
1045S
L193/Y194
S302/H303
G416/W419
G301/S302
F506/S509
N417/G416
F519/P522
G632/I635
E521/P520
A735/V738
I633/G632
O849/D852
G736/A735
S963/G967
#1
#2
#3
#4
#5
#6
#7
#8
#9
#10
#11
#12
#13

IG. 30

FIG. 31A

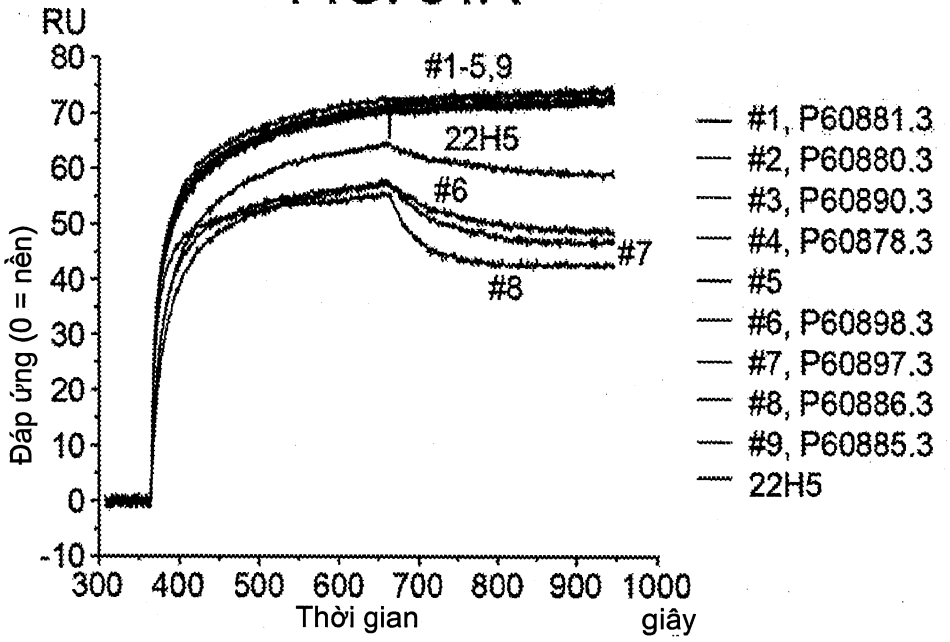


FIG. 31B

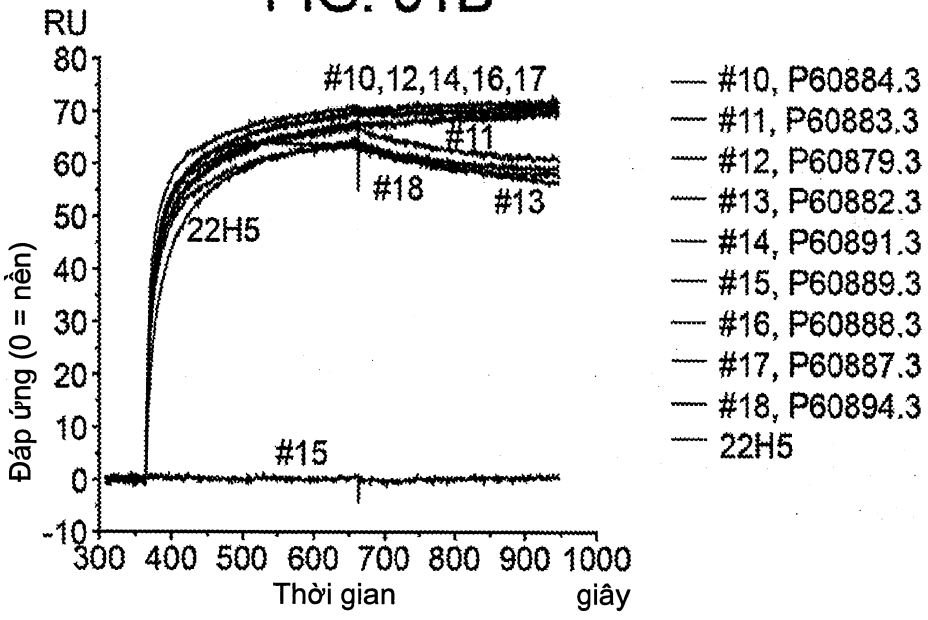


FIG. 31C

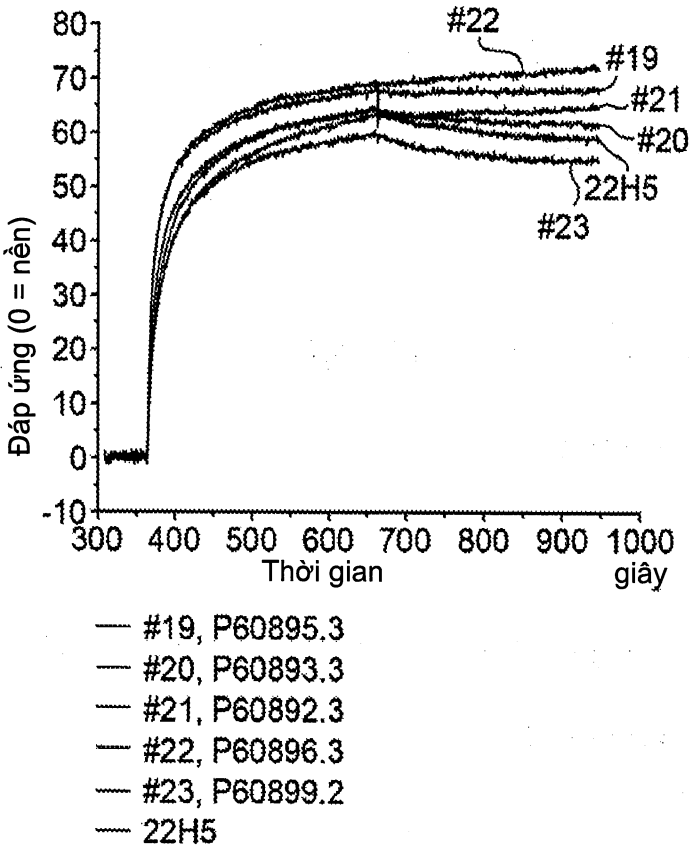

#22
#19
#21
#20
22H5
#23
Đáp ứng (0 = nền)
80
70
60
50
40
30
20
10
0
-10
300
400
500
600
700
800
900
1000
Thời gian
giây
#19, P60895.3
#20, P60893.3
#21, P60892.3
#22, P60896.3
#23, P60899.2
22H5

FIG. 32A

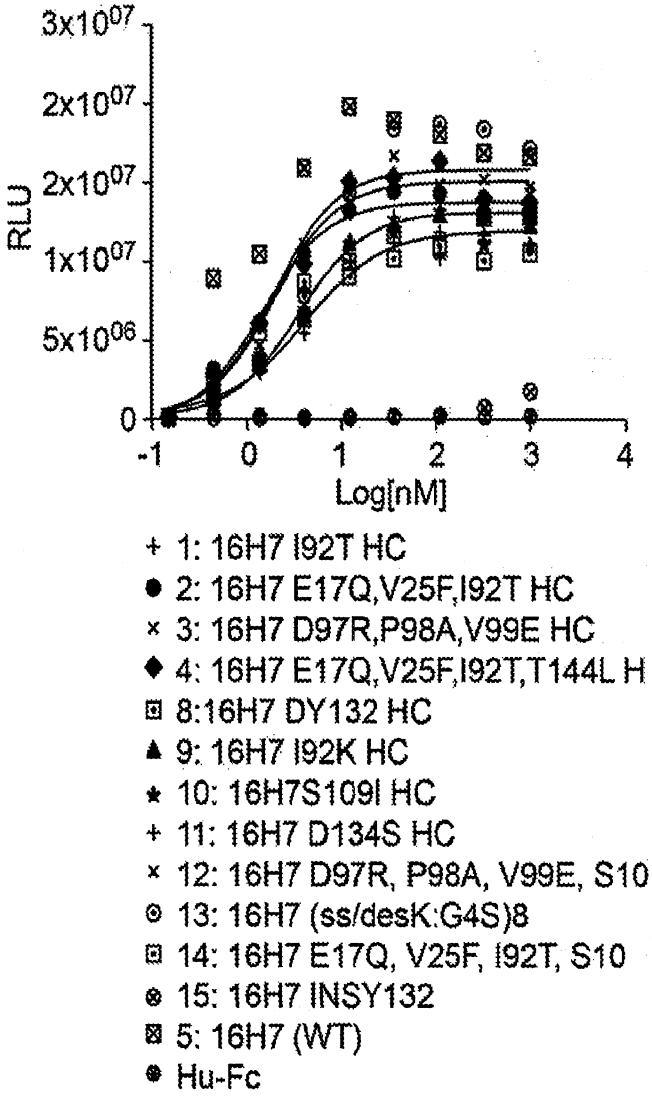
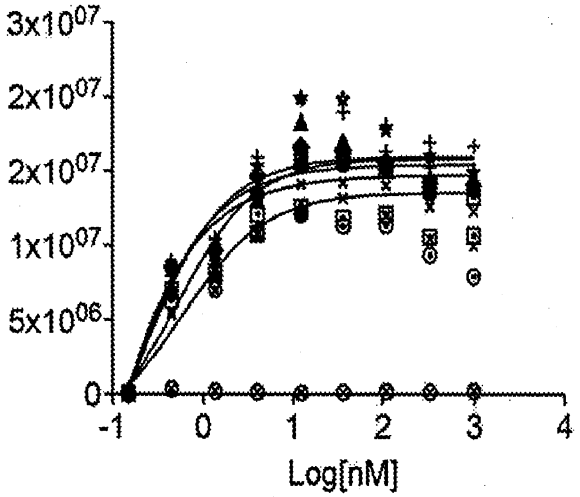
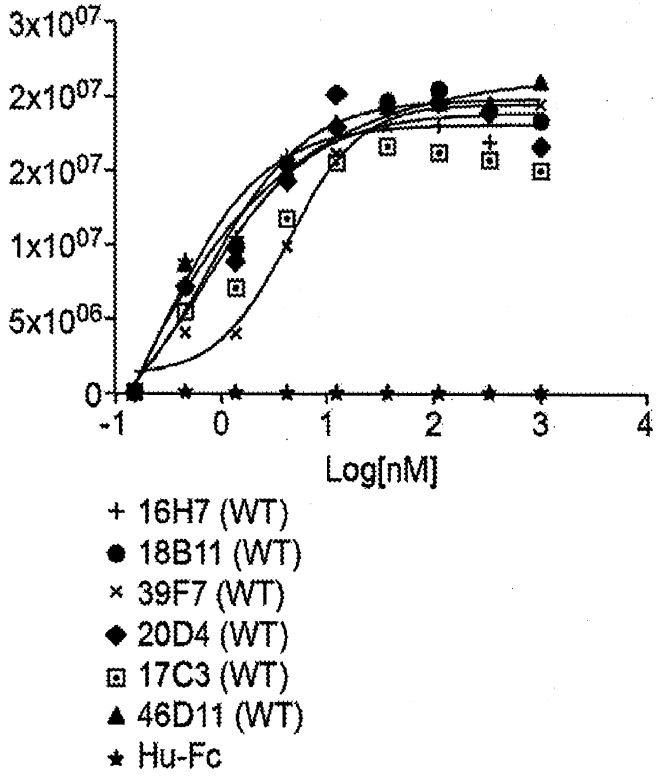

3x10^07
2x10^07
2x10^07
1x10^07
5x10^06
0
RLU
-1
0
1
2
3
4
Log[nM]
+ 1: 16H7 I92T HC
● 2: 16H7 E17Q,V25F,I92T HC
× 3: 16H7 D97R,P98A,V99E HC
◆ 4: 16H7 E17Q,V25F,I92T,T144L H
⊡ 8:16H7 DY132 HC
▲ 9: 16H7 I92K HC
★ 10: 16H7S109I HC
+ 11: 16H7 D134S HC
× 12: 16H7 D97R, P98A, V99E, S10
⊙ 13: 16H7 (ss/desK:G4S)8
⊡ 14: 16H7 E17Q, V25F, I92T, S10
⊗ 15: 16H7 INSY132
⊠ 5: 16H7 (WT)
● Hu-Fc

FIG. 32B



- 16: 16H7 V25F HC
- 17: 16H7 V25F, I92T HC
- 18: 16H7 D58Y LC
- 19: 16H7 D58A LC
- 20: 16H7 D58A, D110A LC
- 21: 16H7 D110A LC
- 22: 16H7 D17K LC
- 5: 16H7 (WT)
- 6: 22H5 S134A LC
- 7: 22H5 N111Q HC
- 23: 22H5 (WT)
- Neg Fc

FIG. 32C


3x10^07
2x10^07
2x10^07
1x10^07
5x10^06
0
-1
0
1
2
3
4
Log[nM]
+ 16H7 (WT)
● 18B11 (WT)
× 39F7 (WT)
◆ 20D4 (WT)
⊡ 17C3 (WT)
▲ 46D11 (WT)
★ Hu-Fc

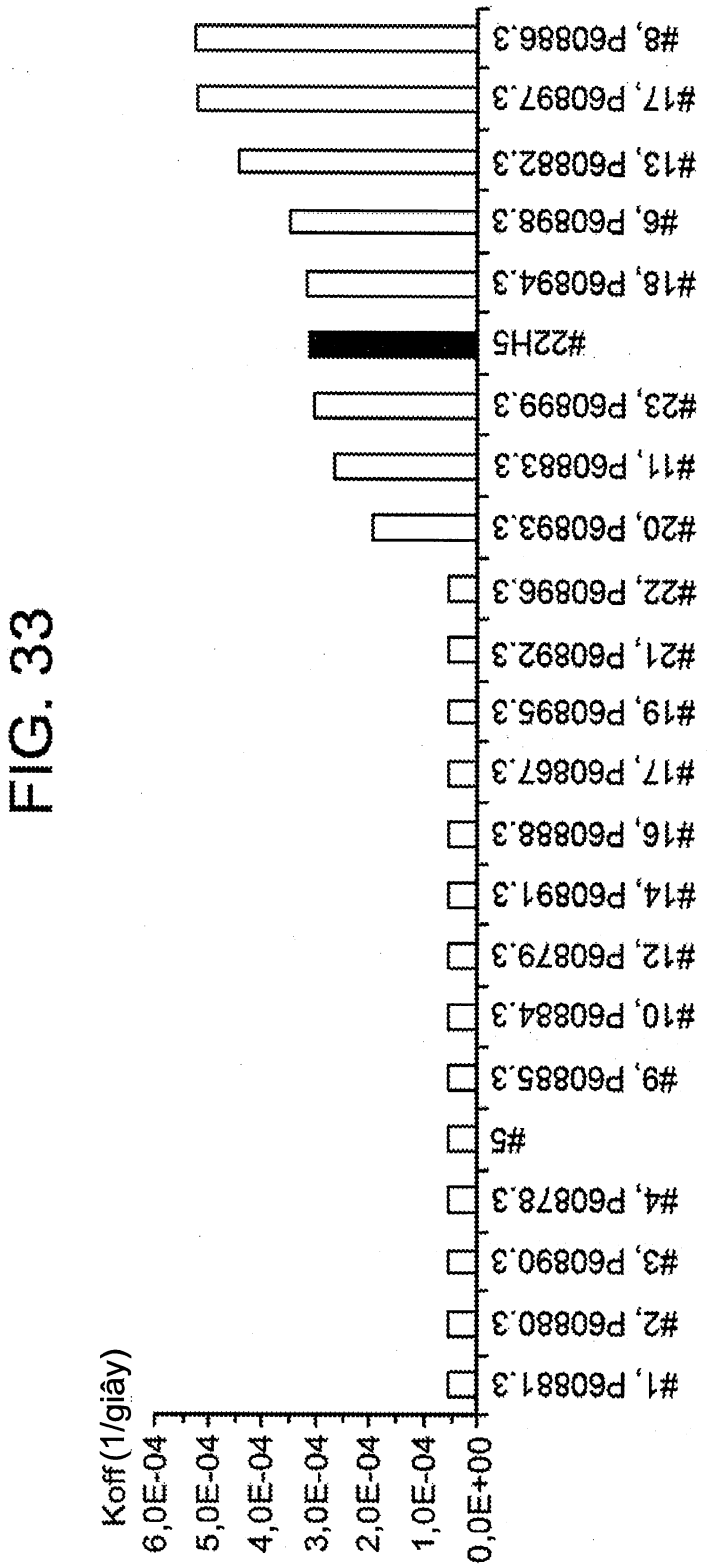

Koff (1/giây)
6,0E-04
5,0E-04
4,0E-04
3,0E-04
2,0E-04
1,0E-04
0,0E+00
#1, P608813
#2, P608803
#3, P608903
#4, P608783
#5
#9, P608853
#10, P608843
#12, P608793
#14, P608913
#16, P608883
#17, P608673
#19, P608953
#21, P608923
#22, P608963
#20, P608933
#11, P608833
#23, P608993
#22H5
#18, P608943
#6, P608983
#13, P608823
#17, P608973
#8, P608863

FIG. 33

FIG. 34A

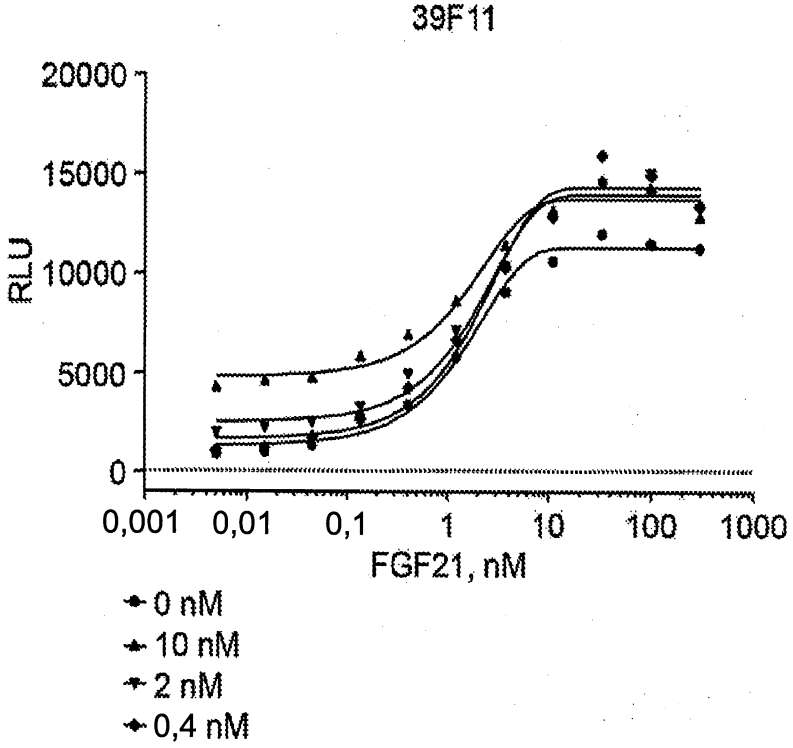


FIG. 34B

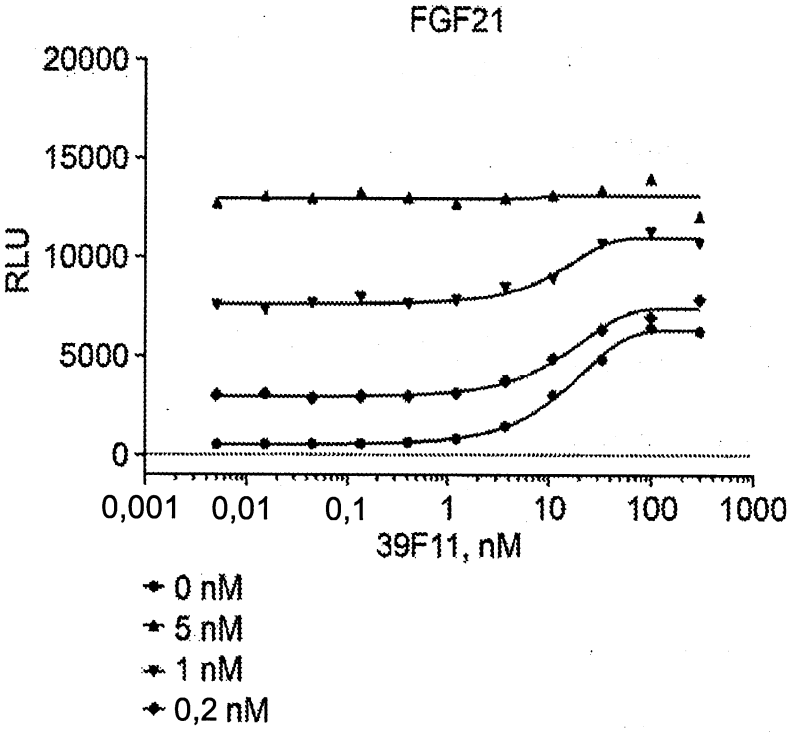


FIG. 35A

16H7

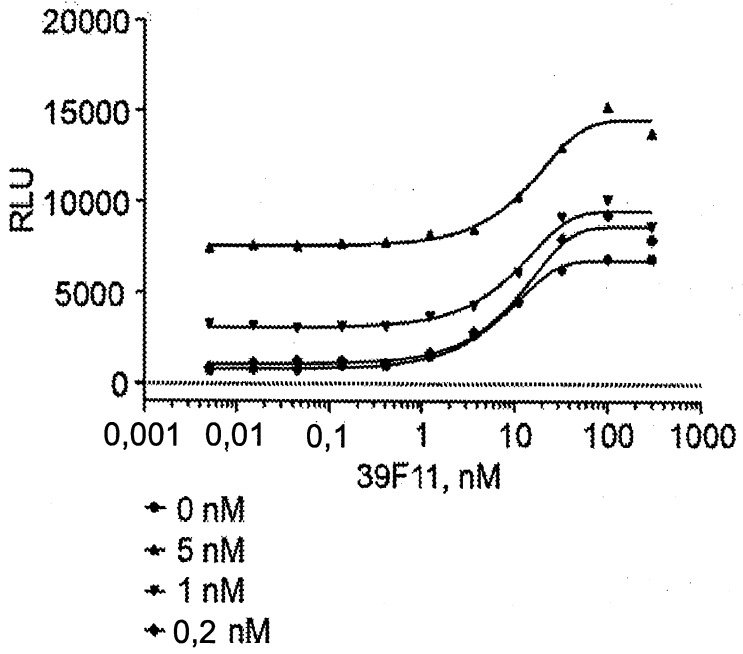
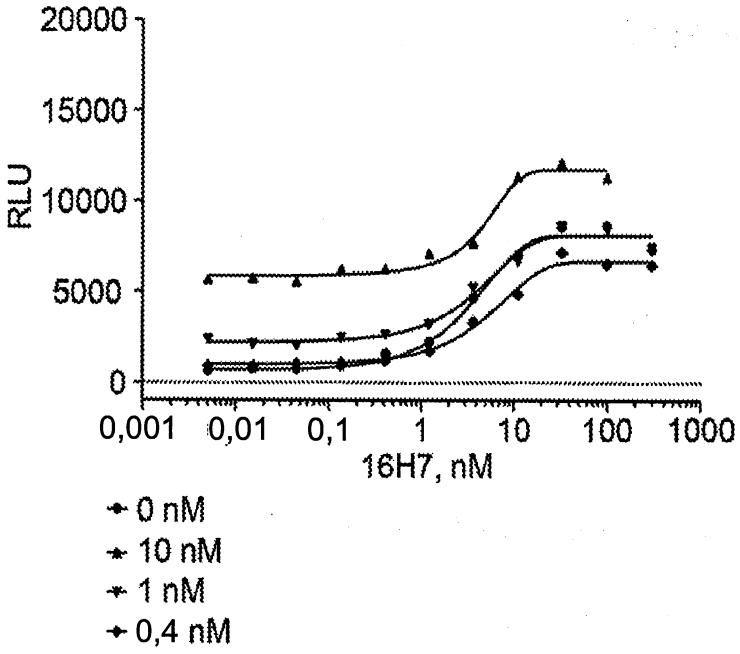


FIG. 35B

39F11



DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> AMGEN INC.

<120> KHÁNG THỂ LIÊN KẾT VỚI PHỨC HỢP CHỨA β-KLOTHO VÀ THỤ THỂ YẾU TỐ TĂNG TRƯỞNG NGUYÊN BÀO SỢI (FGFR1c), VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA KHÁNG THỂ NÀY

<130> A-1519-WO-PCT

<140> US/PCT10/XXXXX
<141> 2010-12-03

<150> US 61/267,321
<151> 2009-12-07

<150> US 61/381,846
<151> 2010-09-10

<160> 483

<170> PatentIn phiên bản 3.5

<210> 1
<211> 630
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 1
atggactcgg acgagaccgg gttcgagcac tcaggactgt gggtttctgt gctggctggt 60

cttctgctgg gagcctgcca ggcacacccc atccctgact ccagtcctct cctgcaattc 120

gggggccaag tccggcagcg gtacctctac acagatgatg cccagcagac agaagcccac 180

ctggagatca gggaggatgg gacggtgggg ggcgctgctg accagagccc cgaaagtctc 240

ctgcagctga aagccttgaa gccgggagtt attcaaatct tgggagtcaa gacatccagg 300

ttcctgtgcc agcggccaga tggggccctg tatggatcgc tccactttga ccctgaggcc 360

tgcagcttcc gggagctgct tcttgaggac ggatacaatg tttaccagtc cgaagcccac 420

ggcctcccgc tgcacctgcc agggaacaag tccccacacc gggaccctgc accccgagga 480

ccagctcgct tcctgccact accaggcctg ccccccgcac ccccggagcc acccggaatc 540

ctggcccccc agcccccccga tgtgggctcc tcggaccctc tgagcatggt gggaccttcc 600

cagggccgaa gccccagcta cgcttcctga 630

<210> 2
<211> 209
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 2
Met Asp Ser Asp Glu Thr Gly Phe Glu His Ser Gly Leu Trp Val Ser
1 5 10 15

Val Leu Ala Gly Leu Leu Leu Gly Ala Cys Gln Ala His Pro Ile Pro
20 25 30

Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln Val Arg Gln Arg Tyr
35 40 45

Leu Tyr Thr Asp Asp Ala Gln Gln Thr Glu Ala His Leu Glu Ile Arg
50 55 60

Glu Asp Gly Thr Val Gly Gly Ala Ala Asp Gln Ser Pro Glu Ser Leu
65 70 75 80

Leu Gln Leu Lys Ala Leu Lys Pro Gly Val Ile Gln Ile Leu Gly Val
85 90 95

Lys Thr Ser Arg Phe Leu Cys Gln Arg Pro Asp Gly Ala Leu Tyr Gly
100 105 110

Ser Leu His Phe Asp Pro Glu Ala Cys Ser Phe Arg Glu Leu Leu Leu
115 120 125

Glu Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Gln Ser Glu Ala His Gly Leu Pro Leu
130 135 140

His Leu Pro Gly Asn Lys Ser Pro His Arg Asp Pro Ala Pro Arg Gly
145 150 155 160

Pro Ala Arg Phe Leu Pro Leu Pro Gly Leu Pro Pro Ala Pro Pro Glu
165 170 175

Pro Pro Gly Ile Leu Ala Pro Gln Pro Pro Asp Val Gly Ser Ser Asp
180 185 190

Pro Leu Ser Met Val Gly Pro Ser Gln Gly Arg Ser Pro Ser Tyr Ala
195 200 205

Ser

<210> 3
<211> 2469
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 3
atgtggagct ggaagtgcct cctcttctgg gctgtgctgg tcacagccac actctgcacc 60

gctaggccgt ccccgacctt gcctgaacaa gcccagccct ggggagcccc tgtggaagtg 120

gagtccttcc tggtccaccc cggtgacctg ctgcagcttc gctgtcggct gcgggacgat 180

gtgcagagca tcaactggct gcgggacggg gtgcagctgg cggaaagcaa ccgcacccgc 240

atcacagggg aggaggtgga ggtgcaggac tccgtgcccg cagactccgg cctctatgct 300

tgcgtaacca gcagcccctc gggcagtgac accacctact tctccgtcaa tgtttcagat 360

gctctcccct cctcggagga tgatgatgat gatgatgact cctcttcaga ggagaaagaa 420

acagataaca ccaaaccaaa ccgtatgccc gtagctccat attggacatc accagaaaag 480

atggaaaaga aattgcatgc agtgccggct gccaagacag tgaagttcaa atgcccttcc 540

agtgggacac caaacccaac actgcgctgg ttgaaaaatg gcaaagaatt caaacctgac 600

cacagaattg gaggctacaa ggtccgttat gccacctgga gcatcataat ggactctgtg 660

gtgccctctg acaagggcaa ctacacctgc attgtggaga atgagtacgg cagcatcaac 720

cacacatacc agctggatgt cgtggagcgg tcccctcacc ggcccatcct gcaagcaggg 780

ttgcccgcca acaaaacagt ggccctgggt agcaacgtgg agttcatgtg taaggtgtac 840

agtgacccgc agccgcacat ccagtggcta aagcacatcg aggtgaatgg gagcaagatt 900

ggcccagaca acctgcctta tgtccagatc ttgaagactg ctggagttaa taccaccgac 960

aaagagatgg aggtgcttca cttaagaaat gtctcctttg aggacgcagg ggagtatacg 1020

tgcttggcgg gtaactctat cggactctcc catcactctg catggttgac cgttctggaa 1080

gccctggaag agaggccggc agtgatgacc tcgcccctgt acctggagat catcatctat 1140

tgcacagggg ccttcctcat ctcctgcatg gtggggtcgg tcatcgtcta caagatgaag 1200

agtggtacca agaagagtga cttccacagc cagatggctg tgcacaagct ggccaagagc 1260

atccctctgc gcagacaggt aacagtgtct gctgactcca gtgcatccat gaactctggg 1320

gttcttctgg ttcggccatc acggctctcc tccagtggga ctcccatgct agcaggggtc 1380

tctgagtatg agcttcccga agaccctcgc tgggagctgc ctcgggacag actggtctta 1440

ggcaaacccc tgggagaggg ctgctttggg caggtggtgt tggcagaggc tatcgggctg 1500

gacaaggaca aacccaaccg tgtgaccaaa gtggctgtga agatgttgaa gtcggacgca 1560

acagagaaag acttgtcaga cctgatctca gaaatggaga tgatgaagat gatcgggaag 1620

cataagaata tcatcaacct gctgggggcc tgcacgcagg atggtccctt gtatgtcatc 1680

gtggagtatg cctccaaggg caacctgcgg gagtacctgc aggcccggag gcccccaggg 1740

ctggaatact gctacaaccc cagccacaac ccagaggagc agctctcctc caaggacctg 1800

gtgtcctgcg cctaccaggt ggcccgaggc atggagtatc tggcctccaa gaagtgcata 1860

caccgagacc tggcagccag gaatgtcctg gtgacagagg acaatgtgat gaagatagca 1920

gactttggcc tcgcacggga cattcaccac atcgactact ataaaaagac aaccaacggc 1980

cgactgcctg tgaagtggat ggcacccgag gcattatttg accggatcta cacccaccag 2040

agtgatgtgt ggtctttcgg ggtgctcctg tgggagatct tcactctggg cggctcccca 2100

taccccggtg tgcctgtgga ggaacttttc aagctgctga aggagggtca ccgcatggac 2160

aagcccagta actgcaccaa cgagctgtac atgatgatgc gggactgctg gcatgcagtg 2220

ccctcacaga gacccacctt caagcagctg gtggaagacc tggaccgcat cgtggccttg 2280

acctccaacc aggagtacct ggacctgtcc atgcccctgg accagtactc ccccagcttt 2340

cccgacaccc ggagctctac gtgctcctca ggggaggatt ccgtcttctc tcatgagccg 2400

ctgcccgagg agccctgcct gccccgacac ccagcccagc ttgccaatgg cggactcaaa 2460

cgccgctga 2469

<210> 4
<211> 822
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 4
Met Trp Ser Trp Lys Cys Leu Leu Phe Trp Ala Val Leu Val Thr Ala
1 5 10 15

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

Pro Trp Gly Ala Pro Val Glu Val Glu Ser Phe Leu Val His Pro Gly
35 40 45

Asp Leu Leu Gln Leu Arg Cys Arg Leu Arg Asp Asp Val Gln Ser Ile
50 55 60

Asn Trp Leu Arg Asp Gly Val Gln Leu Ala Glu Ser Asn Arg Thr Arg
65 70 75 80

Ile Thr Gly Glu Glu Val Glu Val Gln Asp Ser Val Pro Ala Asp Ser
85 90 95

Gly Leu Tyr Ala Cys Val Thr Ser Ser Pro Ser Gly Ser Asp Thr Thr
100 105 110

Tyr Phe Ser Val Asn Val Ser Asp Ala Leu Pro Ser Ser Glu Asp Asp
115 120 125

Asp Asp Asp Asp Asp Ser Ser Ser Glu Glu Lys Glu Thr Asp Asn Thr
130 135 140

```
Lys Pro Asn Arg Met Pro Val Ala Pro Tyr Trp Thr Ser Pro Glu Lys
145                 150                 155                 160

Met Glu Lys Lys Leu His Ala Val Pro Ala Ala Lys Thr Val Lys Phe
                165                 170                 175

Lys Cys Pro Ser Ser Gly Thr Pro Asn Pro Thr Leu Arg Trp Leu Lys
            180                 185                 190

Asn Gly Lys Glu Phe Lys Pro Asp His Arg Ile Gly Gly Tyr Lys Val
        195                 200                 205

Arg Tyr Ala Thr Trp Ser Ile Ile Met Asp Ser Val Val Pro Ser Asp
    210                 215                 220

Lys Gly Asn Tyr Thr Cys Ile Val Glu Asn Glu Tyr Gly Ser Ile Asn
225                 230                 235                 240

His Thr Tyr Gln Leu Asp Val Val Glu Arg Ser Pro His Arg Pro Ile
                245                 250                 255

Leu Gln Ala Gly Leu Pro Ala Asn Lys Thr Val Ala Leu Gly Ser Asn
            260                 265                 270

Val Glu Phe Met Cys Lys Val Tyr Ser Asp Pro Gln Pro His Ile Gln
        275                 280                 285

Trp Leu Lys His Ile Glu Val Asn Gly Ser Lys Ile Gly Pro Asp Asn
    290                 295                 300

Leu Pro Tyr Val Gln Ile Leu Lys Thr Ala Gly Val Asn Thr Thr Asp
305                 310                 315                 320

Lys Glu Met Glu Val Leu His Leu Arg Asn Val Ser Phe Glu Asp Ala
                325                 330                 335

Gly Glu Tyr Thr Cys Leu Ala Gly Asn Ser Ile Gly Leu Ser His His
            340                 345                 350

Ser Ala Trp Leu Thr Val Leu Glu Ala Leu Glu Glu Arg Pro Ala Val
        355                 360                 365

Met Thr Ser Pro Leu Tyr Leu Glu Ile Ile Ile Tyr Cys Thr Gly Ala
    370                 375                 380
```

```
Phe Leu Ile Ser Cys Met Val Gly Ser Val Ile Val Tyr Lys Met Lys
385                 390                 395                 400

Ser Gly Thr Lys Lys Ser Asp Phe His Ser Gln Met Ala Val His Lys
                405                 410                 415

Leu Ala Lys Ser Ile Pro Leu Arg Arg Gln Val Thr Val Ser Ala Asp
            420                 425                 430

Ser Ser Ala Ser Met Asn Ser Gly Val Leu Leu Val Arg Pro Ser Arg
        435                 440                 445

Leu Ser Ser Ser Gly Thr Pro Met Leu Ala Gly Val Ser Glu Tyr Glu
    450                 455                 460

Leu Pro Glu Asp Pro Arg Trp Glu Leu Pro Arg Asp Arg Leu Val Leu
465                 470                 475                 480

Gly Lys Pro Leu Gly Glu Gly Cys Phe Gly Gln Val Val Leu Ala Glu
                485                 490                 495

Ala Ile Gly Leu Asp Lys Asp Lys Pro Asn Arg Val Thr Lys Val Ala
            500                 505                 510

Val Lys Met Leu Lys Ser Asp Ala Thr Glu Lys Asp Leu Ser Asp Leu
        515                 520                 525

Ile Ser Glu Met Glu Met Met Lys Met Ile Gly Lys His Lys Asn Ile
    530                 535                 540

Ile Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr Gln Asp Gly Pro Leu Tyr Val Ile
545                 550                 555                 560

Val Glu Tyr Ala Ser Lys Gly Asn Leu Arg Glu Tyr Leu Gln Ala Arg
                565                 570                 575

Arg Pro Pro Gly Leu Glu Tyr Cys Tyr Asn Pro Ser His Asn Pro Glu
            580                 585                 590

Glu Gln Leu Ser Ser Lys Asp Leu Val Ser Cys Ala Tyr Gln Val Ala
        595                 600                 605

Arg Gly Met Glu Tyr Leu Ala Ser Lys Lys Cys Ile His Arg Asp Leu
    610                 615                 620
```

```
Ala Ala Arg Asn Val Leu Val Thr Glu Asp Asn Val Met Lys Ile Ala
625                 630                 635                 640

Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile His His Ile Asp Tyr Tyr Lys Lys
                645                 650                 655

Thr Thr Asn Gly Arg Leu Pro Val Lys Trp Met Ala Pro Glu Ala Leu
            660                 665                 670

Phe Asp Arg Ile Tyr Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val
        675                 680                 685

Leu Leu Trp Glu Ile Phe Thr Leu Gly Gly Ser Pro Tyr Pro Gly Val
    690                 695                 700

Pro Val Glu Glu Leu Phe Lys Leu Leu Lys Glu Gly His Arg Met Asp
705                 710                 715                 720

Lys Pro Ser Asn Cys Thr Asn Glu Leu Tyr Met Met Met Arg Asp Cys
                725                 730                 735

Trp His Ala Val Pro Ser Gln Arg Pro Thr Phe Lys Gln Leu Val Glu
            740                 745                 750

Asp Leu Asp Arg Ile Val Ala Leu Thr Ser Asn Gln Glu Tyr Leu Asp
        755                 760                 765

Leu Ser Met Pro Leu Asp Gln Tyr Ser Pro Ser Phe Pro Asp Thr Arg
    770                 775                 780

Ser Ser Thr Cys Ser Ser Gly Glu Asp Ser Val Phe Ser His Glu Pro
785                 790                 795                 800

Leu Pro Glu Glu Pro Cys Leu Pro Arg His Pro Ala Gln Leu Ala Asn
                805                 810                 815

Gly Gly Leu Lys Arg Arg
            820
```

<210> 5
<211> 374
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 5

```
Met Trp Ser Trp Lys Cys Leu Leu Phe Trp Ala Val Leu Val Thr Ala
1               5                   10                  15
```

```
Thr Leu Cys Thr Ala Arg Pro Ser Pro Thr Leu Pro Glu Gln Ala Gln
            20                  25                  30

Pro Trp Gly Ala Pro Val Glu Val Glu Ser Phe Leu Val His Pro Gly
        35                  40                  45

Asp Leu Leu Gln Leu Arg Cys Arg Leu Arg Asp Asp Val Gln Ser Ile
    50                  55                  60

Asn Trp Leu Arg Asp Gly Val Gln Leu Ala Glu Ser Asn Arg Thr Arg
65                  70                  75                  80

Ile Thr Gly Glu Glu Val Glu Val Gln Asp Ser Val Pro Ala Asp Ser
                85                  90                  95

Gly Leu Tyr Ala Cys Val Thr Ser Ser Pro Ser Gly Ser Asp Thr Thr
            100                 105                 110

Tyr Phe Ser Val Asn Val Ser Asp Ala Leu Pro Ser Ser Glu Asp Asp
        115                 120                 125

Asp Asp Asp Asp Asp Ser Ser Ser Glu Glu Lys Glu Thr Asp Asn Thr
    130                 135                 140

Lys Pro Asn Arg Met Pro Val Ala Pro Tyr Trp Thr Ser Pro Glu Lys
145                 150                 155                 160

Met Glu Lys Lys Leu His Ala Val Pro Ala Ala Lys Thr Val Lys Phe
                165                 170                 175

Lys Cys Pro Ser Ser Gly Thr Pro Asn Pro Thr Leu Arg Trp Leu Lys
            180                 185                 190

Asn Gly Lys Glu Phe Lys Pro Asp His Arg Ile Gly Gly Tyr Lys Val
        195                 200                 205

Arg Tyr Ala Thr Trp Ser Ile Ile Met Asp Ser Val Val Pro Ser Asp
    210                 215                 220

Lys Gly Asn Tyr Thr Cys Ile Val Glu Asn Glu Tyr Gly Ser Ile Asn
225                 230                 235                 240

His Thr Tyr Gln Leu Asp Val Val Glu Arg Ser Pro His Arg Pro Ile
                245                 250                 255
```

```
Leu Gln Ala Gly Leu Pro Ala Asn Lys Thr Val Ala Leu Gly Ser Asn
            260                 265                 270

Val Glu Phe Met Cys Lys Val Tyr Ser Asp Pro Gln Pro His Ile Gln
        275                 280                 285

Trp Leu Lys His Ile Glu Val Asn Gly Ser Lys Ile Gly Pro Asp Asn
    290                 295                 300

Leu Pro Tyr Val Gln Ile Leu Lys Thr Ala Gly Val Asn Thr Thr Asp
305                 310                 315                 320

Lys Glu Met Glu Val Leu His Leu Arg Asn Val Ser Phe Glu Asp Ala
                325                 330                 335

Gly Glu Tyr Thr Cys Leu Ala Gly Asn Ser Ile Gly Leu Ser His His
            340                 345                 350

Ser Ala Trp Leu Thr Val Leu Glu Ala Leu Glu Glu Arg Pro Ala Val
        355                 360                 365

Met Thr Ser Pro Leu Tyr
    370
```

<210> 6
<211> 3135
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 6

```
atgaagccag gctgtgcggc aggatctcca gggaatgaat ggattttctt cagcactgat       60

gaaataacca cacgctatag gaatacaatg tccaacgggg gattgcaaag atctgtcatc      120

ctgtcagcac ttattctgct acgagctgtt actggattct ctggagatgg aagagctata      180

tggtctaaaa atcctaattt tactccggta aatgaaagtc agctgtttct ctatgacact      240

ttccctaaaa acttttttctg gggtattggg actggagcat tgcaagtgga agggagttgg      300

aagaaggatg gaaaaggacc ttctatatgg gatcatttca tccacacaca ccttaaaaat      360

gtcagcagca cgaatggttc cagtgacagt tatatttttc tggaaaaaga cttatcagcc      420

ctggatttta taggagtttc tttttatcaa ttttcaattt cctggccaag gcttttcccc      480

gatggaatag taacagttgc caacgcaaaa ggtctgcagt actacagtac tcttctggac      540

gctctagtgc ttagaaacat tgaacctata gttactttat accactggga tttgcctttg      600

gcactacaag aaaaatatgg ggggtggaaa aatgatacca taatagatat cttcaatgac      660

tatgccacat actgtttcca gatgtttggg gaccgtgtca aatattggat tacaattcac      720
```

aacccatatc tagtggcttg gcatgggtat gggacaggta tgcatgcccc tggagagaag 780

ggaaatttag cagctgtcta cactgtggga cacaacttga tcaaggctca ctcgaaagtt 840

tggcataact acaacacaca tttccgccca catcagaagg gttggttatc gatcacgttg 900

ggatctcatt ggatcgagcc aaaccggtcg gaaaacacga tggatatatt caaatgtcaa 960

caatccatgg tttctgtgct tggatggttt gccaacccta tccatgggga tggcgactat 1020

ccagagggga tgagaaagaa gttgttctcc gttctaccca ttttctctga agcagagaag 1080

catgagatga gaggcacagc tgatttcttt gccttttctt ttggacccaa caacttcaag 1140

cccctaaaca ccatggctaa aatgggacaa aatgtttcac ttaatttaag agaagcgctg 1200

aactggatta aactggaata caacaaccct cgaatcttga ttgctgagaa tggctggttc 1260

acagacagtc gtgtgaaaac agaagacacc acggccatct acatgatgaa gaatttcctc 1320

agccaggtgc ttcaagcaat aaggttagat gaaatacgag tgtttggtta tactgcctgg 1380

tctctcctgg atggctttga atggcaggat gcttacacca tccgccgagg attattttat 1440

gtggatttta acagtaaaca gaaagagcgg aaacctaagt cttcagcaca ctactacaaa 1500

cagatcatac gagaaaatgg tttttcttta aaagagtcca cgccagatgt gcagggccag 1560

tttccctgtg acttctcctg gggtgtcact gaatctgttc ttaagcccga gtctgtggct 1620

tcgtccccac agttcagcga tcctcatctg tacgtgtgga acgccactgg caacagactg 1680

ttgcaccgag tggaaggggt gaggctgaaa acacgacccg ctcaatgcac agattttgta 1740

aacatcaaaa aacaacttga gatgttggca agaatgaaag tcacccacta ccggtttgct 1800

ctggattggg cctcggtcct tcccactggc aacctgtccg cggtgaaccg acaggccctg 1860

aggtactaca ggtgcgtggt cagtgagggg ctgaagcttg gcatctccgc gatggtcacc 1920

ctgtattatc cgacccacgc ccacctaggc ctccccgagc ctctgttgca tgccgacggg 1980

tggctgaacc catcgacggc cgaggccttc caggcctacg ctgggctgtg cttccaggag 2040

ctgggggacc tggtgaagct ctggatcacc atcaacgagc ctaaccggct aagtgacatc 2100

tacaaccgct ctggcaacga cacctacggg gcggcgcaca acctgctggt ggcccacgcc 2160

ctggcctggc gcctctacga ccggcagttc aggccctcac agcgcggggc cgtgtcgctg 2220

tcgctgcacg cggactgggc ggaacccgcc aacccctatg ctgactcgca ctggagggcg 2280

gccgagcgct tcctgcagtt cgagatcgcc tggttcgccg agccgctctt caagaccggg 2340

gactaccccg cggccatgag ggaatacatt gcctccaagc accgacgggg gctttccagc 2400

tcggccctgc cgcgcctcac cgaggccgaa aggaggctgc tcaagggcac ggtcgacttc 2460

tgcgcgctca accacttcac cactaggttc gtgatgcacg agcagctggc cggcagccgc 2520

tacgactcgg acagggacat ccagtttctg caggacatca cccgcctgag ctcccccacg 2580

cgcctggctg tgattccctg gggggtgcgc aagctgctgc ggtgggtccg gaggaactac 2640

ggcgacatgg acatttacat caccgccagt ggcatcgacg accaggctct ggaggatgac 2700

cggctccgga agtactacct agggaagtac cttcaggagg tgctgaaagc atacctgatt 2760

gataaagtca gaatcaaagg ctattatgca ttcaaactgg ctgaagagaa atctaaaccc 2820

agatttggat tcttcacatc tgattttaaa gctaaatcct caatacaatt ttacaacaaa 2880

gtgatcagca gcaggggctt ccctttgag aacagtagtt ctagatgcag tcagacccaa 2940

gaaaatacag agtgcactgt ctgcttattc cttgtgcaga agaaaccact gatattcctg 3000

ggttgttgct tcttctccac cctggttcta ctcttatcaa ttgccatttt tcaaaggcag 3060

aagagaagaa agttttggaa agcaaaaaac ttacaacaca taccattaaa gaaaggcaag 3120

agagttgtta gctaa 3135

<210> 7
<211> 1044
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 7

```
Met Lys Pro Gly Cys Ala Ala Gly Ser Pro Gly Asn Glu Trp Ile Phe
1               5                  10                  15

Phe Ser Thr Asp Glu Ile Thr Thr Arg Tyr Arg Asn Thr Met Ser Asn
            20                  25                  30

Gly Gly Leu Gln Arg Ser Val Ile Leu Ser Ala Leu Ile Leu Leu Arg
        35                  40                  45

Ala Val Thr Gly Phe Ser Gly Asp Gly Arg Ala Ile Trp Ser Lys Asn
    50                  55                  60

Pro Asn Phe Thr Pro Val Asn Glu Ser Gln Leu Phe Leu Tyr Asp Thr
65                  70                  75                  80

Phe Pro Lys Asn Phe Phe Trp Gly Ile Gly Thr Gly Ala Leu Gln Val
                85                  90                  95

Glu Gly Ser Trp Lys Lys Asp Gly Lys Gly Pro Ser Ile Trp Asp His
            100                 105                 110

Phe Ile His Thr His Leu Lys Asn Val Ser Ser Thr Asn Gly Ser Ser
        115                 120                 125
```

```
Asp Ser Tyr Ile Phe Leu Glu Lys Asp Leu Ser Ala Leu Asp Phe Ile
    130                 135                 140

Gly Val Ser Phe Tyr Gln Phe Ser Ile Ser Trp Pro Arg Leu Phe Pro
145                 150                 155                 160

Asp Gly Ile Val Thr Val Ala Asn Ala Lys Gly Leu Gln Tyr Tyr Ser
                165                 170                 175

Thr Leu Leu Asp Ala Leu Val Leu Arg Asn Ile Glu Pro Ile Val Thr
            180                 185                 190

Leu Tyr His Trp Asp Leu Pro Leu Ala Leu Gln Glu Lys Tyr Gly Gly
        195                 200                 205

Trp Lys Asn Asp Thr Ile Ile Asp Ile Phe Asn Asp Tyr Ala Thr Tyr
    210                 215                 220

Cys Phe Gln Met Phe Gly Asp Arg Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile His
225                 230                 235                 240

Asn Pro Tyr Leu Val Ala Trp His Gly Tyr Gly Thr Gly Met His Ala
                245                 250                 255

Pro Gly Glu Lys Gly Asn Leu Ala Ala Val Tyr Thr Val Gly His Asn
            260                 265                 270

Leu Ile Lys Ala His Ser Lys Val Trp His Asn Tyr Asn Thr His Phe
        275                 280                 285

Arg Pro His Gln Lys Gly Trp Leu Ser Ile Thr Leu Gly Ser His Trp
    290                 295                 300

Ile Glu Pro Asn Arg Ser Glu Asn Thr Met Asp Ile Phe Lys Cys Gln
305                 310                 315                 320

Gln Ser Met Val Ser Val Leu Gly Trp Phe Ala Asn Pro Ile His Gly
                325                 330                 335

Asp Gly Asp Tyr Pro Glu Gly Met Arg Lys Lys Leu Phe Ser Val Leu
            340                 345                 350

Pro Ile Phe Ser Glu Ala Glu Lys His Glu Met Arg Gly Thr Ala Asp
        355                 360                 365

Phe Phe Ala Phe Ser Phe Gly Pro Asn Asn Phe Lys Pro Leu Asn Thr
```

```
     370                 375                 380

Met Ala Lys Met Gly Gln Asn Val Ser Leu Asn Leu Arg Glu Ala Leu
385                 390                 395                 400

Asn Trp Ile Lys Leu Glu Tyr Asn Asn Pro Arg Ile Leu Ile Ala Glu
                405                 410                 415

Asn Gly Trp Phe Thr Asp Ser Arg Val Lys Thr Glu Asp Thr Thr Ala
            420                 425                 430

Ile Tyr Met Met Lys Asn Phe Leu Ser Gln Val Leu Gln Ala Ile Arg
        435                 440                 445

Leu Asp Glu Ile Arg Val Phe Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Leu Asp
    450                 455                 460

Gly Phe Glu Trp Gln Asp Ala Tyr Thr Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr
465                 470                 475                 480

Val Asp Phe Asn Ser Lys Gln Lys Glu Arg Lys Pro Lys Ser Ser Ala
                485                 490                 495

His Tyr Tyr Lys Gln Ile Ile Arg Glu Asn Gly Phe Ser Leu Lys Glu
            500                 505                 510

Ser Thr Pro Asp Val Gln Gly Gln Phe Pro Cys Asp Phe Ser Trp Gly
        515                 520                 525

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

Phe Ser Asp Pro His Leu Tyr Val Trp Asn Ala Thr Gly Asn Arg Leu
545                 550                 555                 560

Leu His Arg Val Glu Gly Val Arg Leu Lys Thr Arg Pro Ala Gln Cys
                565                 570                 575

Thr Asp Phe Val Asn Ile Lys Lys Gln Leu Glu Met Leu Ala Arg Met
            580                 585                 590

Lys Val Thr His Tyr Arg Phe Ala Leu Asp Trp Ala Ser Val Leu Pro
        595                 600                 605

Thr Gly Asn Leu Ser Ala Val Asn Arg Gln Ala Leu Arg Tyr Tyr Arg
    610                 615                 620
```

```
Cys Val Val Ser Glu Gly Leu Lys Leu Gly Ile Ser Ala Met Val Thr
625                 630                 635                 640

Leu Tyr Tyr Pro Thr His Ala His Leu Gly Leu Pro Glu Pro Leu Leu
                645                 650                 655

His Ala Asp Gly Trp Leu Asn Pro Ser Thr Ala Glu Ala Phe Gln Ala
            660                 665                 670

Tyr Ala Gly Leu Cys Phe Gln Glu Leu Gly Asp Leu Val Lys Leu Trp
        675                 680                 685

Ile Thr Ile Asn Glu Pro Asn Arg Leu Ser Asp Ile Tyr Asn Arg Ser
    690                 695                 700

Gly Asn Asp Thr Tyr Gly Ala Ala His Asn Leu Leu Val Ala His Ala
705                 710                 715                 720

Leu Ala Trp Arg Leu Tyr Asp Arg Gln Phe Arg Pro Ser Gln Arg Gly
                725                 730                 735

Ala Val Ser Leu Ser Leu His Ala Asp Trp Ala Glu Pro Ala Asn Pro
            740                 745                 750

Tyr Ala Asp Ser His Trp Arg Ala Ala Glu Arg Phe Leu Gln Phe Glu
        755                 760                 765

Ile Ala Trp Phe Ala Glu Pro Leu Phe Lys Thr Gly Asp Tyr Pro Ala
    770                 775                 780

Ala Met Arg Glu Tyr Ile Ala Ser Lys His Arg Arg Gly Leu Ser Ser
785                 790                 795                 800

Ser Ala Leu Pro Arg Leu Thr Glu Ala Glu Arg Arg Leu Leu Lys Gly
                805                 810                 815

Thr Val Asp Phe Cys Ala Leu Asn His Phe Thr Thr Arg Phe Val Met
            820                 825                 830

His Glu Gln Leu Ala Gly Ser Arg Tyr Asp Ser Asp Arg Asp Ile Gln
        835                 840                 845

Phe Leu Gln Asp Ile Thr Arg Leu Ser Ser Pro Thr Arg Leu Ala Val
    850                 855                 860
```

```
Ile Pro Trp Gly Val Arg Lys Leu Leu Arg Trp Val Arg Arg Asn Tyr
865                 870                 875                 880

Gly Asp Met Asp Ile Tyr Ile Thr Ala Ser Gly Ile Asp Asp Gln Ala
                885                 890                 895

Leu Glu Asp Asp Arg Leu Arg Lys Tyr Tyr Leu Gly Lys Tyr Leu Gln
            900                 905                 910

Glu Val Leu Lys Ala Tyr Leu Ile Asp Lys Val Arg Ile Lys Gly Tyr
        915                 920                 925

Tyr Ala Phe Lys Leu Ala Glu Glu Lys Ser Lys Pro Arg Phe Gly Phe
    930                 935                 940

Phe Thr Ser Asp Phe Lys Ala Lys Ser Ser Ile Gln Phe Tyr Asn Lys
945                 950                 955                 960

Val Ile Ser Ser Arg Gly Phe Pro Phe Glu Asn Ser Ser Ser Arg Cys
                965                 970                 975

Ser Gln Thr Gln Glu Asn Thr Glu Cys Thr Val Cys Leu Phe Leu Val
            980                 985                 990

Gln Lys Lys Pro Leu Ile Phe Leu  Gly Cys Cys Phe Phe  Ser Thr Leu
        995                 1000                1005

Val Leu  Leu Leu Ser Ile Ala  Ile Phe Gln Arg Gln  Lys Arg Arg
    1010                1015                1020

Lys Phe  Trp Lys Ala Lys Asn  Leu Gln His Ile Pro  Leu Lys Lys
    1025                1030                1035

Gly Lys  Arg Val Val Ser
    1040
```

<210> 8
<211> 996
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 8

```
Met Lys Pro Gly Cys Ala Ala Gly Ser Pro Gly Asn Glu Trp Ile Phe
1               5                   10                  15

Phe Ser Thr Asp Glu Ile Thr Thr Arg Tyr Arg Asn Thr Met Ser Asn
            20                  25                  30
```

```
Gly Gly Leu Gln Arg Ser Val Ile Leu Ser Ala Leu Ile Leu Leu Arg
        35                  40                  45

Ala Val Thr Gly Phe Ser Gly Asp Gly Arg Ala Ile Trp Ser Lys Asn
    50                  55                  60

Pro Asn Phe Thr Pro Val Asn Glu Ser Gln Leu Phe Leu Tyr Asp Thr
65                  70                  75                  80

Phe Pro Lys Asn Phe Phe Trp Gly Ile Gly Thr Gly Ala Leu Gln Val
                85                  90                  95

Glu Gly Ser Trp Lys Lys Asp Gly Lys Gly Pro Ser Ile Trp Asp His
            100                 105                 110

Phe Ile His Thr His Leu Lys Asn Val Ser Ser Thr Asn Gly Ser Ser
        115                 120                 125

Asp Ser Tyr Ile Phe Leu Glu Lys Asp Leu Ser Ala Leu Asp Phe Ile
    130                 135                 140

Gly Val Ser Phe Tyr Gln Phe Ser Ile Ser Trp Pro Arg Leu Phe Pro
145                 150                 155                 160

Asp Gly Ile Val Thr Val Ala Asn Ala Lys Gly Leu Gln Tyr Tyr Ser
                165                 170                 175

Thr Leu Leu Asp Ala Leu Val Leu Arg Asn Ile Glu Pro Ile Val Thr
            180                 185                 190

Leu Tyr His Trp Asp Leu Pro Leu Ala Leu Gln Glu Lys Tyr Gly Gly
        195                 200                 205

Trp Lys Asn Asp Thr Ile Ile Asp Ile Phe Asn Asp Tyr Ala Thr Tyr
    210                 215                 220

Cys Phe Gln Met Phe Gly Asp Arg Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile His
225                 230                 235                 240

Asn Pro Tyr Leu Val Ala Trp His Gly Tyr Gly Thr Gly Met His Ala
                245                 250                 255

Pro Gly Glu Lys Gly Asn Leu Ala Ala Val Tyr Thr Val Gly His Asn
            260                 265                 270
```

```
Leu Ile Lys Ala His Ser Lys Val Trp His Asn Tyr Asn Thr His Phe
        275                 280                 285

Arg Pro His Gln Lys Gly Trp Leu Ser Ile Thr Leu Gly Ser His Trp
    290                 295                 300

Ile Glu Pro Asn Arg Ser Glu Asn Thr Met Asp Ile Phe Lys Cys Gln
305                 310                 315                 320

Gln Ser Met Val Ser Val Leu Gly Trp Phe Ala Asn Pro Ile His Gly
                325                 330                 335

Asp Gly Asp Tyr Pro Glu Gly Met Arg Lys Lys Leu Phe Ser Val Leu
            340                 345                 350

Pro Ile Phe Ser Glu Ala Glu Lys His Glu Met Arg Gly Thr Ala Asp
        355                 360                 365

Phe Phe Ala Phe Ser Phe Gly Pro Asn Asn Phe Lys Pro Leu Asn Thr
    370                 375                 380

Met Ala Lys Met Gly Gln Asn Val Ser Leu Asn Leu Arg Glu Ala Leu
385                 390                 395                 400

Asn Trp Ile Lys Leu Glu Tyr Asn Asn Pro Arg Ile Leu Ile Ala Glu
                405                 410                 415

Asn Gly Trp Phe Thr Asp Ser Arg Val Lys Thr Glu Asp Thr Thr Ala
            420                 425                 430

Ile Tyr Met Met Lys Asn Phe Leu Ser Gln Val Leu Gln Ala Ile Arg
        435                 440                 445

Leu Asp Glu Ile Arg Val Phe Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Leu Asp
    450                 455                 460

Gly Phe Glu Trp Gln Asp Ala Tyr Thr Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr
465                 470                 475                 480

Val Asp Phe Asn Ser Lys Gln Lys Glu Arg Lys Pro Lys Ser Ser Ala
                485                 490                 495

His Tyr Tyr Lys Gln Ile Ile Arg Glu Asn Gly Phe Ser Leu Lys Glu
            500                 505                 510
```

```
Ser Thr Pro Asp Val Gln Gly Gln Phe Pro Cys Asp Phe Ser Trp Gly
        515                 520                 525

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

Phe Ser Asp Pro His Leu Tyr Val Trp Asn Ala Thr Gly Asn Arg Leu
545                 550                 555                 560

Leu His Arg Val Glu Gly Val Arg Leu Lys Thr Arg Pro Ala Gln Cys
                565                 570                 575

Thr Asp Phe Val Asn Ile Lys Lys Gln Leu Glu Met Leu Ala Arg Met
            580                 585                 590

Lys Val Thr His Tyr Arg Phe Ala Leu Asp Trp Ala Ser Val Leu Pro
        595                 600                 605

Thr Gly Asn Leu Ser Ala Val Asn Arg Gln Ala Leu Arg Tyr Tyr Arg
    610                 615                 620

Cys Val Val Ser Glu Gly Leu Lys Leu Gly Ile Ser Ala Met Val Thr
625                 630                 635                 640

Leu Tyr Tyr Pro Thr His Ala His Leu Gly Leu Pro Glu Pro Leu Leu
                645                 650                 655

His Ala Asp Gly Trp Leu Asn Pro Ser Thr Ala Glu Ala Phe Gln Ala
            660                 665                 670

Tyr Ala Gly Leu Cys Phe Gln Glu Leu Gly Asp Leu Val Lys Leu Trp
        675                 680                 685

Ile Thr Ile Asn Glu Pro Asn Arg Leu Ser Asp Ile Tyr Asn Arg Ser
    690                 695                 700

Gly Asn Asp Thr Tyr Gly Ala Ala His Asn Leu Leu Val Ala His Ala
705                 710                 715                 720

Leu Ala Trp Arg Leu Tyr Asp Arg Gln Phe Arg Pro Ser Gln Arg Gly
                725                 730                 735

Ala Val Ser Leu Ser Leu His Ala Asp Trp Ala Glu Pro Ala Asn Pro
            740                 745                 750

Tyr Ala Asp Ser His Trp Arg Ala Ala Glu Arg Phe Leu Gln Phe Glu
```

```
        755                 760                 765

Ile Ala Trp Phe Ala Glu Pro Leu Phe Lys Thr Gly Asp Tyr Pro Ala
    770                 775                 780

Ala Met Arg Glu Tyr Ile Ala Ser Lys His Arg Arg Gly Leu Ser Ser
785                 790                 795                 800

Ser Ala Leu Pro Arg Leu Thr Glu Ala Glu Arg Arg Leu Leu Lys Gly
                805                 810                 815

Thr Val Asp Phe Cys Ala Leu Asn His Phe Thr Thr Arg Phe Val Met
            820                 825                 830

His Glu Gln Leu Ala Gly Ser Arg Tyr Asp Ser Asp Arg Asp Ile Gln
        835                 840                 845

Phe Leu Gln Asp Ile Thr Arg Leu Ser Ser Pro Thr Arg Leu Ala Val
    850                 855                 860

Ile Pro Trp Gly Val Arg Lys Leu Leu Arg Trp Val Arg Arg Asn Tyr
865                 870                 875                 880

Gly Asp Met Asp Ile Tyr Ile Thr Ala Ser Gly Ile Asp Asp Gln Ala
                885                 890                 895

Leu Glu Asp Asp Arg Leu Arg Lys Tyr Tyr Leu Gly Lys Tyr Leu Gln
            900                 905                 910

Glu Val Leu Lys Ala Tyr Leu Ile Asp Lys Val Arg Ile Lys Gly Tyr
        915                 920                 925

Tyr Ala Phe Lys Leu Ala Glu Glu Lys Ser Lys Pro Arg Phe Gly Phe
    930                 935                 940

Phe Thr Ser Asp Phe Lys Ala Lys Ser Ser Ile Gln Phe Tyr Asn Lys
945                 950                 955                 960

Val Ile Ser Ser Arg Gly Phe Pro Phe Glu Asn Ser Ser Ser Arg Cys
                965                 970                 975

Ser Gln Thr Gln Glu Asn Thr Glu Cys Thr Val Cys Leu Phe Leu Val
            980                 985                 990

Gln Lys Lys Pro
        995
```

<210> 9
<211> 326
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 9

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1               5                  10                  15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

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

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

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
            100                 105                 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
        115                 120                 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
    130                 135                 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145                 150                 155                 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
                165                 170                 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
            180                 185                 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
        195                 200                 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
```

```
    210                 215                 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225                 230                 235                 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
                245                 250                 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
            260                 265                 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
        275                 280                 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
    290                 295                 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305                 310                 315                 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325
```

<210> 10
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```
<400> 10
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1               5                   10                  15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
            20                  25                  30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
        35                  40                  45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
    50                  55                  60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65                  70                  75                  80

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

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 11
<211> 106
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 11
Gly Gln Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 12
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 12
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

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

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
100 105 110

Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
115 120 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
130 135 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys Ala Gly
145 150 155 160

Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
165 170 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
180 185 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
195 200 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 13
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 13
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

```
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
        35                  40                  45

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65                  70                  75                  80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Asn Thr Ser Asp His
                85                  90                  95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
            100                 105                 110

Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
        115                 120                 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
    130                 135                 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys Ala Gly
145                 150                 155                 160

Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
                165                 170                 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
            180                 185                 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
        195                 200                 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
    210
```

<210> 14
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 14

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

```
Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Glu Ser Val
            20                  25                  30

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

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65                  70                  75                  80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Gly Asn Ser Asp His
                85                  90                  95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
            100                 105                 110

Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
        115                 120                 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
    130                 135                 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys Ala Gly
145                 150                 155                 160

Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
                165                 170                 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
            180                 185                 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
        195                 200                 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
    210
```

<210> 15
<211> 215
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

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

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

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

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

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

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

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 16
<211> 215
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 16

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

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

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

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

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

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

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
            100                 105                 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
        115                 120                 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
    130                 135                 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
                165                 170                 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
            180                 185                 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
        195                 200                 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

<210> 17
<211> 215
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 17
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Ser Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys

195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 18
<211> 215
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 18
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 19
<211> 215
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 19
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 20
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 20
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 21
<211> 219
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 21
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 Tyr
20 25 30

Asn Gly Phe Thr Tyr Leu Asp Trp Phe Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro His Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Val 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 Ser
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

```
        115                 120                 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
    130                 135                 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145                 150                 155                 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
                165                 170                 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
            180                 185                 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
        195                 200                 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215

<210> 22
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 22
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1               5                   10                  15

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

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

Tyr Gly Val 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 Arg Ser Leu Gln Ser
65                  70                  75                  80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 23
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 23
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Ile Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

```
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Leu
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Glu Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210


<210> 24
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp


<400> 24
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser 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 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
```

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 25
<211> 219
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 25
Asp Phe Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Gln Ser
20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro

```
        35                  40                  45

Pro His Leu Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ser
                85                  90                  95

Ile Gln Leu Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
        115                 120                 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
    130                 135                 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145                 150                 155                 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
                165                 170                 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
            180                 185                 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
        195                 200                 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215


<210> 26
<211> 219
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp


<400> 26
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 His Ser
            20                  25                  30

Asn Gly Tyr Asn Phe Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

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

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

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

Leu Gln Thr Pro Cys Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
        115                 120                 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
    130                 135                 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145                 150                 155                 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
                165                 170                 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
            180                 185                 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
        195                 200                 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

<210> 27
<211> 215
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 27
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 28
<211> 215
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 28
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 29
<211> 215
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 29

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 30
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 30
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asn Ala
20 25 30

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

Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val
65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ile Leu Leu Leu Gly Ala Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
130 135 140

Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

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

```
            180                 185                 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn
        195                 200                 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg
    210                 215                 220

Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
```

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 31
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 31
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asn Ala
20 25 30

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

Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val
65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ile Leu Leu Val Gly Ala Tyr Tyr Tyr Cys Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
130 135 140

Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr

```
                165                 170                 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
            180                 185                 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn
        195                 200                 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg
    210                 215                 220

Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
```

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 32
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 32
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Asn Asn Ala
20 25 30

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

Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val
65 70 75 80

Val Leu Ile Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ser Val Val Thr Gly Gly Tyr Tyr Tyr Asp Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
130 135 140

Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro

145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn
195 200 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg
210 215 220

Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 33
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 33
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asn Ala
20 25 30

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

Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser
50 55 60

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

Val Leu Ile Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ser Val Val Thr Gly Gly Tyr Tyr Tyr Asp Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu

```
    130                 135                 140

Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145                 150                 155                 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
                165                 170                 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
            180                 185                 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn
        195                 200                 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg
    210                 215                 220

Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
```

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 34
<211> 447
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 34
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 Arg Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

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

Ser Gly Ile Ser Gly Ser Gly Val Ser Thr His 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 Leu Ile Val Val Ile Val Tyr Ala Leu Asp His Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser

```
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys
    210                 215                 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365
```

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 35
<211> 447
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 35
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Val 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 Ser Leu Ile Val Val Met Val Tyr Val Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

```
Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys
    210                 215                 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365
```

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 36
<211> 447
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 36
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Val Ser Thr Asn 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 Leu Ile Val Val Met Val Tyr Val Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

```
Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys
    210                 215                 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365
```

```
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 37
<211> 447
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 37

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

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

Ser Gly Ile Ser Gly Ser Gly Val 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 Ser Leu Ile Val Val Ile Val Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125
```

```
Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys
    210                 215                 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365
```

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 38
<211> 447
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 38
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Arg Ile Tyr Thr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

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

Arg Asp Pro Asp Gly Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

```
Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys
    210                 215                 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365
```

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 39
<211> 447
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 39
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Phe Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Ala Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Thr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

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

Arg Asp Pro Asp Gly Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

```
Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys
    210                 215                 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365
```

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 40
<211> 453
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 40
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala
50 55 60

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

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

Phe Cys Thr Ser Thr Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Val Trp Asp Tyr Tyr
100 105 110

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

```
Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser
    130                 135                 140

Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
145                 150                 155                 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
                165                 170                 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
            180                 185                 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr
        195                 200                 205

Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr
    210                 215                 220

Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro
225                 230                 235                 240

Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
    290                 295                 300

Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala
                325                 330                 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365
```

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 41
<211> 454
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 41
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Leu
20 25 30

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

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

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

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

Ala Ser Ile Val Val Val Pro Ala Ala Ile Gln Ser Tyr Tyr Tyr Tyr
100 105 110

```
Tyr Gly Met Gly Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
    130                 135                 140

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
145                 150                 155                 160

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
                165                 170                 175

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
            180                 185                 190

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
        195                 200                 205

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
    210                 215                 220

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225                 230                 235                 240

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
                245                 250                 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
            260                 265                 270

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
        275                 280                 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
    290                 295                 300

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
305                 310                 315                 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
                325                 330                 335

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
            340                 345                 350
```

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 42
<211> 451
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 42
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ala Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asn Ala
20 25 30

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

Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val
65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

```
Cys Ala Arg Val Arg Ile Ala Gly Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
            100                 105                 110

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

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser
    130                 135                 140

Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145                 150                 155                 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
                165                 170                 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
            180                 185                 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys
        195                 200                 205

Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu
    210                 215                 220

Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala
225                 230                 235                 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335
```

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 43
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 43
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Arg Ala Ala Ala Gly Leu His Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
            100                 105                 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
        115                 120                 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
    130                 135                 140

Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145                 150                 155                 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
                165                 170                 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
            180                 185                 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn
        195                 200                 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg
    210                 215                 220

Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320
```

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 44
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 44
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 Asn 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 Trp Tyr Asp Gly Ser Ile Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Arg Ala Ala Ala Gly Leu His Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
            100                 105                 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
        115                 120                 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
    130                 135                 140

Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145                 150                 155                 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
                165                 170                 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
            180                 185                 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn
        195                 200                 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg
    210                 215                 220

Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
    290                 295                 300
```

Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 45
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 45
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Phe Ser 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 Trp Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Gly Asp Ser Val
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Asp Arg Ala Ala Ala Gly Leu His Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
            100                 105                 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
        115                 120                 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
    130                 135                 140

Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145                 150                 155                 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
                165                 170                 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
            180                 185                 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn
        195                 200                 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg
    210                 215                 220

Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285
```

```
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445

Gly Lys
    450
```

<210> 46
<211> 453
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 46

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
            20                  25                  30
```

```
Gly Tyr Asn Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
        35                  40                  45

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

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

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

Cys Ala Arg Glu Asn Ile Val Val Ile Pro Ala Ala Ile Phe Ala Gly
            100                 105                 110

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

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser
    130                 135                 140

Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
145                 150                 155                 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
                165                 170                 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
            180                 185                 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr
        195                 200                 205

Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr
    210                 215                 220

Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro
225                 230                 235                 240

Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270
```

```
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
    290                 295                 300

Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala
                325                 330                 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385                 390                 395                 400

Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
                405                 410                 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
            420                 425                 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
        435                 440                 445

Leu Ser Pro Gly Lys
    450
```

<210> 47
<211> 448
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 47

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

```
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asn Ala
            20                  25                  30

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

Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala
    50                  55                  60

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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Glu Tyr
                85                  90                  95

Tyr Cys Ile Thr Asp Arg Val Leu Ser Tyr Tyr Ala Met Ala Val Trp
            100                 105                 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
        115                 120                 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
    130                 135                 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145                 150                 155                 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
                165                 170                 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
            180                 185                 190

Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
        195                 200                 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys
    210                 215                 220

Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser
225                 230                 235                 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
                245                 250                 255
```

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 48
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 48
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

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

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 49
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 49
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

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

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Asn Thr Ser Asp His
85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 50
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 50
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

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

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Gly Asn Ser Asp His
85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 51
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 51
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 52
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 52

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

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

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

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

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

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

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 53
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 53
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Ser Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 54
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 54
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 55
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 55
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 56
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 56
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 57
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 57
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 Tyr
20 25 30

Asn Gly Phe Thr Tyr Leu Asp Trp Phe Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro His Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Val 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 Ser
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105 110

<210> 58
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 58
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

Tyr Gly Val 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 Arg Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

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

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

<210> 59
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 59
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Ile Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 60
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 60
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser 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 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

<210> 61
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 61
Asp Phe Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Gln Ser
20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro
35 40 45

Pro His Leu Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ser
85 90 95

Ile Gln Leu Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 62
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 62
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 His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Phe Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

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

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

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

Leu Gln Thr Pro Cys Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 63
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 63
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 64
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 64
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 65
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 65
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

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

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 66
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asn Ala
20 25 30

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

Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val
65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ile Leu Leu Leu Gly Ala Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

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

<210> 67
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 67
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asn Ala
20 25 30

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

Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser
    50                  55                  60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val
65                  70                  75                  80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Arg Ile Leu Leu Val Gly Ala Tyr Tyr Tyr Cys Gly Met Asp
            100                 105                 110

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

<210> 68
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 68

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Asn Asn Ala
            20                  25                  30

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

Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser
    50                  55                  60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val
65                  70                  75                  80

Val Leu Ile Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Arg Ser Val Val Thr Gly Gly Tyr Tyr Tyr Asp Gly Met Asp
            100                 105                 110
```

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

<210> 69
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 69
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asn Ala
20 25 30

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

Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser
50 55 60

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

Val Leu Ile Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ser Val Val Thr Gly Gly Tyr Tyr Tyr Asp Gly Met Asp
100 105 110

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

<210> 70
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 70
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 Arg Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
            20                  25                  30

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

Ser Gly Ile Ser Gly Ser Gly Val Ser Thr His 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 Leu Ile Val Val Ile Val Tyr Ala Leu Asp His Trp Gly
            100                 105                 110

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

<210> 71
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 71

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

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

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

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Val 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 Ser Leu Ile Val Val Met Val Tyr Val Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 72
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 72
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Val Ser Thr Asn 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 Leu Ile Val Val Met Val Tyr Val Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 73
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 73

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 Arg Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

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

Ser Gly Ile Ser Gly Ser Gly Val 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 Ser Leu Ile Val Val Ile Val Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 74
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 74
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Arg Ile Tyr Thr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

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

Arg Asp Pro Asp Gly Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 75
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 75
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Phe Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Ala Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Thr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

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

Arg Asp Pro Asp Gly Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 76
<211> 127
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 76
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala
50 55 60

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

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

Phe Cys Thr Ser Thr Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Val Trp Asp Tyr Tyr
100 105 110

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

<210> 77
<211> 127
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 77
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala
50 55 60

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

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

Phe Cys Thr Ser Thr Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Val Trp Asp Tyr Tyr
100 105 110

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

<210> 78
<211> 128
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 78
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Leu
20 25 30

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

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

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

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

Ala Ser Ile Val Val Val Pro Ala Ala Ile Gln Ser Tyr Tyr Tyr Tyr
100 105 110

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

<210> 79
<211> 125

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 79
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ala Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asn Ala
20 25 30

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

Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val
65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

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

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

<210> 80
<211> 127
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 80
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Gly Tyr Asn Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

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

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

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

Cys Ala Arg Glu Asn Ile Val Val Ile Pro Ala Ala Ile Phe Ala Gly
100 105 110

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

<210> 81
<211> 122
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 81
Glu Val His Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ala Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala
50 55 60

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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Glu Tyr
85 90 95

Tyr Cys Ile Thr Asp Arg Val Leu Ser Tyr Tyr Ala Met Ala Val Trp
100 105 110

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

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

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 82
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 Asn 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 Trp Tyr Asp Gly Ser Ile Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Arg Ala Ala Ala Gly Leu His Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

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

<210> 83
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 83
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Arg Ala Ala Ala Gly Leu His Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

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

<210> 84
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 84
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Phe Ser 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 Trp Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Gly Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Arg Ala Ala Ala Gly Leu His Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

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

<210> 85
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 85
tcctatgtgc tgactcagcc accctcggtg tcagtggccc caggtcagac ggccaggatt 60

acctgtgggg gaaacaacat tggaagtcag agtgtgcact ggtaccagca gaagccaggc 120

caggcccctg tcctggtcgt ctatgatgat agcgaccggc cctcagggat ccctgagcga 180

ttctctggct ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaagccggg 240

gatgaggccg actattactg tcaggtgtgg gatagtagta gtgatcatgt ggtattcggc 300

ggagggacca agctgaccgt ccta 324

<210> 86
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 86
tcctatgtgc tgactcagcc accctcggtg tcagtggccc caggacagac ggccaggatt 60

acctgtgggg gaaacaacat tggaagtcaa agtgtgcact ggtaccagca gaagccaggc 120

caggcccctg tcctggtcgt ctatgatgat agcgaccggc cctcagggat ccctgagcga 180

ttctctggct ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaagccggg 240

gatgaggccg actattactg tcaggtgtgg gataatacta gtgatcatgt ggtattcggc 300

gggggggacca aactgaccgt ccta 324

<210> 87
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 87
tcctatgtgc tgactcagcc accctcggtg tcagtggccc caggacagac ggccaggatt 60

acctgtgggg gaaacaacat tggaagtgaa agtgtgcact ggtaccagca gaagccaggc 120

caggcccctg tgctggtcgt ctatgatgat agcgaccggc cctcagggat ccctgagcga 180

ttctctggct ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaagccggg 240

gatgaggccg actattactg tcaggtgtgg gatggtaata gtgatcatgt ggtattcggc 300

ggagggacca agctgaccgt ccta 324

<210> 88
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 88
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gaattttgac agcagttact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctccccggct cctcatctat ggtacatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcattgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcaa cagactggag 240

cctgaagatt ttgcaatgta ttactgtcag cagtatggtg gctcaccgct cactttcggc 300

ggagggaccg aggtggaaat caaa 324

<210> 89
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 89
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc ggcaactact tggcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttattgtcag cagtatggta gcgcaccgct cactttcggc 300

ggagggacca aggtggaaat caaa 324

<210> 90

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

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 90
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc ggcaactact tggcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacagattca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcaatgta ttattgtcag cagtatggta gctcaccgct cactttcggc 300

ggagggtcca aggtggagat caaa 324

<210> 91
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 91
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gaatttcgac agcaactact tagcctggta ccagcagaag 120

cctggccagg ctccccggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaacttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcaatgta ttactgtcag cagtatggta gttcaccgct cactttcggc 300

ggagggacca aggtggaaat caaa 324

<210> 92
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 92
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagggccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gaattttgac agcagctcct tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctccccggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcaatgta ttactgtcag cagtgtggta gctcaccgct cactttcggc 300

ggagggacca aggtggaaat caaa 324

<210> 93
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 93
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agtacctact tagcctggca ccagcagaaa 120

cctggccagg gtcttaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc ttaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggaa gctcattcac tttcggcgga 300

gggaccaggg tggagatcaa a 321

<210> 94
<211> 336
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 94
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg tattataatg gattcaccta tttggattgg 120

ttcctgcaga agccagggca gtctccacat ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180

tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt gtttcaggca cagattttac actgaaaatc 240

agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattattgca tgcagtctct gcaaactcca 300

ttcactttcg gccctgggac caaagtggat atcaaa 336

<210> 95
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 95
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttaac agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catttatggt gtatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatccgcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggcctccgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 96
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 96
gacatacagc tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctataggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggacattaga tatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccttca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca cagtcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt accctctcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggagatcga a 321

<210> 97
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 97
gacatccaga tgacccagtc tccctcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc atctggttag cctggtatca gcagaaacct 120

gggaaagccc ctaaactcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacgatt tcccgatcac cttcggccaa 300

gggacacgac tggagattaa a 321

<210> 98
<211> 336
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 98
gattttgtga tgacccagac tccactctct ctgtccgtca cccctggaca gccggcctcc 60

atctcctgca agtctagtca gagcctccta cagagtgatg gaaagaccta tttgtattgg 120

tacctgcaga agccaggcca gcctccacat ctcctgatct atgaagtttc caaccgattc 180

tctggagtgc cagataggtt cagtggcagc gggtcaggga cagatttcac actgaaaatc 240

agccgggtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaagtat acagcttcct 300

cggacgttcg gccaagggac caaggtggaa atcaaa 336

<210> 99
<211> 336
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 99
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaactt tttggattgg 120

tacctacaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc tgatcgggcc 180

tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagagtttac actgaaaatc 240

agcagagtgg aggctgagga tgttgggctt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300

tgcagttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 100
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 100
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagt agcacctatt tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagttta ttactgtcag cagtctggta gctcaccgct cactttcggc 300

ggagggaccg aggtggagat caaa 324

<210> 101
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 101
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcacctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccagtct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaggatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtctggta gctcacctct cactttcggc 300

ggagggacca aggtggagat caaa 324

<210> 102
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 102
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcacctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcct tcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaggatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtctggta gctcacctct cactttcggc 300

ggagggacca aggtggagat caaa 324

<210> 103
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 103
caggtcacct tgaaggagtc tggtcctgtg ctggtgaaac ccacagagac cctcacgctg 60

acctgcaccg tctctgggtt ctcactcagc aatgctagaa tgggtgtgag ctggatccgt 120

cagcccccag ggaaggccct ggagtggctt gcacacattt tttcgaatga cgaaaaatcc 180

tacagcacat ctctgaagag caggctcacc atctccaagg acacctccaa aagccaggtg 240

gtccttacca tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacggata 300

ttattactgg gagcttacta ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 104
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 104
caggtcacct tgaaggagtc tggtcctgtg ctggtgaaac ccacagagac cctcacgctg 60

acctgcaccg tctctgggtt ctcactcagc aatgctagaa tgggtgtgag ctggatccgt 120

cagcccccag ggaaggccct ggagtggctt gcacacattt tttcgaatga cgaaaaatcc 180

tacagcacat ctctgaagag caggctcacc atctccaagg acacctccaa aagccaggtg 240

gtccttacca tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacggata 300

ttattagtgg gagcttacta ctactgcggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 105
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 105
caggtcacct tgaaggagtc tggtcctgtg ctggtgaaac ccacagagac cctcacgctg 60

acctgcaccg tctctgggtt ctcactcaac aatgctagaa tgggtgtgag ctggatccgt 120

cagcccccag ggaaggccct ggagtggctt gcacacattt tttcgaatga cgaaaaatcc 180

tacagcacat ctctgaagag caggctcacc atctccaagg acacctccaa aagccaggtg 240

gtcctaatta tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacggtca 300

gtagtaactg gcggctacta ctacgacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 106
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 106
caggtcacct tgaaggagtc tggtcctgtg ctggtgaaac ccacagagac cctcacgctg 60

acctgcaccg tctctgggtt ctcactcagc aatgctagaa tgggtgtgag ctggatccgt 120

cagcccccag ggaaggccct ggagtggctt gcacacattt tttcgaatga cgaaaaatcc 180

tacagcacat ctctgaagaa caggctcacc atctccaagg acacctccaa aagccaggtg 240

gtccttatta tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacggtca 300

gtagtgactg gcggctacta ctacgacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 107
<211> 363
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 107
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggg ttggtacagc cgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctagatt cacctttagc acctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaggt attagtggta gtggtgtcag cacacactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaatccctc 300

attgtagtaa tagtatatgc ccttgaccac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 108
<211> 363
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 108
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc cgggggggta cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacgtttagt acctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gactggagtg ggtctcagct atcagtggta gtggtgttag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaatccctt 300

attgtagtaa tggtgtatgt ccttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 109
<211> 363
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 109
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc cgggggggta cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacgtttagc acctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gactggagtg ggtctcagct attagtggca gtggtgtgag cacaaactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaatccctt 300

attgtagtaa tggtgtatgt ccttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 110
<211> 363
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 110
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggg ttggtacagc cgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctagatt caccttttagc acctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaggt attagtggta gtggtgttag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaatccctt 300

attgtagtaa tagtatatgc ccttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 111
<211> 363
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 111
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt agttactact ggagctggat ccggcagccc 120

gccgggaagg gactggagtg gattgggcgt atctatacca gtgggagcac caactacaac 180

ccctccctca agagtcgggt caccatgtca aaagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgaggt ctgtgaccgc cgcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agatccggac 300

ggtgactact actactacgg tatggacgtc tggggccaag ggacctcggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 112
<211> 363
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 112
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt agttacttct ggagctggat ccggcagccc 120

gccgggaagg gactggagtg gattgggcgt atctatacca gtgggagcac caactacaac 180

ccctccctca agagtcgagt caccatgtca atagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgagtt ctgtgaccgc cgcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agatccggac 300

ggtgactact actactacgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 113

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

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 113
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtaaagc ctgggggtc ccttagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt gacgcctgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggttggccgt attaaaagca aaactgatgg tgggacaaca 180

gactacgctg cacccgtgaa aggcagattc accatctcaa gagatgattc aaaaaacact 240

ctgtatctgc aaatgaacag cctgaaaacc gaggacacag ccgtgtattt ttgtacctct 300

acgtatagca gtggctggta cgtatgggac tactacggta tggacgtctg gggccaaggg 360

accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 114
<211> 384
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 114
caggtccagc tggtacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg tttcgggata cacctcact gatttatcca tgcactgggt gcgacaggct 120

cctggaaaag ggcttgagtg gatgggaggt tttgatcctg aagatggtga aacaatctac 180

gcacagaagt tccagggcag aatcaccatg accgaggaca catctacaga cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc aagtattgta 300

gtagtcccag ctgctataca gagttactac tactactacg gtatgggcgt ctggggccaa 360

gggaccacgg tcaccgtctc ctcc 384

<210> 115
<211> 375
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 115
caggtcacct tgaaggaggc tggtcctgtg ttggtgaaac ccacagagac cctcacgttg 60

acctgcaccg tctctgggtt ctcactcagc aatgctagaa tgggtgtgaa ctggatccgt 120

cagcccccag ggaaggccct ggagtggctt gcacacattt tttcgaatga cgaaaaatcc 180

tacagcacat ctctgaagag caggctcacc atctccaagg acacctccaa aagccaggtg 240

gtccttacca tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacgggtt 300

cgtatagcag gtgattacta ctactactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360

gtcaccgtct cctca 375

<210> 116
<211> 381
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 116
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtggtt acaactggag ctggatccgc 120

cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggaacatct attacagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagatctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagag 300

aatattgtag taataccagc tgctatattc gcgggttggt tcgacccctg gggccaggga 360

accctggtca ccgtctcctc a 381

<210> 117
<211> 366
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 117
gaggtgcacc tggtggagtc tgggggaggc ttggcaaagc ctgggggggtc ccttagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cactttcaga aacgcctgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccaggaaagg ggctggaatg ggttggccgt attaaaagca aaactgatgg tgggacaaca 180

gactacgctg cacccgtgaa aggcagattc accatctcga gagatgattc aaaaaacacg 240

ctgtatctgc aaatgaacag cctgaaaacc gaggacacag ccgagtatta ctgtatcaca 300

gatcgggtgc taagctacta cgctatggcc gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 118
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 118
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt aactatggca ttcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtat taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatagg 300

gcagcagctg gtctccacta ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 119
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 119
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tccactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggaatg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtga taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatagg 300

gcagcagctg gtctccacta ttattacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 120
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 120
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tgtctggatt caccttcagt agctatggca tccactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggaatg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtga taaatactat 180

ggagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatagg 300

gcagcagctg gtctccacta ttattacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 121
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 121
Asp Leu Ser Met His
1 5

<210> 122
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 122
Asn Ala Arg Met Gly Val Ser
1 5

<210> 123
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 123
Asp Ala Trp Met Ser
1 5

<210> 124
<211> 5
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 124
Thr Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 125
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 125
Ser Tyr Phe Trp Ser
1 5

<210> 126
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 126
Asn Ala Arg Met Gly Val Asn
1 5

<210> 127
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 127
Asn Ala Trp Met Ser
1 5

<210> 128
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 128
Ser Tyr Gly Ile His
1 5

<210> 129
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 129
Asn Tyr Gly Ile His
1 5

<210> 130
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 130
Ser Gly Gly Tyr Asn Trp Ser
1 5

<210> 131
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 131
Ser Tyr Tyr Trp Ser
1 5

<210> 132
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 132
Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 133
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 133
His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 134
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 134
His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser Leu Lys Asn
1 5 10 15

<210> 135
<211> 19
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 135
Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala Pro
1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 136
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 136

Gly Ile Ser Gly Ser Gly Val Ser Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 137
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 137
Gly Ile Ser Gly Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 138
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 138
Ala Ile Ser Gly Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 139
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 139
Ala Ile Ser Gly Ser Gly Val Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 140
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 140
Arg Ile Tyr Thr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 141
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 141
Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 142
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 142
Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Ile Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 143
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 143

Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Gly Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 144
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 144
Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 145
<211> 19
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 145
Ile Val Val Val Pro Ala Ala Ile Gln Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
1 5 10 15

Met Gly Val

<210> 146
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 146
Ile Leu Leu Leu Gly Ala Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 147
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 147
Ile Leu Leu Val Gly Ala Tyr Tyr Tyr Cys Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 148
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 148
Ser Val Val Thr Gly Gly Tyr Tyr Tyr Asp Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 149
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 149
Thr Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Val Trp Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 150
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 150
Ser Leu Ile Val Val Ile Val Tyr Ala Leu Asp His
1 5 10

<210> 151
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 151
Ser Leu Ile Val Val Ile Val Tyr Ala Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 152
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 152
Ser Leu Ile Val Val Met Val Tyr Val Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 153
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 153
Asp Pro Asp Gly Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 154
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 154
Val Arg Ile Ala Gly Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 155
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 155
Asp Arg Val Leu Ser Tyr Tyr Ala Met Ala Val
1 5 10

<210> 156
<211> 15
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 156
Asp Arg Ala Ala Ala Gly Leu His Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 157
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 157
Glu Asn Ile Val Val Ile Pro Ala Ala Ile Phe Ala Gly Trp Phe Asp
1 5 10 15

Pro

<210> 158
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 158
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Tyr Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 159
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 159
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Tyr Asn Gly Phe Thr Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 160
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 160
Arg Ala Ser Gln Asn Phe Asp Ser Ser Ser Leu Ala
1 5 10

<210> 161
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 161
Arg Ala Ser Gln Asn Phe Asp Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 162
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 162
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Gly Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 163
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 163
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Thr Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 164
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 164
Arg Ala Ser Gln Asn Phe Asp Ser Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 165
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 165
Arg Ala Ser Gln Ser Val Asn Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 166
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 166
Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Glu Ser Val His
1 5 10

<210> 167
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 167
Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Gln Ser Val His
1 5 10

<210> 168
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 168
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ile Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 169
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 169
Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Gln Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Tyr
1 5 10 15

<210> 170
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 170
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Phe Leu Asp
1 5 10 15

<210> 171
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 171
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 172
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 172
Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
1 5

<210> 173
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 173
Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 174
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 174
Gly Thr Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 175
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 175
Gly Val Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 176
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 176
Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 177
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 177

Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 178
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 178
Leu Gly Ser Asp Arg Ala Ser
1 5

<210> 179
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 179
Gly Ala Ser Phe Arg Ala Thr
1 5

<210> 180
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 180
Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 181
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 181
Met Gln Ser Leu Gln Thr Pro Phe Thr
1 5

<210> 182

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

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 182
Gln Gln Cys Gly Ser Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 183
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 183
Gln Gln Tyr Gly Gly Ser Pro Leu Thr
1 5

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

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 184
Gln Gln Tyr Gly Ser Ala Pro Leu Thr
1 5

<210> 185
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 185
Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Phe Thr
1 5

<210> 186
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 186
Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 187
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 187
Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro Thr
1 5

<210> 188
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 188
Gln Val Trp Asp Gly Asn Ser Asp His Val Val
1 5 10

<210> 189
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 189
Gln Val Trp Asp Asn Thr Ser Asp His Val Val
1 5 10

<210> 190
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 190
Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Val Val

1 5 10

<210> 191
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 191
Gln Gln Ala Asn Asp Phe Pro Ile Thr
1 5

<210> 192
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 192
Met Gln Ser Ile Gln Leu Pro Arg Thr
1 5

<210> 193
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 193
Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Cys Ser
1 5

<210> 194
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 194
Gln Gln Ser Gly Ser Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 195
<211> 15

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 195
gatttatcca tgcac 15

<210> 196
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 196
aatgctagaa tgggtgtgag c 21

<210> 197
<211> 15
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 197
gacgcctgga tgagc 15

<210> 198
<211> 15
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 198
acctatgcca tgagc 15

<210> 199
<211> 15
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 199
agttacttct ggagc 15

<210> 200
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 200
aatgctagaa tgggtgtgaa c 21

<210> 201
<211> 15
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 201
aacgcctgga tgagc 15

<210> 202
<211> 15
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 202
agctatggca tccac 15

<210> 203
<211> 15
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 203
aactatggca ttcac 15

<210> 204
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 204
agtggtggtt acaactggag c 21

<210> 205
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 205
ggttttgatc ctgaagatgg tgaaacaatc tacgcacaga agttccaggg c 51

<210> 206
<211> 48
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 206
cacatttttt cgaatgacga aaaatcctac agcacatctc tgaagagc 48

<210> 207
<211> 48
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 207
cacatttttt cgaatgacga aaaatcctac agcacatctc tgaagaac 48

<210> 208
<211> 57
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 208
cgtattaaaa gcaaaactga tggtgggaca acagactacg ctgcacccgt gaaaggc 57

<210> 209
<211> 51
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 209
ggtattagtg gtagtggtgt cagcacacac tacgcagact ccgtgaaggg c 51

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

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 210
ggtattagtg gtagtggtgt tagcacatac tacgcagact ccgtgaaggg c 51

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

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 211
gctatcagtg gtagtggtgt tagcacatac tacgcagact ccgtgaaggg c 51

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

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 212
gctattagtg gcagtggtgt gagcacaaac tacgcagact ccgtgaaggg c 51

<210> 213
<211> 48
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 213
cgtatctata ccagtgggag caccaactac aacccctccc tcaagagt 48

<210> 214
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 214
gttatatggt atgatggaag tgataaatac tatgcagact ccgtgaaggg c 51

<210> 215
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 215
gttatatggt atgatggaag tattaaatac tatgcagact ccgtgaaggg c 51

<210> 216
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 216
gttatatggt atgatggaag tgataaatac tatggagact ccgtgaaggg c 51

<210> 217
<211> 48
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 217
aacatctatt acagtgggag cacctactac aacccgtccc tcaagagt 48

<210> 218
<211> 57
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 218
attgtagtag tcccagctgc tatacagagt tactactact actacggtat gggcgtc 57

<210> 219
<211> 42
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 219
atattattac tgggagctta ctactactac ggtatggacg tc 42

<210> 220
<211> 42
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 220
atattattag tgggagctta ctactactgc ggtatggacg tc 42

<210> 221
<211> 42
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 221
tcagtagtaa ctggcggcta ctactacgac ggtatggacg tc 42

<210> 222
<211> 48
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 222
acgtatagca gtggctggta cgtatgggac tactacggta tggacgtc 48

<210> 223
<211> 36
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 223
tccctcattg tagtaatagt atatgccctt gaccac 36

<210> 224
<211> 36
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 224
tcccttattg tagtaatagt atatgccctt gactac 36

<210> 225
<211> 36
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 225
tcccttattg tagtaatggt gtatgtcctt gactac 36

<210> 226
<211> 39
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 226
gatccggacg gtgactacta ctactacggt atggacgtc 39

<210> 227
<211> 45
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 227
gttcgtatag caggtgatta ctactactac tacggtatgg acgtc 45

<210> 228
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 228
gatcgggtgc taagctacta cgctatggcc gtc 33

<210> 229
<211> 45
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 229
gatagggcag cagctggtct ccactattat tacggtatgg acgtc 45

<210> 230
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 230
gagaatattg tagtaatacc agctgctata ttcgcgggtt ggttcgaccc c 51

<210> 231
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 231
cgggcaagtc aggacattag atatgattta ggc 33

<210> 232
<211> 48
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 232
aggtctagtc agagcctcct gtattataat ggattcacct atttggat 48

<210> 233
<211> 36
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 233
agggccagtc agaattttga cagcagctcc ttagcc 36

<210> 234
<211> 36
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 234
agggccagtc agaattttga cagcagttac ttagcc 36

<210> 235
<211> 36
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 235
agggccagtc agagtgttag cggcaactac ttggcc 36

<210> 236
<211> 36
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 236
agggccagtc agagtgtgag cagtacctac ttagcc 36

<210> 237
<211> 36
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 237
agggccagtc agaatttcga cagcaactac ttagcc 36

<210> 238
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 238
agggccagtc agagtgttaa cagcaactta gcc 33

<210> 239
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 239
gggggaaaca acattggaag tgaaagtgtg cac 33

<210> 240
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 240
gggggaaaca acattggaag tcaaagtgtg cac 33

<210> 241
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 241
cgggcgagtc agggtattag catctggtta gcc 33

<210> 242

<211> 48
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 242
aagtctagtc agagcctcct acagagtgat ggaaagacct atttgtat 48

<210> 243
<211> 48
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 243
aggtctagtc agagcctcct gcatagtaat ggatacaact ttttggat 48

<210> 244
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 244
gctgcatcca gtttgcaaag t 21

<210> 245
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 245
ttgggttcta atcgggcctc c 21

<210> 246
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 246

ggtgcatcca gcagggccac t 21

<210> 247
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 247
ggtacatcca gcagggccac t 21

<210> 248
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 248
ggtgtatcca ccagggccac t 21

<210> 249
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 249
gatgatagcg accggccctc a 21

<210> 250
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 250
gaagtttcca accgattctc t 21

<210> 251
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 251
ttgggttctg atcgggcctc c 21

<210> 252
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 252
ctacagcata atagttaccc tctcact 27

<210> 253
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 253
atgcagtctc tgcaaactcc attcact 27

<210> 254
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 254
cagcagtgtg gtagctcacc gctcact 27

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

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 255
cagcagtatg gtggctcacc gctcact 27

<210> 256
<211> 27

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 256
cagcagtatg gtagcgcacc gctcact 27

<210> 257
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 257
cagcagtatg gaagttcatt cact 24

<210> 258
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 258
cagcagtatg gtagctcacc gctcact 27

<210> 259
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 259
cagcagtata ataactggcc tccgacg 27

<210> 260
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 260
caggtgtggg atggtaatag tgatcatgtg gta 33

<210> 261
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 261
caggtgtggg ataatactag tgatcatgtg gta 33

<210> 262
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 262
caggtgtggg atagtagtag tgatcatgtg gta 33

<210> 263
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 263
caacaggcta acgatttccc gatcacc 27

<210> 264
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 264
atgcaaagta tacagcttcc tcggacg 27

<210> 265
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 265
atgcaagctc tacaaactcc gtgcagt 27

<210> 266
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 266
cagcagtctg gtagctcacc tctcact 27

<210> 267
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 267
Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 268
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 268
Met Gln Ser Leu Gln Thr Pro Phe Thr
1 5

<210> 269
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 269
Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro Thr
1 5

<210> 270
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 270
Met Gln Ser Ile Gln Leu Pro Arg Thr
1 5

<210> 271
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 271
Gln Gln Ala Asn Asp Phe Pro Ile Thr
1 5

<210> 272
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 272
Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Cys Ser
1 5

<210> 273
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 273
Gln Val Trp Asp Gly Asn Ser Asp His Val Val
1 5 10

<210> 274
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 274
Gln Val Trp Asp Asn Thr Ser Asp His Val Val
1 5 10

<210> 275
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 275
Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Val Val
1 5 10

<210> 276
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (5)..(5)
<223> Gly, Ser hoặc Asn

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (6)..(6)
<223> Ser, Thr hoặc Asn

<400> 276
Gln Val Trp Asp Xaa Xaa Ser Asp His Val Val
1 5 10

<210> 277
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 277
Gln Gln Cys Gly Ser Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 278
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 278
Gln Gln Tyr Gly Gly Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 279
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 279
Gln Gln Tyr Gly Ser Ala Pro Leu Thr
1 5

<210> 280
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 280
Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Phe Thr
1 5

<210> 281
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 281
Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 282
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 282
Gln Gln Ser Gly Ser Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 283
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (3)..(3)
<223> Cys, Tyr hoặc Ser

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (5)..(5)
<223> Ser hoặc Gly

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (6)..(6)
<223> Ser hoặc Ala

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (7)..(7)
<223> Pro hoặc Phe

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (8)..(8)
<223> Leu hoặc không có mặt

<400> 283
Gln Gln Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Thr
1 5

<210> 284
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 284
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 285
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 285
Gly Val Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 286
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 286
Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 287
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 287
Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 288
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 288
Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
1 5

<210> 289
<211> 7

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 289
Leu Gly Ser Asp Arg Ala Ser
1 5

<210> 290
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (4)..(4)
<223> Asn hoặc Asp

<400> 290
Leu Gly Ser Xaa Arg Ala Ser
1 5

<210> 291
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 291
Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 292
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 292
Gly Thr Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 293

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

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 293
Gly Ala Ser Phe Arg Ala Thr
1 5

<210> 294
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (2)..(2)
<223> Ala hoặc Thr

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (4)..(4)
<223> Ser hoặc Phe

<400> 294
Gly Xaa Ser Xaa Arg Ala Thr
1 5

<210> 295
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 295
Arg Ala Ser Gln Ser Val Asn Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 296
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 296
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Tyr Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 297
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 297
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ile Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 298
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 298
Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Gln Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Tyr
1 5 10 15

<210> 299
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 299
Arg Ala Ser Gln Asn Phe Asp Ser Ser Ser Leu Ala
1 5 10

<210> 300
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 300
Arg Ala Ser Gln Asn Phe Asp Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 301
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 301
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Gly Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 302
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 302
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Gly Thr Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 303
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 303
Arg Ala Ser Gln Asn Phe Asp Ser Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 304
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (5)..(5)
<223> Asn hoặc Ser

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (6)..(6)
<223> Val hoặc Phe

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (7)..(7)
<223> Asp hoặc Ser

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (8)..(8)
<223> Gly hoặc Ser

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (9)..(9)
<223> Ser, Asn hoặc Thr

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (10)..(10)
<223> Ser hoặc Tyr

<400> 304
Arg Ala Ser Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Leu Ala
1 5 10

<210> 305
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 305
Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Glu Ser Val His
1 5 10

<210> 306
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 306
Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Gln Ser Val His
1 5 10

<210> 307
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (8)..(8)
<223> Glu hoặc Gln

<400> 307
Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Xaa Ser Val His
1 5 10

<210> 308
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 308
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Tyr Asn Gly Phe Thr Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 309
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 309
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Phe Leu Asp
1 5 10 15

<210> 310
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (8)..(8)
<223> Tyr hoặc His

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (9)..(9)
<223> Tyr hoặc Ser

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (12)..(12)
<223> Phe hoặc Tyr

<220>

<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (13)..(13)
<223> Thr hoặc Asn

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (14)..(14)
<223> Tyr hoặc Phe

<400> 310
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Xaa Xaa Asn Gly Xaa Xaa Xaa Leu Asp
1 5 10 15

<210> 311
<211> 19
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 311
Ile Val Val Val Pro Ala Ala Ile Gln Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
1 5 10 15

Met Gly Val

<210> 312
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 312
Asp Pro Asp Gly Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 313
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 313
Thr Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Val Trp Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 314
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 314
Asp Arg Val Leu Ser Tyr Tyr Ala Met Ala Val
1 5 10

<210> 315
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 315
Val Arg Ile Ala Gly Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 316
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 316
Glu Asn Ile Val Val Ile Pro Ala Ala Ile Phe Ala Gly Trp Phe Asp
1 5 10 15

Pro

<210> 317
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 317
Asp Arg Ala Ala Ala Gly Leu His Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 318
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 318

Ile Leu Leu Leu Gly Ala Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 319
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 319
Ile Leu Leu Val Gly Ala Tyr Tyr Tyr Cys Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 320
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 320
Val Val Thr Gly Gly Tyr Tyr Tyr Asp Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 321
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 321
Ser Val Val Thr Gly Gly Tyr Tyr Tyr Asp Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 322
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (1)..(1)
<223> Ile, Val hoặc Ser

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (2)..(2)
<223> Leu hoặc Val

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (3)..(3)
<223> Leu, Thr hoặc Val

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (4)..(4)
<223> Leu, Val, Gly hoặc Thr

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (6)..(6)
<223> Ala, Gly hoặc không có mặt

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (10)..(10)
<223> Tyr, Cys hoặc Asp

<400> 322
Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Tyr Tyr Tyr Xaa Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 323
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 323
Ser Leu Ile Val Val Ile Val Tyr Ala Leu Asp His
1 5 10

<210> 324
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 324
Ser Leu Ile Val Val Ile Val Tyr Ala Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 325
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 325

Ser Leu Ile Val Val Met Val Tyr Val Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 326
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (6)..(6)
<223> Ile hoặc Met

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (9)..(9)
<223> Ala hoặc Val

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (12)..(12)
<223> His hoặc Tyr

<400> 326
Ser Leu Ile Val Val Xaa Val Tyr Xaa Leu Asp Xaa
1 5 10

<210> 327
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 327
Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 328
<211> 19
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 328
Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala Pro
1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 329
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 329
Arg Ile Tyr Thr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 330
<211> 18
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 330
Arg Ile Lys Ser Lys Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala Pro Val
1 5 10 15

Lys Gly

<210> 331
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 331
His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 332
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 332
His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser Leu Lys Asn
1 5 10 15

<210> 333
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (16)..(16)
<223> Ser hoặc Asn

<400> 333
His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser Leu Lys Xaa
1 5 10 15

<210> 334
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 334
Gly Ile Ser Gly Ser Gly Val Ser Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 335
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 335
Gly Ile Ser Gly Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 336
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 336
Ala Ile Ser Gly Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 337
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 337
Ala Ile Ser Gly Ser Gly Val Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 338
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (1)..(1)
<223> Gly hoặc Ala

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (10)..(10)
<223> His, Tyr hoặc Asn

<400> 338
Xaa Ile Ser Gly Ser Gly Val Ser Thr Xaa Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 339
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 339
Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 340
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 340
Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Ile Lys Tyr Tyr Gly Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 341
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (8)..(8)
<223> Asp hoặc Ile

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (12)..(12)
<223> Ala hoặc Gly

<400> 341
Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Xaa Lys Tyr Tyr Xaa Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 342
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 342
Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 343
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 343
Arg Ile Tyr Thr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 344
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (1)..(1)
<223> Asn hoặc Arg

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (4)..(4)
<223> Tyr hoặc Thr

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (9)..(9)
<223> Tyr hoặc Asn

<400> 344
Xaa Ile Tyr Xaa Ser Gly Ser Thr Xaa Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 345
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 345
Asp Leu Ser Met His
1 5

<210> 346
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 346
Asp Ala Trp Met Ser
1 5

<210> 347
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 347
Thr Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 348
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 348
Ser Tyr Phe Trp Ser
1 5

<210> 349
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 349
Ser Gly Gly Tyr Asn Trp Ser
1 5

<210> 350
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 350
Asn Ala Arg Met Gly Val Ser
1 5

<210> 351
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 351
Asn Ala Arg Met Gly Val Asn
1 5

<210> 352
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (7)..(7)
<223> Ser hoặc Asn

<400> 352
Asn Ala Arg Met Gly Val Xaa
1 5

<210> 353
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 353
Ser Tyr Gly Ile His
1 5

<210> 354
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 354
Asn Tyr Gly Ile His

1 5

<210> 355
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (1)..(1)
<223> Ser hoặc Asn

<400> 355
Xaa Tyr Gly Ile His
1 5

<210> 356
<211> 822
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 356
Met Trp Ser Trp Lys Cys Leu Leu Phe Trp Ala Val Leu Val Thr Ala
1 5 10 15

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

Pro Trp Gly Ala Pro Val Glu Val Glu Ser Phe Leu Val His Pro Gly
35 40 45

Asp Leu Leu Gln Leu Arg Cys Arg Leu Arg Asp Asp Val Gln Ser Ile
50 55 60

Asn Trp Leu Arg Asp Gly Val Gln Leu Ala Glu Ser Asn Arg Thr Arg
65 70 75 80

Ile Thr Gly Glu Glu Val Glu Val Gln Asp Ser Val Pro Ala Asp Ser
85 90 95

Gly Leu Tyr Ala Cys Val Thr Ser Ser Pro Ser Gly Ser Asp Thr Thr
100 105 110

Tyr Phe Ser Val Asn Val Ser Asp Ala Leu Pro Ser Ser Glu Asp Asp
115 120 125

Asp Asp Asp Asp Asp Ser Ser Ser Glu Glu Lys Glu Thr Asp Asn Thr

```
    130                 135                 140

Lys Pro Asn Arg Met Pro Val Ala Pro Tyr Trp Thr Ser Pro Glu Lys
145                 150                 155                 160

Met Glu Lys Lys Leu His Ala Val Pro Ala Ala Lys Thr Val Lys Phe
                165                 170                 175

Lys Cys Pro Ser Ser Gly Thr Pro Asn Pro Thr Leu Arg Trp Leu Lys
            180                 185                 190

Asn Gly Lys Glu Phe Lys Pro Asp His Arg Ile Gly Gly Tyr Lys Val
        195                 200                 205

Arg Tyr Ala Thr Trp Ser Ile Ile Met Asp Ser Val Val Pro Ser Asp
    210                 215                 220

Lys Gly Asn Tyr Thr Cys Ile Val Glu Asn Glu Tyr Gly Ser Ile Asn
225                 230                 235                 240

His Thr Tyr Gln Leu Asp Val Val Glu Arg Ser Pro His Arg Pro Ile
                245                 250                 255

Leu Gln Ala Gly Leu Pro Ala Asn Lys Thr Val Ala Leu Gly Ser Asn
            260                 265                 270

Val Glu Phe Met Cys Lys Val Tyr Ser Asp Pro Gln Pro His Ile Gln
        275                 280                 285

Trp Leu Lys His Ile Glu Val Asn Gly Ser Lys Ile Gly Pro Asp Asn
    290                 295                 300

Leu Pro Tyr Val Gln Ile Leu Lys Thr Ala Gly Val Asn Thr Thr Asp
305                 310                 315                 320

Lys Glu Met Glu Val Leu His Leu Arg Asn Val Ser Phe Glu Asp Ala
                325                 330                 335

Gly Glu Tyr Thr Cys Leu Ala Gly Asn Ser Ile Gly Leu Ser His His
            340                 345                 350

Ser Ala Trp Leu Thr Val Leu Glu Ala Leu Glu Glu Arg Pro Ala Val
        355                 360                 365

Met Thr Ser Pro Leu Tyr Leu Glu Ile Ile Ile Tyr Cys Thr Gly Ala
    370                 375                 380
```

```
Phe Leu Ile Ser Cys Met Val Gly Ser Val Ile Val Tyr Lys Met Lys
385                 390                 395                 400

Ser Gly Thr Lys Lys Ser Asp Phe His Ser Gln Met Ala Val His Lys
                405                 410                 415

Leu Ala Lys Ser Ile Pro Leu Arg Arg Gln Val Thr Val Ser Ala Asp
            420                 425                 430

Ser Ser Ala Ser Met Asn Ser Gly Val Leu Leu Val Arg Pro Ser Arg
        435                 440                 445

Leu Ser Ser Ser Gly Thr Pro Met Leu Ala Gly Val Ser Glu Tyr Glu
    450                 455                 460

Leu Pro Glu Asp Pro Arg Trp Glu Leu Pro Arg Asp Arg Leu Val Leu
465                 470                 475                 480

Gly Lys Pro Leu Gly Glu Gly Cys Phe Gly Gln Val Val Leu Ala Glu
                485                 490                 495

Ala Ile Gly Leu Asp Lys Asp Lys Pro Asn Arg Val Thr Lys Val Ala
            500                 505                 510

Val Lys Met Leu Lys Ser Asp Ala Thr Glu Lys Asp Leu Ser Asp Leu
        515                 520                 525

Ile Ser Glu Met Glu Met Met Lys Met Ile Gly Lys His Lys Asn Ile
    530                 535                 540

Ile Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr Gln Asp Gly Pro Leu Tyr Val Ile
545                 550                 555                 560

Val Glu Tyr Ala Ser Lys Gly Asn Leu Arg Glu Tyr Leu Gln Ala Arg
                565                 570                 575

Arg Pro Pro Gly Leu Glu Tyr Cys Tyr Asn Pro Ser His Asn Pro Glu
            580                 585                 590

Glu Gln Leu Ser Ser Lys Asp Leu Val Ser Cys Ala Tyr Gln Val Ala
        595                 600                 605

Arg Gly Met Glu Tyr Leu Ala Ser Lys Lys Cys Ile His Arg Asp Leu
    610                 615                 620
```

```
Ala Ala Arg Asn Val Leu Val Thr Glu Asp Asn Val Met Lys Ile Ala
625                 630                 635                 640

Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile His His Ile Asp Tyr Tyr Lys Lys
                645                 650                 655

Thr Thr Asn Gly Arg Leu Pro Val Lys Trp Met Ala Pro Glu Ala Leu
            660                 665                 670

Phe Asp Arg Ile Tyr Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val
        675                 680                 685

Leu Leu Trp Glu Ile Phe Thr Leu Gly Gly Ser Pro Tyr Pro Gly Val
    690                 695                 700

Pro Val Glu Glu Leu Phe Lys Leu Leu Lys Glu Gly His Arg Met Asp
705                 710                 715                 720

Lys Pro Ser Asn Cys Thr Asn Glu Leu Tyr Met Met Met Arg Asp Cys
                725                 730                 735

Trp His Ala Val Pro Ser Gln Arg Pro Thr Phe Lys Gln Leu Val Glu
            740                 745                 750

Asp Leu Asp Arg Ile Val Ala Leu Thr Ser Asn Gln Glu Tyr Leu Asp
        755                 760                 765

Leu Ser Met Pro Leu Asp Gln Tyr Ser Pro Ser Phe Pro Asp Thr Arg
    770                 775                 780

Ser Ser Thr Cys Ser Ser Gly Glu Asp Ser Val Phe Ser His Glu Pro
785                 790                 795                 800

Leu Pro Glu Glu Pro Cys Leu Pro Arg His Pro Ala Gln Leu Ala Asn
                805                 810                 815

Gly Gly Leu Lys Arg Arg
            820
```

<210> 357
<211> 822
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 357

```
Met Trp Gly Trp Lys Cys Leu Leu Phe Trp Ala Val Leu Val Thr Ala
1               5                   10                  15
```

```
Thr Leu Cys Thr Ala Arg Pro Ala Pro Thr Leu Pro Glu Gln Ala Gln
            20                  25                  30

Pro Trp Gly Val Pro Val Glu Val Glu Ser Leu Leu Val His Pro Gly
        35                  40                  45

Asp Leu Leu Gln Leu Arg Cys Arg Leu Arg Asp Asp Val Gln Ser Ile
    50                  55                  60

Asn Trp Leu Arg Asp Gly Val Gln Leu Val Glu Ser Asn Arg Thr Arg
65                  70                  75                  80

Ile Thr Gly Glu Glu Val Glu Val Arg Asp Ser Ile Pro Ala Asp Ser
                85                  90                  95

Gly Leu Tyr Ala Cys Val Thr Ser Ser Pro Ser Gly Ser Asp Thr Thr
            100                 105                 110

Tyr Phe Ser Val Asn Val Ser Asp Ala Leu Pro Ser Ser Glu Asp Asp
        115                 120                 125

Asp Asp Asp Asp Asp Ser Ser Ser Glu Glu Lys Glu Thr Asp Asn Thr
    130                 135                 140

Lys Pro Asn Arg Arg Pro Val Ala Pro Tyr Trp Thr Ser Pro Glu Lys
145                 150                 155                 160

Met Glu Lys Lys Leu His Ala Val Pro Ala Ala Lys Thr Val Lys Phe
                165                 170                 175

Lys Cys Pro Ser Ser Gly Thr Pro Asn Pro Thr Leu Arg Trp Leu Lys
            180                 185                 190

Asn Gly Lys Glu Phe Lys Pro Asp His Arg Ile Gly Gly Tyr Lys Val
        195                 200                 205

Arg Tyr Ala Thr Trp Ser Ile Ile Met Asp Ser Val Val Pro Ser Asp
    210                 215                 220

Lys Gly Asn Tyr Thr Cys Ile Val Glu Asn Glu Tyr Gly Ser Ile Asn
225                 230                 235                 240

His Thr Tyr Gln Leu Asp Val Val Glu Arg Ser Pro His Arg Pro Ile
                245                 250                 255
```

```
Leu Gln Ala Gly Leu Pro Ala Asn Lys Thr Val Ala Leu Gly Ser Asn
            260                 265                 270

Val Glu Phe Met Cys Lys Val Tyr Ser Asp Pro Gln Pro His Ile Gln
        275                 280                 285

Trp Leu Lys His Ile Glu Val Asn Gly Ser Lys Ile Gly Pro Asp Asn
    290                 295                 300

Leu Pro Tyr Val Gln Ile Leu Lys Thr Ala Gly Val Asn Thr Thr Asp
305                 310                 315                 320

Lys Glu Met Glu Val Leu His Leu Arg Asn Val Ser Phe Glu Asp Ala
                325                 330                 335

Gly Glu Tyr Thr Cys Leu Ala Gly Asn Ser Ile Gly Leu Ser His His
            340                 345                 350

Ser Ala Trp Leu Thr Val Leu Glu Ala Leu Glu Glu Arg Pro Ala Val
        355                 360                 365

Met Thr Ser Pro Leu Tyr Leu Glu Ile Ile Ile Tyr Cys Thr Gly Ala
    370                 375                 380

Phe Leu Ile Ser Cys Met Leu Gly Ser Val Ile Ile Tyr Lys Met Lys
385                 390                 395                 400

Ser Gly Thr Lys Lys Ser Asp Phe His Ser Gln Met Ala Val His Lys
                405                 410                 415

Leu Ala Lys Ser Ile Pro Leu Arg Arg Gln Val Thr Val Ser Ala Asp
            420                 425                 430

Ser Ser Ala Ser Met Asn Ser Gly Val Leu Leu Val Arg Pro Ser Arg
        435                 440                 445

Leu Ser Ser Ser Gly Thr Pro Met Leu Ala Gly Val Ser Glu Tyr Glu
    450                 455                 460

Leu Pro Glu Asp Pro Arg Trp Glu Leu Pro Arg Asp Arg Leu Val Leu
465                 470                 475                 480

Gly Lys Pro Leu Gly Glu Gly Cys Phe Gly Gln Val Val Leu Ala Glu
                485                 490                 495
```

```
Ala Ile Gly Leu Asp Lys Asp Lys Pro Asn Arg Val Thr Lys Val Ala
            500                 505                 510

Val Lys Met Leu Lys Ser Asp Ala Thr Glu Lys Asp Leu Ser Asp Leu
        515                 520                 525

Ile Ser Glu Met Glu Met Met Lys Met Ile Gly Lys His Lys Asn Ile
    530                 535                 540

Ile Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr Gln Asp Gly Pro Leu Tyr Val Ile
545                 550                 555                 560

Val Glu Tyr Ala Ser Lys Gly Asn Leu Arg Glu Tyr Leu Gln Ala Arg
                565                 570                 575

Arg Pro Pro Gly Leu Glu Tyr Cys Tyr Asn Pro Ser His Asn Pro Glu
            580                 585                 590

Glu Gln Leu Ser Ser Lys Asp Leu Val Ser Cys Ala Tyr Gln Val Ala
        595                 600                 605

Arg Gly Met Glu Tyr Leu Ala Ser Lys Lys Cys Ile His Arg Asp Leu
    610                 615                 620

Ala Ala Arg Asn Val Leu Val Thr Glu Asp Asn Val Met Lys Ile Ala
625                 630                 635                 640

Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile His His Ile Asp Tyr Tyr Lys Lys
                645                 650                 655

Thr Thr Asn Gly Arg Leu Pro Val Lys Trp Met Ala Pro Glu Ala Leu
            660                 665                 670

Phe Asp Arg Ile Tyr Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val
        675                 680                 685

Leu Leu Trp Glu Ile Phe Thr Leu Gly Gly Ser Pro Tyr Pro Gly Val
    690                 695                 700

Pro Val Glu Glu Leu Phe Lys Leu Leu Lys Glu Gly His Arg Met Asp
705                 710                 715                 720

Lys Pro Ser Asn Cys Thr Asn Glu Leu Tyr Met Met Met Arg Asp Cys
                725                 730                 735

Trp His Ala Val Pro Ser Gln Arg Pro Thr Phe Lys Gln Leu Val Glu
```

740 745 750

Asp Leu Asp Arg Ile Val Ala Leu Thr Ser Asn Gln Glu Tyr Leu Asp
755 760 765

Leu Ser Ile Pro Leu Asp Gln Tyr Ser Pro Ser Phe Pro Asp Thr Arg
770 775 780

Ser Ser Thr Cys Ser Ser Gly Glu Asp Ser Val Phe Ser His Glu Pro
785 790 795 800

Leu Pro Glu Glu Pro Cys Leu Pro Arg His Pro Thr Gln Leu Ala Asn
805 810 815

Ser Gly Leu Lys Arg Arg
820

<210> 358
<211> 822
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: trình tự liên ứng tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (3)..(3)
<223> Ser hoặc Gly

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (36)..(36)
<223> Ala hoặc Val

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (43)..(43)
<223> Phe hoặc Leu

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (74)..(74)
<223> Ala hoặc Val

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (89)..(89)
<223> Gln hoặc Arg

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (149)..(149)

<223> Met hoặc Arg

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (812)..(812)
<223> Ala hoặc Thr

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (817)..(817)
<223> Gly hoặc Ser

<400> 358

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

```
Asn Gly Lys Glu Phe Lys Pro Asp His Arg Ile Gly Gly Tyr Lys Val
        195                 200                 205

Arg Tyr Ala Thr Trp Ser Ile Ile Met Asp Ser Val Val Pro Ser Asp
    210                 215                 220

Lys Gly Asn Tyr Thr Cys Ile Val Glu Asn Glu Tyr Gly Ser Ile Asn
225                 230                 235                 240

His Thr Tyr Gln Leu Asp Val Val Glu Arg Ser Pro His Arg Pro Ile
                245                 250                 255

Leu Gln Ala Gly Leu Pro Ala Asn Lys Thr Val Ala Leu Gly Ser Asn
            260                 265                 270

Val Glu Phe Met Cys Lys Val Tyr Ser Asp Pro Gln Pro His Ile Gln
        275                 280                 285

Trp Leu Lys His Ile Glu Val Asn Gly Ser Lys Ile Gly Pro Asp Asn
    290                 295                 300

Leu Pro Tyr Val Gln Ile Leu Lys Thr Ala Gly Val Asn Thr Thr Asp
305                 310                 315                 320

Lys Glu Met Glu Val Leu His Leu Arg Asn Val Ser Phe Glu Asp Ala
                325                 330                 335

Gly Glu Tyr Thr Cys Leu Ala Gly Asn Ser Ile Gly Leu Ser His His
            340                 345                 350

Ser Ala Trp Leu Thr Val Leu Glu Ala Leu Glu Glu Arg Pro Ala Val
        355                 360                 365

Met Thr Ser Pro Leu Tyr Leu Glu Ile Ile Ile Tyr Cys Thr Gly Ala
    370                 375                 380

Phe Leu Ile Ser Cys Met Leu Gly Ser Val Ile Ile Tyr Lys Met Lys
385                 390                 395                 400

Ser Gly Thr Lys Lys Ser Asp Phe His Ser Gln Met Ala Val His Lys
                405                 410                 415

Leu Ala Lys Ser Ile Pro Leu Arg Arg Gln Val Thr Val Ser Ala Asp
            420                 425                 430

Ser Ser Ala Ser Met Asn Ser Gly Val Leu Leu Val Arg Pro Ser Arg
```

435 440 445

Leu Ser Ser Ser Gly Thr Pro Met Leu Ala Gly Val Ser Glu Tyr Glu
450 455 460

Leu Pro Glu Asp Pro Arg Trp Glu Leu Pro Arg Asp Arg Leu Val Leu
465 470 475 480

Gly Lys Pro Leu Gly Glu Gly Cys Phe Gly Gln Val Val Leu Ala Glu
485 490 495

Ala Ile Gly Leu Asp Lys Asp Lys Pro Asn Arg Val Thr Lys Val Ala
500 505 510

Val Lys Met Leu Lys Ser Asp Ala Thr Glu Lys Asp Leu Ser Asp Leu
515 520 525

Ile Ser Glu Met Glu Met Met Lys Met Ile Gly Lys His Lys Asn Ile
530 535 540

Ile Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr Gln Asp Gly Pro Leu Tyr Val Ile
545 550 555 560

Val Glu Tyr Ala Ser Lys Gly Asn Leu Arg Glu Tyr Leu Gln Ala Arg
565 570 575

Arg Pro Pro Gly Leu Glu Tyr Cys Tyr Asn Pro Ser His Asn Pro Glu
580 585 590

Glu Gln Leu Ser Ser Lys Asp Leu Val Ser Cys Ala Tyr Gln Val Ala
595 600 605

Arg Gly Met Glu Tyr Leu Ala Ser Lys Lys Cys Ile His Arg Asp Leu
610 615 620

Ala Ala Arg Asn Val Leu Val Thr Glu Asp Asn Val Met Lys Ile Ala
625 630 635 640

Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile His His Ile Asp Tyr Tyr Lys Lys
645 650 655

Thr Thr Asn Gly Arg Leu Pro Val Lys Trp Met Ala Pro Glu Ala Leu
660 665 670

Phe Asp Arg Ile Tyr Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val
675 680 685

```
Leu Leu Trp Glu Ile Phe Thr Leu Gly Gly Ser Pro Tyr Pro Gly Val
    690                 695                 700

Pro Val Glu Glu Leu Phe Lys Leu Leu Lys Glu Gly His Arg Met Asp
705                 710                 715                 720

Lys Pro Ser Asn Cys Thr Asn Glu Leu Tyr Met Met Met Arg Asp Cys
                725                 730                 735

Trp His Ala Val Pro Ser Gln Arg Pro Thr Phe Lys Gln Leu Val Glu
            740                 745                 750

Asp Leu Asp Arg Ile Val Ala Leu Thr Ser Asn Gln Glu Tyr Leu Asp
        755                 760                 765

Leu Ser Ile Pro Leu Asp Gln Tyr Ser Pro Ser Phe Pro Asp Thr Arg
    770                 775                 780

Ser Ser Thr Cys Ser Ser Gly Glu Asp Ser Val Phe Ser His Glu Pro
785                 790                 795                 800

Leu Pro Glu Glu Pro Cys Leu Pro Arg His Pro Xaa Gln Leu Ala Asn
                805                 810                 815

Xaa Gly Leu Lys Arg Arg
            820
```

<210> 359
<211> 1044
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 359

```
Met Lys Pro Gly Cys Ala Ala Gly Ser Pro Gly Asn Glu Trp Ile Phe
1               5                   10                  15

Phe Ser Thr Asp Glu Ile Thr Thr Arg Tyr Arg Asn Thr Met Ser Asn
            20                  25                  30

Gly Gly Leu Gln Arg Ser Val Ile Leu Ser Ala Leu Ile Leu Leu Arg
        35                  40                  45

Ala Val Thr Gly Phe Ser Gly Asp Gly Arg Ala Ile Trp Ser Lys Asn
    50                  55                  60

Pro Asn Phe Thr Pro Val Asn Glu Ser Gln Leu Phe Leu Tyr Asp Thr
```

65 70 75 80

Phe Pro Lys Asn Phe Phe Trp Gly Ile Gly Thr Gly Ala Leu Gln Val
85 90 95

Glu Gly Ser Trp Lys Lys Asp Gly Lys Gly Pro Ser Ile Trp Asp His
100 105 110

Phe Ile His Thr His Leu Lys Asn Val Ser Ser Thr Asn Gly Ser Ser
115 120 125

Asp Ser Tyr Ile Phe Leu Glu Lys Asp Leu Ser Ala Leu Asp Phe Ile
130 135 140

Gly Val Ser Phe Tyr Gln Phe Ser Ile Ser Trp Pro Arg Leu Phe Pro
145 150 155 160

Asp Gly Ile Val Thr Val Ala Asn Ala Lys Gly Leu Gln Tyr Tyr Ser
165 170 175

Thr Leu Leu Asp Ala Leu Val Leu Arg Asn Ile Glu Pro Ile Val Thr
180 185 190

Leu Tyr His Trp Asp Leu Pro Leu Ala Leu Gln Glu Lys Tyr Gly Gly
195 200 205

Trp Lys Asn Asp Thr Ile Ile Asp Ile Phe Asn Asp Tyr Ala Thr Tyr
210 215 220

Cys Phe Gln Met Phe Gly Asp Arg Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile His
225 230 235 240

Asn Pro Tyr Leu Val Ala Trp His Gly Tyr Gly Thr Gly Met His Ala
245 250 255

Pro Gly Glu Lys Gly Asn Leu Ala Ala Val Tyr Thr Val Gly His Asn
260 265 270

Leu Ile Lys Ala His Ser Lys Val Trp His Asn Tyr Asn Thr His Phe
275 280 285

Arg Pro His Gln Lys Gly Trp Leu Ser Ile Thr Leu Gly Ser His Trp
290 295 300

Ile Glu Pro Asn Arg Ser Glu Asn Thr Met Asp Ile Phe Lys Cys Gln
305 310 315 320

```
Gln Ser Met Val Ser Val Leu Gly Trp Phe Ala Asn Pro Ile His Gly
                325                 330                 335

Asp Gly Asp Tyr Pro Glu Gly Met Arg Lys Lys Leu Phe Ser Val Leu
            340                 345                 350

Pro Ile Phe Ser Glu Ala Glu Lys His Glu Met Arg Gly Thr Ala Asp
        355                 360                 365

Phe Phe Ala Phe Ser Phe Gly Pro Asn Asn Phe Lys Pro Leu Asn Thr
    370                 375                 380

Met Ala Lys Met Gly Gln Asn Val Ser Leu Asn Leu Arg Glu Ala Leu
385                 390                 395                 400

Asn Trp Ile Lys Leu Glu Tyr Asn Asn Pro Arg Ile Leu Ile Ala Glu
                405                 410                 415

Asn Gly Trp Phe Thr Asp Ser Arg Val Lys Thr Glu Asp Thr Thr Ala
            420                 425                 430

Ile Tyr Met Met Lys Asn Phe Leu Ser Gln Val Leu Gln Ala Ile Arg
        435                 440                 445

Leu Asp Glu Ile Arg Val Phe Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Leu Asp
    450                 455                 460

Gly Phe Glu Trp Gln Asp Ala Tyr Thr Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr
465                 470                 475                 480

Val Asp Phe Asn Ser Lys Gln Lys Glu Arg Lys Pro Lys Ser Ser Ala
                485                 490                 495

His Tyr Tyr Lys Gln Ile Ile Arg Glu Asn Gly Phe Ser Leu Lys Glu
            500                 505                 510

Ser Thr Pro Asp Val Gln Gly Gln Phe Pro Cys Asp Phe Ser Trp Gly
        515                 520                 525

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

Phe Ser Asp Pro His Leu Tyr Val Trp Asn Ala Thr Gly Asn Arg Leu
545                 550                 555                 560
```

```
Leu His Arg Val Glu Gly Val Arg Leu Lys Thr Arg Pro Ala Gln Cys
                565                 570                 575

Thr Asp Phe Val Asn Ile Lys Lys Gln Leu Glu Met Leu Ala Arg Met
            580                 585                 590

Lys Val Thr His Tyr Arg Phe Ala Leu Asp Trp Ala Ser Val Leu Pro
        595                 600                 605

Thr Gly Asn Leu Ser Ala Val Asn Arg Gln Ala Leu Arg Tyr Tyr Arg
    610                 615                 620

Cys Val Val Ser Glu Gly Leu Lys Leu Gly Ile Ser Ala Met Val Thr
625                 630                 635                 640

Leu Tyr Tyr Pro Thr His Ala His Leu Gly Leu Pro Glu Pro Leu Leu
                645                 650                 655

His Ala Asp Gly Trp Leu Asn Pro Ser Thr Ala Glu Ala Phe Gln Ala
            660                 665                 670

Tyr Ala Gly Leu Cys Phe Gln Glu Leu Gly Asp Leu Val Lys Leu Trp
        675                 680                 685

Ile Thr Ile Asn Glu Pro Asn Arg Leu Ser Asp Ile Tyr Asn Arg Ser
    690                 695                 700

Gly Asn Asp Thr Tyr Gly Ala Ala His Asn Leu Leu Val Ala His Ala
705                 710                 715                 720

Leu Ala Trp Arg Leu Tyr Asp Arg Gln Phe Arg Pro Ser Gln Arg Gly
                725                 730                 735

Ala Val Ser Leu Ser Leu His Ala Asp Trp Ala Glu Pro Ala Asn Pro
            740                 745                 750

Tyr Ala Asp Ser His Trp Arg Ala Ala Glu Arg Phe Leu Gln Phe Glu
        755                 760                 765

Ile Ala Trp Phe Ala Glu Pro Leu Phe Lys Thr Gly Asp Tyr Pro Ala
    770                 775                 780

Ala Met Arg Glu Tyr Ile Ala Ser Lys His Arg Arg Gly Leu Ser Ser
785                 790                 795                 800
```

```
Ser Ala Leu Pro Arg Leu Thr Glu Ala Glu Arg Arg Leu Leu Lys Gly
                805                 810                 815

Thr Val Asp Phe Cys Ala Leu Asn His Phe Thr Thr Arg Phe Val Met
            820                 825                 830

His Glu Gln Leu Ala Gly Ser Arg Tyr Asp Ser Asp Arg Asp Ile Gln
        835                 840                 845

Phe Leu Gln Asp Ile Thr Arg Leu Ser Ser Pro Thr Arg Leu Ala Val
    850                 855                 860

Ile Pro Trp Gly Val Arg Lys Leu Leu Arg Trp Val Arg Arg Asn Tyr
865                 870                 875                 880

Gly Asp Met Asp Ile Tyr Ile Thr Ala Ser Gly Ile Asp Asp Gln Ala
                885                 890                 895

Leu Glu Asp Asp Arg Leu Arg Lys Tyr Tyr Leu Gly Lys Tyr Leu Gln
            900                 905                 910

Glu Val Leu Lys Ala Tyr Leu Ile Asp Lys Val Arg Ile Lys Gly Tyr
        915                 920                 925

Tyr Ala Phe Lys Leu Ala Glu Glu Lys Ser Lys Pro Arg Phe Gly Phe
    930                 935                 940

Phe Thr Ser Asp Phe Lys Ala Lys Ser Ser Ile Gln Phe Tyr Asn Lys
945                 950                 955                 960

Val Ile Ser Ser Arg Gly Phe Pro Phe Glu Asn Ser Ser Ser Arg Cys
                965                 970                 975

Ser Gln Thr Gln Glu Asn Thr Glu Cys Thr Val Cys Leu Phe Leu Val
            980                 985                 990

Gln Lys Lys Pro Leu Ile Phe Leu  Gly Cys Cys Phe Phe  Ser Thr Leu
        995                 1000                1005

Val Leu  Leu Leu Ser Ile Ala  Ile Phe Gln Arg Gln  Lys Arg Arg
    1010                1015                1020

Lys Phe  Trp Lys Ala Lys Asn  Leu Gln His Ile Pro  Leu Lys Lys
    1025                1030                1035

Gly Lys  Arg Val Val Ser
```

1040

<210> 360
<211> 1043
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 360

```
Met Lys Thr Gly Cys Ala Ala Gly Ser Pro Gly Asn Glu Trp Ile Phe
1               5                  10                  15

Phe Ser Ser Asp Glu Arg Asn Thr Arg Ser Arg Lys Thr Met Ser Asn
            20                  25                  30

Arg Ala Leu Gln Arg Ser Ala Val Leu Ser Ala Phe Val Leu Leu Arg
        35                  40                  45

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

Gln Tyr Val Ser Pro Val Asn Pro Ser Gln Leu Phe Leu Tyr Asp Thr
65                  70                  75                  80

Phe Pro Lys Asn Phe Ser Trp Gly Val Gly Thr Gly Ala Phe Gln Val
                85                  90                  95

Glu Gly Ser Trp Lys Thr Asp Gly Arg Gly Pro Ser Ile Trp Asp Arg
            100                 105                 110

Tyr Val Tyr Ser His Leu Arg Gly Val Asn Gly Thr Asp Arg Ser Thr
        115                 120                 125

Asp Ser Tyr Ile Phe Leu Glu Lys Asp Leu Leu Ala Leu Asp Phe Leu
    130                 135                 140

Gly Val Ser Phe Tyr Gln Phe Ser Ile Ser Trp Pro Arg Leu Phe Pro
145                 150                 155                 160

Asn Gly Thr Val Ala Ala Val Asn Ala Gln Gly Leu Arg Tyr Tyr Arg
                165                 170                 175

Ala Leu Leu Asp Ser Leu Val Leu Arg Asn Ile Glu Pro Ile Val Thr
            180                 185                 190

Leu Tyr His Trp Asp Leu Pro Leu Thr Leu Gln Glu Glu Tyr Gly Gly
        195                 200                 205
```

```
Trp Lys Asn Ala Thr Met Ile Asp Leu Phe Asn Asp Tyr Ala Thr Tyr
    210                 215                 220

Cys Phe Gln Thr Phe Gly Asp Arg Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile His
225                 230                 235                 240

Asn Pro Tyr Leu Val Ala Trp His Gly Phe Gly Thr Gly Met His Ala
                245                 250                 255

Pro Gly Glu Lys Gly Asn Leu Thr Ala Val Tyr Thr Val Gly His Asn
            260                 265                 270

Leu Ile Lys Ala His Ser Lys Val Trp His Asn Tyr Asp Lys Asn Phe
        275                 280                 285

Arg Pro His Gln Lys Gly Trp Leu Ser Ile Thr Leu Gly Ser His Trp
    290                 295                 300

Ile Glu Pro Asn Arg Thr Asp Asn Met Glu Asp Val Ile Asn Cys Gln
305                 310                 315                 320

His Ser Met Ser Ser Val Leu Gly Trp Phe Ala Asn Pro Ile His Gly
                325                 330                 335

Asp Gly Asp Tyr Pro Glu Phe Met Lys Thr Gly Ala Met Ile Pro Glu
            340                 345                 350

Phe Ser Glu Ala Glu Lys Glu Glu Val Arg Gly Thr Ala Asp Phe Phe
        355                 360                 365

Ala Phe Ser Phe Gly Pro Asn Asn Phe Arg Pro Ser Asn Thr Val Val
    370                 375                 380

Lys Met Gly Gln Asn Val Ser Leu Asn Leu Arg Gln Val Leu Asn Trp
385                 390                 395                 400

Ile Lys Leu Glu Tyr Asp Asp Pro Gln Ile Leu Ile Ser Glu Asn Gly
                405                 410                 415

Trp Phe Thr Asp Ser Tyr Ile Lys Thr Glu Asp Thr Thr Ala Ile Tyr
            420                 425                 430

Met Met Lys Asn Phe Leu Asn Gln Val Leu Gln Ala Ile Lys Phe Asp
        435                 440                 445

Glu Ile Arg Val Phe Gly Tyr Thr Ala Trp Thr Leu Leu Asp Gly Phe
```

```
     450                 455                 460

Glu Trp Gln Asp Ala Tyr Thr Thr Arg Arg Gly Leu Phe Tyr Val Asp
465                 470                 475                 480

Phe Asn Ser Glu Gln Lys Glu Arg Lys Pro Lys Ser Ser Ala His Tyr
                485                 490                 495

Tyr Lys Gln Ile Ile Gln Asp Asn Gly Phe Pro Leu Lys Glu Ser Thr
            500                 505                 510

Pro Asp Met Lys Gly Arg Phe Pro Cys Asp Phe Ser Trp Gly Val Thr
        515                 520                 525

Glu Ser Val Leu Lys Pro Glu Phe Thr Val Ser Ser Pro Gln Phe Thr
    530                 535                 540

Asp Pro His Leu Tyr Val Trp Asn Val Thr Gly Asn Arg Leu Leu Tyr
545                 550                 555                 560

Arg Val Glu Gly Val Arg Leu Lys Thr Arg Pro Ser Gln Cys Thr Asp
                565                 570                 575

Tyr Val Ser Ile Lys Lys Arg Val Glu Met Leu Ala Lys Met Lys Val
            580                 585                 590

Thr His Tyr Gln Phe Ala Leu Asp Trp Thr Ser Ile Leu Pro Thr Gly
        595                 600                 605

Asn Leu Ser Lys Val Asn Arg Gln Val Leu Arg Tyr Tyr Arg Cys Val
    610                 615                 620

Val Ser Glu Gly Leu Lys Leu Gly Val Phe Pro Met Val Thr Leu Tyr
625                 630                 635                 640

His Pro Thr His Ser His Leu Gly Leu Pro Leu Pro Leu Leu Ser Ser
                645                 650                 655

Gly Gly Trp Leu Asn Met Asn Thr Ala Lys Ala Phe Gln Asp Tyr Ala
            660                 665                 670

Glu Leu Cys Phe Arg Glu Leu Gly Asp Leu Val Lys Leu Trp Ile Thr
        675                 680                 685

Ile Asn Glu Pro Asn Arg Leu Ser Asp Met Tyr Asn Arg Thr Ser Asn
    690                 695                 700
```

```
Asp Thr Tyr Arg Ala Ala His Asn Leu Met Ile Ala His Ala Gln Val
705                 710                 715                 720

Trp His Leu Tyr Asp Arg Gln Tyr Arg Pro Val Gln His Gly Ala Val
                725                 730                 735

Ser Leu Ser Leu His Cys Asp Trp Ala Glu Pro Ala Asn Pro Phe Val
            740                 745                 750

Asp Ser His Trp Lys Ala Ala Glu Arg Phe Leu Gln Phe Glu Ile Ala
        755                 760                 765

Trp Phe Ala Asp Pro Leu Phe Lys Thr Gly Asp Tyr Pro Ser Val Met
    770                 775                 780

Lys Glu Tyr Ile Ala Ser Lys Asn Gln Arg Gly Leu Ser Ser Ser Val
785                 790                 795                 800

Leu Pro Arg Phe Thr Ala Lys Glu Ser Arg Leu Val Lys Gly Thr Val
                805                 810                 815

Asp Phe Tyr Ala Leu Asn His Phe Thr Thr Arg Phe Val Ile His Lys
            820                 825                 830

Gln Leu Asn Thr Asn Arg Ser Val Ala Asp Arg Asp Val Gln Phe Leu
        835                 840                 845

Gln Asp Ile Thr Arg Leu Ser Ser Pro Ser Arg Leu Ala Val Thr Pro
    850                 855                 860

Trp Gly Val Arg Lys Leu Leu Ala Trp Ile Arg Arg Asn Tyr Arg Asp
865                 870                 875                 880

Arg Asp Ile Tyr Ile Thr Ala Asn Gly Ile Asp Asp Leu Ala Leu Glu
                885                 890                 895

Asp Asp Gln Ile Arg Lys Tyr Tyr Leu Glu Lys Tyr Val Gln Glu Ala
            900                 905                 910

Leu Lys Ala Tyr Leu Ile Asp Lys Val Lys Ile Lys Gly Tyr Tyr Ala
        915                 920                 925

Phe Lys Leu Thr Glu Glu Lys Ser Lys Pro Arg Phe Gly Phe Phe Thr
    930                 935                 940
```

```
Ser Asp Phe Arg Ala Lys Ser Ser Val Gln Phe Tyr Ser Lys Leu Ile
945                 950                 955                 960

Ser Ser Ser Gly Leu Pro Ala Glu Asn Arg Ser Pro Ala Cys Gly Gln
                965                 970                 975

Pro Ala Glu Asp Thr Asp Cys Thr Ile Cys Ser Phe Leu Val Glu Lys
            980                 985                 990

Lys Pro Leu Ile Phe Phe Gly Cys  Cys Phe Ile Ser Thr  Leu Ala Val
        995                 1000                1005

Leu Leu  Ser Ile Thr Val Phe  His His Gln Lys Arg  Arg Lys Phe
    1010                1015                1020

Gln Lys  Ala Arg Asn Leu Gln  Asn Ile Pro Leu Lys  Lys Gly His
    1025                1030                1035

Ser Arg  Val Phe Ser
    1040
```

<210> 361
<211> 1045
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: trình tự liên ứng tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (3)..(3)
<223> Pro hoặc Thr

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (22)..(22)
<223> Ile hoặc Arg

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (23)..(23)
<223> Thr hoặc Asn

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (26)..(26)
<223> Tyr hoặc Ser

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)

<222> (28)..(28)
<223> Asn hoặc Lys

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (33)..(33)
<223> Gly hoặc Arg

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (39)..(39)
<223> Val hoặc Ala

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (44)..(44)
<223> Leu hoặc Phe

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (62)..(62)
<223> Ser hoặc Asp

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (64)..(64)
<223> Asn hoặc Lys

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (65)..(65)
<223> Pro hoặc Gln

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (66)..(66)
<223> Asn hoặc Tyr

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (67)..(67)
<223> Phe hoặc Val

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (72)..(72)
<223> Glu hoặc Pro

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (86)..(86)
<223> Phe hoặc Ser

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (94)..(94)
<223> Leu hoặc Phe

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (102)..(102)

<223> Lys hoặc Thr

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (112)..(112)
<223> His hoặc Arg

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (120)..(120)
<223> Asn hoặc Gly

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (122)..(122)
<223> Ser hoặc Asn

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (123)..(123)
<223> Ser hoặc Gly

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (125)..(125)
<223> Asn hoặc Asp

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (126)..(126)
<223> Gly hoặc Arg

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (139)..(139)
<223> Ser hoặc Leu

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (161)..(161)
<223> Asp hoặc Asn

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (163)..(163)
<223> Ile hoặc Thr

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (165)..(165)
<223> Thr hoặc Ala

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (166)..(167)
<223> Val hoặc Ala

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (170)..(170)
<223> Lys hoặc Gln

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (173)..(173)
<223> Gln hoặc Arg

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (176)..(176)
<223> Ser hoặc Arg

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (177)..(177)
<223> Thr hoặc Ala

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (201)..(201)
<223> Ala hoặc Thr

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (205)..(205)
<223> Lys hoặc Glu

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (212)..(212)
<223> Asp hoặc Ala

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (228)..(228)
<223> Met hoặc Thr

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (264)..(264)
<223> Ala hoặc Thr

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (285)..(285)
<223> Asn hoặc Asp

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (286)..(286)
<223> Thr hoặc Lys

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (287)..(287)
<223> His hoặc Asn

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (313)..(313)
<223> Thr hoặc Met

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (314)..(314)
<223> Met hoặc Glu

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (317)..(317)
<223> Phe hoặc Ile

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (318)..(318)
<223> Lys hoặc Asn

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (321)..(321)
<223> Gln hoặc His

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (324)..(324)
<223> Val hoặc Ser

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (343)..(343)
<223> Gly hoặc Phe

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (346)..(346)
<223> Lys hoặc Thr

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (347)..(347)
<223> Lys hoặc Gly

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (348)..(348)
<223> Leu hoặc không có mặt

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (349)..(349)
<223> Phe hoặc không có mặt

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (354)..(354)
<223> Ile hoặc glu

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (361)..(361)
<223> His hoặc Glu

<220>

<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (382)..(382)
<223> Leu hoặc Ser

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (386)..(386)
<223> Ala hoặc Val

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (398)..(398)
<223> Glu hoặc Gln

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (399)..(399)
<223> Ala hoặc Val

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (408)..(409)
<223> Asn hoặc Asp

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (411)..(411)
<223> Arg hoặc Gln

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (424)..(424)
<223> Arg hoặc Tyr

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (441)..(441)
<223> Ser hoặc Asn

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (449)..(449)
<223> Leu hoặc Phe

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (474)..(474)
<223> Ile hoặc Thr

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (486)..(486)
<223> Lys hoặc Glu

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (504)..(504)
<223> Arg hoặc Gln

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)

<222> (509)..(509)
<223> Ser hoặc Pro

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (518)..(518)
<223> Gln hoặc Lys

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (520)..(520)
<223> Gln hoặc Arg

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (538)..(538)
<223> Ser hoặc Phe

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (539)..(539)
<223> Val hoặc Thr

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (540)..(540)
<223> Ala hoặc Val

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (555)..(555)
<223> Ala hoặc Val

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (581)..(581)
<223> Asn hoặc Ser

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (585)..(585)
<223> Gln hoặc Arg

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (598)..(598)
<223> Arg hoặc Gln

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (604)..(604)
<223> Ala hoặc Thr

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (614)..(614)
<223> Ala hoặc Lys

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (619)..(619)

<223> Ala hoặc Val

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (636)..(636)
<223> Ser hoặc Phe

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (637)..(637)
<223> Ala hoặc Pro

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (653)..(653)
<223> Glu hoặc Leu

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (657)..(657)
<223> His hoặc Ser

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (659)..(659)
<223> Asp hoặc Gly

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (664)..(664)
<223> Pro hoặc Met

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (665)..(665)
<223> Ser hoặc Asn

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (668)..(668)
<223> Glu hoặc Lys

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (672)..(672)
<223> Ala hoặc Asp

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (675)..(675)
<223> Gly hoặc Glu

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (679)..(679)
<223> Gln hoặc Arg

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (705)..(705)
<223> Gly hoặc Ser

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (710)..(710)
<223> Gly hoặc Arg

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (721)..(721)
<223> Leu hoặc Gln

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (722)..(722)
<223> Ala hoặc Val

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (724)..(724)
<223> Arg hoặc His

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (733)..(733)
<223> Ser hoặc Val

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (735)..(735)
<223> Arg hoặc His

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (744)..(744)
<223> Ala hoặc Cys

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (754)..(754)
<223> Ala hoặc Val

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (785)..(785)
<223> Ala hoặc Val

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (794)..(794)
<223> His hoặc Asn

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (795)..(795)
<223> Arg hoặc Gln

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (802)..(802)
<223> Ala hoặc Val

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (806)..(806)
<223> Leu hoặc Phe

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (808)..(808)
<223> Glu hoặc Ala

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (809)..(809)
<223> Ala hoặc Lys

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (811)..(811)
<223> Arg hoặc Ser

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (821)..(821)
<223> Cys hoặc Tyr

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (834)..(834)
<223> Glu hoặc Lys

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (837)..(837)
<223> Ala hoặc Asn

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (838)..(838)
<223> Gly hoặc Thr

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (839)..(839)
<223> Ser hoặc Asn

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (841)..(841)
<223> Tyr hoặc Ser

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (842)..(842)
<223> Asp hoặc Val

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (865)..(865)
<223> Ile hoặc Thr

<220>

<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (874)..(874)
<223> Arg hoặc Ala

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (881)..(881)
<223> Gly hoặc Arg

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (883)..(883)
<223> Met hoặc Arg

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (890)..(890)
<223> Ser hoặc Asn

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (895)..(895)
<223> Gln hoặc Leu

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (901)..(901)
<223> Arg hoặc Gln

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (908)..(908)
<223> Gly hoặc Glu

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (914)..(914)
<223> Val hoặc Ala

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (934)..(934)
<223> Ala hoặc Thr

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (959)..(959)
<223> Asn hoặc Ser

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (965)..(965)
<223> Arg hoặc Ser

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (967)..(967)
<223> Phe hoặc Leu

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)

<222> (969)..(969)
<223> Phe hoặc Ala

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (972)..(972)
<223> Ser hoặc Arg

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (974)..(974)
<223> Ser hoặc Pro

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (975)..(975)
<223> Arg hoặc Ala

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (977)..(977)
<223> Ser hoặc Gly

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (979)..(979)
<223> Thr hoặc Pro

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (980)..(980)
<223> Gln hoặc Ala

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (982)..(982)
<223> Asn hoặc Asp

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (989)..(989)
<223> Leu hoặc Ser

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (993)..(993)
<223> Gln hoặc Glu

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (1000)..(1000)
<223> Leu hoặc Phe

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (1005)..(1005)
<223> Phe hoặc Ile

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (1009)..(1009)

<223> Val hoặc Ala

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (1015)..(1015)
<223> Ala hoặc Thr

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (1018)..(1018)
<223> Gln hoặc His

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (1019)..(1019)
<223> Arg hoặc His

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (1026)..(1026)
<223> Trp hoặc Gln

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (1033)..(1033)
<223> His hoặc Asn

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (1040)..(1040)
<223> Lys hoặc His

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (1041)..(1041)
<223> Arg hoặc Ser

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (1042)..(1042)
<223> Val hoặc Arg

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (1044)..(1044)
<223> Ser hoặc Phe

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (1045)..(1045)
<223> Ser hoặc không có mặt

<400> 361
Met Lys Xaa Gly Cys Ala Ala Gly Ser Pro Gly Asn Glu Trp Ile Phe
1 5 10 15

Phe Ser Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Arg Xaa Arg Xaa Thr Met Ser Asn
20 25 30

Xaa Ala Leu Gln Arg Ser Xaa Ile Leu Ser Ala Xaa Ile Leu Leu Arg
35 40 45

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

Xaa Xaa Xaa Ser Pro Val Asn Xaa Ser Gln Leu Phe Leu Tyr Asp Thr
65 70 75 80

Phe Pro Lys Asn Phe Xaa Trp Gly Ile Gly Thr Gly Ala Xaa Gln Val
85 90 95

Glu Gly Ser Trp Lys Xaa Asp Gly Lys Gly Pro Ser Ile Trp Asp Xaa
100 105 110

Phe Ile His Ser His Leu Lys Xaa Val Xaa Xaa Thr Xaa Xaa Ser Ser
115 120 125

Asp Ser Tyr Ile Phe Leu Glu Lys Asp Leu Xaa Ala Leu Asp Phe Ile
130 135 140

Gly Val Ser Phe Tyr Gln Phe Ser Ile Ser Trp Pro Arg Leu Phe Pro
145 150 155 160

Xaa Gly Xaa Val Xaa Xaa Xaa Asn Ala Xaa Gly Leu Xaa Tyr Tyr Xaa
165 170 175

Xaa Leu Leu Asp Ala Leu Val Leu Arg Asn Ile Glu Pro Ile Val Thr
180 185 190

Leu Tyr His Trp Asp Leu Pro Leu Xaa Leu Gln Glu Xaa Tyr Gly Gly
195 200 205

Trp Lys Asn Xaa Thr Ile Ile Asp Ile Phe Asn Asp Tyr Ala Thr Tyr
210 215 220

Cys Phe Gln Xaa Phe Gly Asp Arg Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile His
225 230 235 240

Asn Pro Tyr Leu Val Ala Trp His Gly Phe Gly Thr Gly Met His Ala
245 250 255

Pro Gly Glu Lys Gly Asn Leu Xaa Ala Val Tyr Thr Val Gly His Asn
260 265 270

Leu Ile Lys Ala His Ser Lys Val Trp His Asn Tyr Xaa Xaa Xaa Phe

275 280 285

Arg Pro His Gln Lys Gly Trp Leu Ser Ile Thr Leu Gly Ser His Trp
290 295 300

Ile Glu Pro Asn Arg Ser Asp Asn Xaa Xaa Asp Ile Xaa Xaa Cys Gln
305 310 315 320

Xaa Ser Met Xaa Ser Val Leu Gly Trp Phe Ala Asn Pro Ile His Gly
325 330 335

Asp Gly Asp Tyr Pro Glu Xaa Met Lys Xaa Xaa Xaa Xaa Ala Met Ile
340 345 350

Pro Xaa Phe Ser Glu Ala Glu Lys Xaa Glu Met Arg Gly Thr Ala Asp
355 360 365

Phe Phe Ala Phe Ser Phe Gly Pro Asn Asn Phe Lys Pro Xaa Asn Thr
370 375 380

Met Xaa Lys Met Gly Gln Asn Val Ser Leu Asn Leu Arg Xaa Xaa Leu
385 390 395 400

Asn Trp Ile Lys Leu Glu Tyr Xaa Xaa Pro Xaa Ile Leu Ile Ala Glu
405 410 415

Asn Gly Trp Phe Thr Asp Ser Xaa Ile Lys Thr Glu Asp Thr Thr Ala
420 425 430

Ile Tyr Met Met Lys Asn Phe Leu Xaa Gln Val Leu Gln Ala Ile Lys
435 440 445

Xaa Asp Glu Ile Arg Val Phe Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Leu Asp
450 455 460

Gly Phe Glu Trp Gln Asp Ala Tyr Thr Xaa Arg Arg Gly Leu Phe Tyr
465 470 475 480

Val Asp Phe Asn Ser Xaa Gln Lys Glu Arg Lys Pro Lys Ser Ser Ala
485 490 495

His Tyr Tyr Lys Gln Ile Ile Xaa Asp Asn Gly Phe Xaa Leu Lys Glu
500 505 510

Ser Thr Pro Asp Met Xaa Gly Xaa Phe Pro Cys Asp Phe Ser Trp Gly
515 520 525

Val Thr Glu Ser Val Leu Lys Pro Glu Xaa Xaa Xaa Ser Ser Pro Gln
530 535 540

Phe Ser Asp Pro His Leu Tyr Val Trp Asn Xaa Thr Gly Asn Arg Leu
545 550 555 560

Leu His Arg Val Glu Gly Val Arg Leu Lys Thr Arg Pro Ala Gln Cys
565 570 575

Thr Asp Phe Val Xaa Ile Lys Lys Xaa Leu Glu Met Leu Ala Lys Met
580 585 590

Lys Val Thr His Tyr Xaa Phe Ala Leu Asp Trp Xaa Ser Ile Leu Pro
595 600 605

Thr Gly Asn Leu Ser Xaa Val Asn Arg Gln Xaa Leu Arg Tyr Tyr Arg
610 615 620

Cys Val Val Ser Glu Gly Leu Lys Leu Gly Ile Xaa Xaa Met Val Thr
625 630 635 640

Leu Tyr His Pro Thr His Ala His Leu Gly Leu Pro Xaa Pro Leu Leu
645 650 655

Xaa Ala Xaa Gly Trp Leu Asn Xaa Xaa Thr Ala Xaa Ala Phe Gln Xaa
660 665 670

Tyr Ala Xaa Leu Cys Phe Xaa Glu Leu Gly Asp Leu Val Lys Leu Trp
675 680 685

Ile Thr Ile Asn Glu Pro Asn Arg Leu Ser Asp Ile Tyr Asn Arg Ser
690 695 700

Xaa Asn Asp Thr Tyr Xaa Ala Ala His Asn Leu Leu Ile Ala His Ala
705 710 715 720

Xaa Xaa Trp Xaa Leu Tyr Asp Arg Gln Phe Arg Pro Xaa Gln Xaa Gly
725 730 735

Ala Val Ser Leu Ser Leu His Xaa Asp Trp Ala Glu Pro Ala Asn Pro
740 745 750

Phe Xaa Asp Ser His Trp Lys Ala Ala Glu Arg Phe Leu Gln Phe Glu
755 760 765

Ile Ala Trp Phe Ala Asp Pro Leu Phe Lys Thr Gly Asp Tyr Pro Ala
770 775 780

Xaa Met Lys Glu Tyr Ile Ala Ser Lys Xaa Xaa Arg Gly Leu Ser Ser
785 790 795 800

Ser Xaa Leu Pro Arg Xaa Thr Xaa Xaa Glu Xaa Arg Leu Leu Lys Gly
805 810 815

Thr Val Asp Phe Xaa Ala Leu Asn His Phe Thr Thr Arg Phe Val Ile
820 825 830

His Xaa Gln Leu Xaa Xaa Xaa Arg Xaa Xaa Ala Asp Arg Asp Ile Gln
835 840 845

Phe Leu Gln Asp Ile Thr Arg Leu Ser Ser Pro Ser Arg Leu Ala Val
850 855 860

Xaa Pro Trp Gly Val Arg Lys Leu Leu Xaa Trp Ile Arg Arg Asn Tyr
865 870 875 880

Xaa Asp Xaa Asp Ile Tyr Ile Thr Ala Xaa Gly Ile Asp Asp Xaa Ala
885 890 895

Leu Glu Asp Asp Xaa Ile Arg Lys Tyr Tyr Leu Xaa Lys Tyr Leu Gln
900 905 910

Glu Xaa Leu Lys Ala Tyr Leu Ile Asp Lys Val Lys Ile Lys Gly Tyr
915 920 925

Tyr Ala Phe Lys Leu Xaa Glu Glu Lys Ser Lys Pro Arg Phe Gly Phe
930 935 940

Phe Thr Ser Asp Phe Lys Ala Lys Ser Ser Ile Gln Phe Tyr Xaa Lys
945 950 955 960

Leu Ile Ser Ser Xaa Gly Xaa Pro Xaa Glu Asn Xaa Ser Xaa Xaa Cys
965 970 975

Xaa Gln Xaa Xaa Glu Xaa Thr Asp Cys Thr Ile Cys Xaa Phe Leu Val
980 985 990

Xaa Lys Lys Pro Leu Ile Phe Xaa Gly Cys Cys Phe Xaa Ser Thr Leu
995 1000 1005

Xaa Leu Leu Leu Ser Ile Xaa Ile Phe Xaa Xaa Gln Lys Arg Arg
1010 1015 1020

Lys Phe Xaa Lys Ala Lys Asn Leu Gln Xaa Ile Pro Leu Lys Lys
1025 1030 1035

Gly Xaa Xaa Xaa Val Xaa Xaa
1040 1045

<210> 362
<211> 585
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 362
Asp Pro Ser Pro Thr Leu Pro Glu Gln Ala Gln Pro Trp Gly Ala Pro
1 5 10 15

Val Glu Val Glu Ser Phe Leu Val His Pro Gly Asp Leu Leu Gln Leu
20 25 30

Arg Cys Arg Leu Arg Asp Asp Val Gln Ser Ile Asn Trp Leu Arg Asp
35 40 45

Gly Val Gln Leu Ala Glu Ser Asn Arg Thr Arg Ile Thr Gly Glu Glu
50 55 60

Val Glu Val Gln Asp Ser Val Pro Ala Asp Ser Gly Leu Tyr Ala Cys
65 70 75 80

Val Thr Ser Ser Pro Ser Gly Ser Asp Thr Thr Tyr Phe Ser Val Asn
85 90 95

Val Ser Asp Ala Leu Pro Ser Ser Glu Asp Asp Asp Asp Asp Asp Asp
100 105 110

Ser Ser Ser Glu Glu Lys Glu Thr Asp Asn Thr Lys Pro Asn Arg Met
115 120 125

Pro Val Ala Pro Tyr Trp Thr Ser Pro Glu Lys Met Glu Lys Lys Leu
130 135 140

His Ala Val Pro Ala Ala Lys Thr Val Lys Phe Lys Cys Pro Ser Ser
145 150 155 160

```
Gly Thr Pro Asn Pro Thr Leu Arg Trp Leu Lys Asn Gly Lys Glu Phe
                165                 170                 175

Lys Pro Asp His Arg Ile Gly Gly Tyr Lys Val Arg Tyr Ala Thr Trp
            180                 185                 190

Ser Ile Ile Met Asp Ser Val Val Pro Ser Asp Lys Gly Asn Tyr Thr
        195                 200                 205

Cys Ile Val Glu Asn Glu Tyr Gly Ser Ile Asn His Thr Tyr Gln Leu
    210                 215                 220

Asp Val Val Glu Arg Ser Pro His Arg Pro Ile Leu Gln Ala Gly Leu
225                 230                 235                 240

Pro Ala Asn Lys Thr Val Ala Leu Gly Ser Asn Val Glu Phe Met Cys
                245                 250                 255

Lys Val Tyr Ser Asp Pro Gln Pro His Ile Gln Trp Leu Lys His Ile
            260                 265                 270

Glu Val Asn Gly Ser Lys Ile Gly Pro Asp Asn Leu Pro Tyr Val Gln
        275                 280                 285

Ile Leu Lys Thr Ala Gly Val Asn Thr Thr Asp Lys Glu Met Glu Val
    290                 295                 300

Leu His Leu Arg Asn Val Ser Phe Glu Asp Ala Gly Glu Tyr Thr Cys
305                 310                 315                 320

Leu Ala Gly Asn Ser Ile Gly Leu Ser His His Ser Ala Trp Leu Thr
                325                 330                 335

Val Leu Glu Ala Leu Glu Glu Arg Pro Ala Val Met Thr Ser Pro Leu
            340                 345                 350

Tyr Gly Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
        355                 360                 365

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
    370                 375                 380

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
385                 390                 395                 400

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
```

405 410 415

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
420 425 430

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
435 440 445

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
450 455 460

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
465 470 475 480

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
485 490 495

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
500 505 510

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
515 520 525

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
530 535 540

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
545 550 555 560

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
565 570 575

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
580 585

<210> 363
<211> 1176
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 363
Phe Ser Gly Asp Gly Arg Ala Ile Trp Ser Lys Asn Pro Asn Phe Thr
1 5 10 15

Pro Val Asn Glu Ser Gln Leu Phe Leu Tyr Asp Thr Phe Pro Lys Asn

20 25 30

Phe Phe Trp Gly Ile Gly Thr Gly Ala Leu Gln Val Glu Gly Ser Trp
35 40 45

Lys Lys Asp Gly Lys Gly Pro Ser Ile Trp Asp His Phe Ile His Thr
50 55 60

His Leu Lys Asn Val Ser Ser Thr Asn Gly Ser Ser Asp Ser Tyr Ile
65 70 75 80

Phe Leu Glu Lys Asp Leu Ser Ala Leu Asp Phe Ile Gly Val Ser Phe
85 90 95

Tyr Gln Phe Ser Ile Ser Trp Pro Arg Leu Phe Pro Asp Gly Ile Val
100 105 110

Thr Val Ala Asn Ala Lys Gly Leu Gln Tyr Tyr Ser Thr Leu Leu Asp
115 120 125

Ala Leu Val Leu Arg Asn Ile Glu Pro Ile Val Thr Leu Tyr His Trp
130 135 140

Asp Leu Pro Leu Ala Leu Gln Glu Lys Tyr Gly Gly Trp Lys Asn Asp
145 150 155 160

Thr Ile Ile Asp Ile Phe Asn Asp Tyr Ala Thr Tyr Cys Phe Gln Met
165 170 175

Phe Gly Asp Arg Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile His Asn Pro Tyr Leu
180 185 190

Val Ala Trp His Gly Tyr Gly Thr Gly Met His Ala Pro Gly Glu Lys
195 200 205

Gly Asn Leu Ala Ala Val Tyr Thr Val Gly His Asn Leu Ile Lys Ala
210 215 220

His Ser Lys Val Trp His Asn Tyr Asn Thr His Phe Arg Pro His Gln
225 230 235 240

Lys Gly Trp Leu Ser Ile Thr Leu Gly Ser His Trp Ile Glu Pro Asn
245 250 255

Arg Ser Glu Asn Thr Met Asp Ile Phe Lys Cys Gln Gln Ser Met Val
260 265 270

```
Ser Val Leu Gly Trp Phe Ala Asn Pro Ile His Gly Asp Gly Asp Tyr
        275                 280                 285

Pro Glu Gly Met Arg Lys Lys Leu Phe Ser Val Leu Pro Ile Phe Ser
    290                 295                 300

Glu Ala Glu Lys His Glu Met Arg Gly Thr Ala Asp Phe Phe Ala Phe
305                 310                 315                 320

Ser Phe Gly Pro Asn Asn Phe Lys Pro Leu Asn Thr Met Ala Lys Met
                325                 330                 335

Gly Gln Asn Val Ser Leu Asn Leu Arg Glu Ala Leu Asn Trp Ile Lys
            340                 345                 350

Leu Glu Tyr Asn Asn Pro Arg Ile Leu Ile Ala Glu Asn Gly Trp Phe
        355                 360                 365

Thr Asp Ser Arg Val Lys Thr Glu Asp Thr Thr Ala Ile Tyr Met Met
    370                 375                 380

Lys Asn Phe Leu Ser Gln Val Leu Gln Ala Ile Arg Leu Asp Glu Ile
385                 390                 395                 400

Arg Val Phe Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Leu Asp Gly Phe Glu Trp
                405                 410                 415

Gln Asp Ala Tyr Thr Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr Val Asp Phe Asn
            420                 425                 430

Ser Lys Gln Lys Glu Arg Lys Pro Lys Ser Ser Ala His Tyr Tyr Lys
        435                 440                 445

Gln Ile Ile Arg Glu Asn Gly Phe Ser Leu Lys Glu Ser Thr Pro Asp
    450                 455                 460

Val Gln Gly Gln Phe Pro Cys Asp Phe Ser Trp Gly Val Thr Glu Ser
465                 470                 475                 480

Val Leu Lys Pro Glu Ser Val Ala Ser Ser Pro Gln Phe Ser Asp Pro
                485                 490                 495

His Leu Tyr Val Trp Asn Ala Thr Gly Asn Arg Leu Leu His Arg Val
            500                 505                 510
```

```
Glu Gly Val Arg Leu Lys Thr Arg Pro Ala Gln Cys Thr Asp Phe Val
        515                 520                 525

Asn Ile Lys Lys Gln Leu Glu Met Leu Ala Arg Met Lys Val Thr His
    530                 535                 540

Tyr Arg Phe Ala Leu Asp Trp Ala Ser Val Leu Pro Thr Gly Asn Leu
545                 550                 555                 560

Ser Ala Val Asn Arg Gln Ala Leu Arg Tyr Tyr Arg Cys Val Val Ser
                565                 570                 575

Glu Gly Leu Lys Leu Gly Ile Ser Ala Met Val Thr Leu Tyr Tyr Pro
            580                 585                 590

Thr His Ala His Leu Gly Leu Pro Glu Pro Leu Leu His Ala Asp Gly
        595                 600                 605

Trp Leu Asn Pro Ser Thr Ala Glu Ala Phe Gln Ala Tyr Ala Gly Leu
    610                 615                 620

Cys Phe Gln Glu Leu Gly Asp Leu Val Lys Leu Trp Ile Thr Ile Asn
625                 630                 635                 640

Glu Pro Asn Arg Leu Ser Asp Ile Tyr Asn Arg Ser Gly Asn Asp Thr
                645                 650                 655

Tyr Gly Ala Ala His Asn Leu Leu Val Ala His Ala Leu Ala Trp Arg
            660                 665                 670

Leu Tyr Asp Arg Gln Phe Arg Pro Ser Gln Arg Gly Ala Val Ser Leu
        675                 680                 685

Ser Leu His Ala Asp Trp Ala Glu Pro Ala Asn Pro Tyr Ala Asp Ser
    690                 695                 700

His Trp Arg Ala Ala Glu Arg Phe Leu Gln Phe Glu Ile Ala Trp Phe
705                 710                 715                 720

Ala Glu Pro Leu Phe Lys Thr Gly Asp Tyr Pro Ala Ala Met Arg Glu
                725                 730                 735

Tyr Ile Ala Ser Lys His Arg Arg Gly Leu Ser Ser Ser Ala Leu Pro
            740                 745                 750
```

```
Arg Leu Thr Glu Ala Glu Arg Arg Leu Leu Lys Gly Thr Val Asp Phe
        755                 760                 765

Cys Ala Leu Asn His Phe Thr Thr Arg Phe Val Met His Glu Gln Leu
    770                 775                 780

Ala Gly Ser Arg Tyr Asp Ser Asp Arg Asp Ile Gln Phe Leu Gln Asp
785                 790                 795                 800

Ile Thr Arg Leu Ser Ser Pro Thr Arg Leu Ala Val Ile Pro Trp Gly
                805                 810                 815

Val Arg Lys Leu Leu Arg Trp Val Arg Arg Asn Tyr Gly Asp Met Asp
            820                 825                 830

Ile Tyr Ile Thr Ala Ser Gly Ile Asp Asp Gln Ala Leu Glu Asp Asp
        835                 840                 845

Arg Leu Arg Lys Tyr Tyr Leu Gly Lys Tyr Leu Gln Glu Val Leu Lys
    850                 855                 860

Ala Tyr Leu Ile Asp Lys Val Arg Ile Lys Gly Tyr Tyr Ala Phe Lys
865                 870                 875                 880

Leu Ala Glu Glu Lys Ser Lys Pro Arg Phe Gly Phe Phe Thr Ser Asp
                885                 890                 895

Phe Lys Ala Lys Ser Ser Ile Gln Phe Tyr Asn Lys Val Ile Ser Ser
            900                 905                 910

Arg Gly Phe Pro Phe Glu Asn Ser Ser Ser Arg Cys Ser Gln Thr Gln
        915                 920                 925

Glu Asn Thr Glu Cys Thr Val Cys Leu Phe Leu Val Gln Lys Lys Pro
    930                 935                 940

Gly Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
945                 950                 955                 960

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
                965                 970                 975

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
            980                 985                 990

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro  Glu Val Lys Phe Asn  Trp Tyr Val
```

995 1000 1005

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
1010 1015 1020

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
1025 1030 1035

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
1040 1045 1050

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
1055 1060 1065

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
1070 1075 1080

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
1085 1090 1095

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
1100 1105 1110

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
1115 1120 1125

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
1130 1135 1140

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
1145 1150 1155

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
1160 1165 1170

Pro Gly Lys
1175

<210> 364
<211> 88
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 364
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
85

<210> 365
<211> 88
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 365
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

Tyr Ala 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
85

<210> 366
<211> 93
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 366
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
85 90

<210> 367
<211> 93
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 367
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 His Ser
20 25 30

Asn 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
85 90

<210> 368
<211> 93
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 368
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 His Ser
20 25 30

Asn 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
85 90

<210> 369
<211> 89
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 369
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
85

<210> 370
<211> 88
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 370
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
85

<210> 371
<211> 87
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 371
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Lys
1 5 10 15

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

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

Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
85

<210> 372
<211> 98
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 372
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu
20 25 30

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

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

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

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

Ala Thr

<210> 373
<211> 99
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 373
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asn Ala

20 25 30

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

Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val
65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg

<210> 374
<211> 100
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 374
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala
50 55 60

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

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

Tyr Cys Thr Thr
100

<210> 375

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

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 375
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Lys

<210> 376
<211> 98
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 376
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg

<210> 377
<211> 99
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 377
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

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

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

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

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

Cys Ala Arg

<210> 378
<211> 97
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 378
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

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

Arg

<210> 379
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 379
Gly Gly Gly Gly Gly
1 5

<210> 380
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 380
Cys Pro Ser Cys Pro
1 5

<210> 381
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 381
Cys Pro Pro Cys Pro
1 5

<210> 382
<211> 6
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: thẻ gắn 6xHis tổng hợp

<400> 382
His His His His His His
1 5

<210> 383
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 383
His His His His His
1 5

<210> 384
<211> 227
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 384
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys
225

<210> 385
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 385
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Lys
1 5 10 15

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

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

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65 70 75 80

```
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Gly Asn Ser Asp His
                85                  90                  95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
            100                 105                 110

Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
        115                 120                 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
    130                 135                 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys Ala Gly
145                 150                 155                 160

Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
                165                 170                 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
            180                 185                 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
        195                 200                 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
    210


<210> 386
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 386
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1               5                   10                  15

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

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

Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
```

```
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65                  70                  75                  80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Gly Asn Ser Asp His
                85                  90                  95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
            100                 105                 110

Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
        115                 120                 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
    130                 135                 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys Ala Gly
145                 150                 155                 160

Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
                165                 170                 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
            180                 185                 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
        195                 200                 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
    210
```

<210> 387
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 387

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

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

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
        35                  40                  45
```

```
Ala Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65                  70                  75                  80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Gly Asn Ser Asp His
                85                  90                  95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
            100                 105                 110

Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
        115                 120                 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
    130                 135                 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys Ala Gly
145                 150                 155                 160

Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
                165                 170                 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
            180                 185                 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
        195                 200                 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
    210


<210> 388
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 388
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1               5                   10                  15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Glu Ser Val
            20                  25                  30
```

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

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Ala Gly Asn Ser Asp His
85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
100 105 110

Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
115 120 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
130 135 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys Ala Gly
145 150 155 160

Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
165 170 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
180 185 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
195 200 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 389
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 389
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

```
Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Glu Ser Val
            20                  25                  30

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

Ala Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65                  70                  75                  80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Ala Gly Asn Ser Asp His
                85                  90                  95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
            100                 105                 110

Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
        115                 120                 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
    130                 135                 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys Ala Gly
145                 150                 155                 160

Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
                165                 170                 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
            180                 185                 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
        195                 200                 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
    210
```

<210> 390
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 390

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Asn Asn Ala
            20                  25                  30

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

Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser
    50                  55                  60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val
65                  70                  75                  80

Val Leu Ile Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Arg Ser Val Val Thr Gly Gly Tyr Tyr Tyr Asp Gly Met Asp
            100                 105                 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
        115                 120                 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
    130                 135                 140

Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145                 150                 155                 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
                165                 170                 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
            180                 185                 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn
        195                 200                 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg
    210                 215                 220

Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly
225                 230                 235                 240
```

```
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445

Gly Lys
    450
```

<210> 391
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 391
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Asn Asn Ala
20 25 30

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

Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val
65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ser Val Val Thr Gly Gly Tyr Tyr Tyr Asp Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
130 135 140

Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn
195 200 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg
210 215 220

Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly

225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 392
<211> 450

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 392
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Asn Asn Ala
20 25 30

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

Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val
65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ser Val Val Thr Gly Gly Tyr Tyr Tyr Asp Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
130 135 140

Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn
195 200 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg
210 215 220

```
Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445

Gly Lys
    450
```

<210> 393
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 393
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Asn Asn Ala
20 25 30

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

Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val
65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ser Val Val Thr Gly Gly Tyr Tyr Tyr Asp Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
130 135 140

Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn
195 200 205

```
Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg
    210                 215                 220

Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
```

Gly Lys
450

<210> 394
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 394
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Asn Asn Ala
20 25 30

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

Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val
65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ser Val Val Thr Gly Gly Tyr Tyr Tyr Asp Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
130 135 140

Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

```
Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn
        195                 200                 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg
    210                 215                 220

Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
```

435 440 445

Gly Lys
450

<210> 395
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 395
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Asn Asn Ala
20 25 30

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

Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val
65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ile Val Val Thr Gly Gly Tyr Tyr Tyr Asp Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
130 135 140

Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

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

```
            180                 185                 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn
        195                 200                 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg
    210                 215                 220

Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
```

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 396
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 396
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Asn Asn Ala
20 25 30

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

Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val
65 70 75 80

Val Leu Lys Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ser Val Val Thr Gly Gly Tyr Tyr Tyr Asp Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
130 135 140

Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

```
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
            180                 185                 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn
        195                 200                 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg
    210                 215                 220

Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
```

```
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445

Gly Lys
    450


<210> 397
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 397
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu
1               5                   10                  15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Asn Asn Ala
            20                  25                  30

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

Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser
    50                  55                  60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val
65                  70                  75                  80

Val Leu Ile Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Arg Ile Val Val Thr Gly Gly Tyr Tyr Tyr Asp Gly Met Asp
            100                 105                 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
        115                 120                 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
    130                 135                 140

Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145                 150                 155                 160
```

```
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
                165                 170                 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
            180                 185                 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn
        195                 200                 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg
    210                 215                 220

Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met
385                 390                 395                 400
```

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 398
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 398
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Asn Asn Ala
20 25 30

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

Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val
65 70 75 80

Val Leu Ile Met Thr Asn Met Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ser Val Val Thr Gly Gly Tyr Tyr Tyr Asp Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
130 135 140

```
Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145                 150                 155                 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
                165                 170                 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
            180                 185                 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn
        195                 200                 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg
    210                 215                 220

Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met
```

385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 399
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 399
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Asn Asn Ala
20 25 30

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

Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val
65 70 75 80

Val Leu Ile Met Thr Asn Met Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ile Val Val Thr Gly Gly Tyr Tyr Tyr Asp Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu

```
    130                 135                 140

Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145                 150                 155                 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
                165                 170                 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
            180                 185                 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn
        195                 200                 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg
    210                 215                 220

Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
```

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 400
<211> 449
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Asn Asn Ala
20 25 30

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

Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val
65 70 75 80

Val Leu Ile Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ser Val Val Thr Gly Gly Tyr Tyr Asp Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

```
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys
    210                 215                 220

Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365
```

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 401
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 401
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Asn Asn Ala
20 25 30

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

Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val
65 70 75 80

Val Leu Ile Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ser Val Val Thr Gly Gly Tyr Tyr Tyr Ser Gly Met Asp
100 105 110

```
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
        115                 120                 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
    130                 135                 140

Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145                 150                 155                 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
                165                 170                 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
            180                 185                 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn
        195                 200                 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg
    210                 215                 220

Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350
```

```
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445

Gly Lys
    450
```

<210> 402
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 402

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

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

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

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65                  70                  75                  80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Gln Thr Ser Asp His
                85                  90                  95
```

```
Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
            100                 105                 110

Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
        115                 120                 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
    130                 135                 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys Ala Gly
145                 150                 155                 160

Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
                165                 170                 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
            180                 185                 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
        195                 200                 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
    210


<210> 403
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 403
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1               5                   10                  15

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

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

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65                  70                  75                  80
```

```
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Asn Thr Ala Asp His
                85                  90                  95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
            100                 105                 110

Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
        115                 120                 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
    130                 135                 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys Ala Gly
145                 150                 155                 160

Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
                165                 170                 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
            180                 185                 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
        195                 200                 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
    210
```

<210> 404
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 404

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asn Ala
            20                  25                  30

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

Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser
    50                  55                  60
```

```
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val
65                  70                  75                  80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Arg Ile Leu Leu Val Gly Ala Tyr Tyr Tyr Ser Gly Met Asp
            100                 105                 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
        115                 120                 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
    130                 135                 140

Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145                 150                 155                 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
                165                 170                 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
            180                 185                 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn
        195                 200                 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg
    210                 215                 220

Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
```

305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 405
<211> 451
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 405
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Asn Asn Ala
20 25 30

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

Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser

```
    50                  55                  60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val
65                  70                  75                  80

Val Leu Ile Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Arg Ser Val Val Thr Gly Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Asp Gly Met
            100                 105                 110

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

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser
    130                 135                 140

Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145                 150                 155                 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
                165                 170                 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
            180                 185                 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys
        195                 200                 205

Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu
    210                 215                 220

Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala
225                 230                 235                 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe
    290                 295                 300
```

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 406
<211> 642
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 406
tcctatgtgc tgactcagcc accctcggtg tcagtggccc caggaaagac ggccaggatt 60

acctgtgggg gaaacaacat tggaagtgaa agtgtgcact ggtaccagca gaagccaggc 120

caggcccctg tgctggtcgt ctatgatgat agcgaccggc cctcagggat ccctgagcga 180

ttctctggct ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaagccggg 240

gatgaggccg actattactg tcaggtgtgg gatggtaata gtgaccatgt ggtattcggc 300

ggagggacca agctgaccgt cctaggtcag cccaaggcca accccactgt cactctgttc 360

ccgccctcct ctgaggagct ccaagccaac aaggccacac tagtgtgtct gatcagtgac 420

ttctacccgg gagctgtgac agtggcctgg aaggcagatg gcagccccgt caaggcggga 480

gtggagacca ccaaaccctc caaacagagc aacaacaagt acgcggccag cagctacctg 540

agcctgacgc ccgagcagtg gaagtcccac agaagctaca gctgccaggt cacgcatgaa 600

gggagcaccg tggagaagac agtggccct acagaatgtt ca 642

<210> 407
<211> 642
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 407
tcctatgtgc tgactcagcc accctcggtg tcagtggccc caggacagac ggccaggatt 60

acctgtgggg gaaacaacat tggaagtgaa agtgtgcact ggtaccagca gaagccaggc 120

caggcccctg tgctggtcgt ctattatgat agcgaccggc cctcagggat ccctgagcga 180

ttctctggct ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaagccggg 240

gatgaggccg actattactg tcaggtgtgg gatggtaata gtgaccatgt ggtattcggc 300

ggagggacca agctgaccgt cctaggtcag cccaaggcca accccactgt cactctgttc 360

ccgccctcct ctgaggagct ccaagccaac aaggccacac tagtgtgtct gatcagtgac 420

ttctacccgg gagctgtgac agtggcctgg aaggcagatg gcagccccgt caaggcggga 480

gtggagacca ccaaaccctc caaacagagc aacaacaagt acgcggccag cagctacctg 540

agcctgacgc ccgagcagtg gaagtcccac agaagctaca gctgccaggt cacgcatgaa 600

gggagcaccg tggagaagac agtggccct acagaatgtt ca 642

<210> 408
<211> 642
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 408
tcctatgtgc tgactcagcc accctcggtg tcagtggccc caggacagac ggccaggatt 60

acctgtgggg gaaacaacat tggaagtgaa agtgtgcact ggtaccagca gaagccaggc 120

caggcccctg tgctggtcgt ctatgctgat agcgaccggc cctcagggat ccctgagcga 180

ttctctggct ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaagccggg 240

gatgaggccg actattactg tcaggtgtgg gatggtaata gtgaccatgt ggtattcggc 300

ggagggacca agctgaccgt cctaggtcag cccaaggcca accccactgt cactctgttc 360

ccgccctcct ctgaggagct ccaagccaac aaggccacac tagtgtgtct gatcagtgac 420

ttctacccgg gagctgtgac agtggcctgg aaggcagatg gcagccccgt caaggcggga 480

gtggagacca ccaaaccctc caaacagagc aacaacaagt acgcggccag cagctacctg 540

agcctgacgc ccgagcagtg gaagtcccac agaagctaca gctgccaggt cacgcatgaa 600

gggagcaccg tggagaagac agtggccct acagaatgtt ca 642

<210> 409
<211> 642
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 409
tcctatgtgc tgactcagcc accctcggtg tcagtggccc caggacagac ggccaggatt 60

acctgtgggg gaaacaacat tggaagtgaa agtgtgcact ggtaccagca gaagccaggc 120

caggcccctg tgctggtcgt ctatgatgat agcgaccggc cctcagggat ccctgagcga 180

ttctctggct ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaagccggg 240

gatgaggccg actattactg tcaggtgtgg gctggtaata gtgaccatgt ggtattcggc 300

ggagggacca agctgaccgt cctaggtcag cccaaggcca accccactgt cactctgttc 360

ccgccctcct ctgaggagct ccaagccaac aaggccacac tagtgtgtct gatcagtgac 420

ttctacccgg gagctgtgac agtggcctgg aaggcagatg gcagccccgt caaggcggga 480

gtggagacca ccaaaccctc caaacagagc aacaacaagt acgcggccag cagctacctg 540

agcctgacgc ccgagcagtg gaagtcccac agaagctaca gctgccaggt cacgcatgaa 600

gggagcaccg tggagaagac agtggccct acagaatgtt ca 642

<210> 410
<211> 642
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 410
tcctatgtgc tgactcagcc accctcggtg tcagtggccc caggacagac ggccaggatt 60

acctgtgggg gaaacaacat tggaagtgaa agtgtgcact ggtaccagca gaagccaggc 120

caggcccctg tgctggtcgt ctatgctgat agcgaccggc cctcagggat ccctgagcga 180

ttctctggct ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaagccggg 240

gatgaggccg actattactg tcaggtgtgg gctggtaata gtgaccatgt ggtattcggc 300

ggagggacca agctgaccgt cctaggtcag cccaaggcca accccactgt cactctgttc 360

ccgccctcct ctgaggagct ccaagccaac aaggccacac tagtgtgtct gatcagtgac 420

ttctacccgg gagctgtgac agtggcctgg aaggcagatg gcagccccgt caaggcggga 480

gtggagacca ccaaaccctc caaacagagc aacaacaagt acgcggccag cagctacctg 540

agcctgacgc ccgagcagtg gaagtcccac agaagctaca gctgccaggt cacgcatgaa 600

gggagcaccg tggagaagac agtggcccct acagaatgtt ca 642

<210> 411
<211> 1350
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 411
caggtcacct tgaaggagtc tggtcctgtg ctggtgaaac ccacagagac cctcacgctg 60

acctgcacct tctctgggtt ctcactcaac aatgctagaa tgggtgtgag ctggatccgt 120

cagcccccag ggaaggccct ggagtggctt gcacacattt tttcgaatga cgaaaaatcc 180

tacagcacat ctctgaagag caggctcacc atctccaagg acacctccaa aagccaggtg 240

gtcctaatta tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacggtca 300

gtagtaactg gcggctacta ctacgacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcta gtgcctccac caagggccca tcggtcttcc ccctggcgcc ctgctccagg 420

agcacctccg agagcacagc ggccctgggc tgcctggtca aggactactt ccccgaaccg 480

gtgacggtgt cgtggaactc aggcgctctg accagcggcg tgcacacctt cccagctgtc 540

ctacagtcct caggactcta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcaacttc 600

ggcacccaga cctacacctg caacgtagat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 660

acagttgagc gcaaatgttg tgtcgagtgc ccaccgtgcc cagcaccacc tgtggcagga 720

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 780

gaggtcacgt gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ccgaggtcca gttcaactgg 840

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cacgggagga gcagttcaac 900

agcacgttcc gtgtggtcag cgtcctcacc gttgtgcacc aggactggct gaacggcaag 960

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaaggc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1020

aaaaccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 1080

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctaccc cagcgacatc 1140

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac acctcccatg 1200

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1260

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1320

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1350

<210> 412
<211> 1350
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 412
caggtcacct tgaaggagtc tggtcctgtg ctggtgaaac ccacagagac cctcacgctg 60

acctgcaccg tgtctgggtt ctcactcaac aatgctagaa tgggtgtgag ctggatccgt 120

cagcccccag ggaaggccct ggagtggctt gcacacattt tttcgaatga cgaaaaatcc 180

tacagcacat ctctgaagag caggctcacc atctccaagg acacctccaa aagccaggtg 240

gtcctaacca tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacggtca 300

gtagtaactg gcggctacta ctacgacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcta gtgcctccac caagggccca tcggtcttcc ccctggcgcc ctgctccagg 420

agcacctccg agagcacagc ggccctgggc tgcctggtca aggactactt ccccgaaccg 480

gtgacggtgt cgtggaactc aggcgctctg accagcggcg tgcacacctt cccagctgtc 540

ctacagtcct caggactcta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcaacttc 600

ggcacccaga cctacacctg caacgtagat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 660

acagttgagc gcaaatgttg tgtcgagtgc ccaccgtgcc cagcaccacc tgtggcagga 720

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 780

gaggtcacgt gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ccgaggtcca gttcaactgg 840

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cacgggagga gcagttcaac 900

agcacgttcc gtgtggtcag cgtcctcacc gttgtgcacc aggactggct gaacggcaag 960

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaaggc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1020

aaaaccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 1080

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctaccc cagcgacatc 1140

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac acctcccatg 1200

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1260

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1320

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1350

<210> 413
<211> 1350
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 413
caggtcacct tgaaggagtc tggtcctgtg ctggtgaaac ccacagagac cctcacgctg 60

acctgcacct tctctgggtt ctcactcaac aatgctagaa tgggtgtgag ctggatccgt 120

cagcccccag ggaaggccct ggagtggctt gcacacattt tttcgaatga cgaaaaatcc 180

tacagcacat ctctgaagag caggctcacc atctccaagg acacctccaa aagccaggtg 240

gtcctaacca tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacggtca 300

gtagtaactg gcggctacta ctacgacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcta gtgcctccac caagggccca tcggtcttcc ccctggcgcc ctgctccagg 420

agcacctccg agagcacagc ggccctgggc tgcctggtca aggactactt ccccgaaccg 480

gtgacggtgt cgtggaactc aggcgctctg accagcggcg tgcacacctt cccagctgtc 540

ctacagtcct caggactcta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcaacttc 600

ggcacccaga cctacacctg caacgtagat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 660

acagttgagc gcaaatgttg tgtcgagtgc ccaccgtgcc cagcaccacc tgtggcagga 720

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 780

gaggtcacgt gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ccgaggtcca gttcaactgg 840

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cacgggagga gcagttcaac 900

agcacgttcc gtgtggtcag cgtcctcacc gttgtgcacc aggactggct gaacggcaag 960

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaaggc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1020

aaaaccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 1080

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctaccc cagcgacatc 1140

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac acctcccatg 1200

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1260

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1320

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1350

<210> 414
<211> 1350
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 414
caggtcacct tgaaggagtc tggtcctgtg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60

acctgcacct tctctgggtt ctcactcaac aatgctagaa tgggtgtgag ctggatccgt 120

cagcccccag ggaaggccct ggagtggctt gcacacattt tttcgaatga cgaaaaatcc 180

tacagcacat ctctgaagag caggctcacc atctccaagg acacctccaa aagccaggtg 240

gtcctaacca tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacggtca 300

gtagtaactg gcggctacta ctacgacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcta gtgcctccac caagggccca tcggtcttcc ccctggcgcc ctgctccagg 420

agcacctccg agagcacagc ggccctgggc tgcctggtca aggactactt ccccgaaccg 480

gtgacggtgt cgtggaactc aggcgctctg accagcggcg tgcacacctt cccagctgtc 540

ctacagtcct caggactcta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcaacttc 600

ggcacccaga cctacacctg caacgtagat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 660

acagttgagc gcaaatgttg tgtcgagtgc ccaccgtgcc cagcaccacc tgtggcagga 720

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 780

gaggtcacgt gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ccgaggtcca gttcaactgg 840

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cacgggagga gcagttcaac 900

agcacgttcc gtgtggtcag cgtcctcacc gttgtgcacc aggactggct gaacggcaag 960

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaaggc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1020

aaaaccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 1080

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctaccc cagcgacatc 1140

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac acctcccatg 1200

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1260

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1320

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1350

<210> 415
<211> 1350
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 415
caggtcacct tgaaggagtc tggtcctgtg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60

acctgcacct tctctgggtt ctcactcaac aatgctagaa tgggtgtgag ctggatccgt 120

cagcccccag ggaaggccct ggagtggctt gcacacattt tttcgaatga cgaaaaatcc 180

tacagcacat ctctgaagag caggctcacc atctccaagg acacctccaa aagccaggtg 240

gtcctaacca tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacggtca 300

gtagtaactg gcggctacta ctacgacggt atggacgtct ggggccaagg gaccctggtc 360

accgtctcta gtgcctccac caagggccca tcggtcttcc ccctggcgcc ctgctccagg 420

agcacctccg agagcacagc ggccctgggc tgcctggtca aggactactt ccccgaaccg 480

gtgacggtgt cgtggaactc aggcgctctg accagcggcg tgcacacctt cccagctgtc 540

ctacagtcct caggactcta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcaacttc 600

ggcacccaga cctacacctg caacgtagat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 660

acagttgagc gcaaatgttg tgtcgagtgc ccaccgtgcc cagcaccacc tgtggcagga 720

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 780

gaggtcacgt gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ccgaggtcca gttcaactgg 840

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cacgggagga gcagttcaac 900

agcacgttcc gtgtggtcag cgtcctcacc gttgtgcacc aggactggct gaacggcaag 960

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaaggc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1020

aaaaccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 1080

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctaccc cagcgacatc 1140

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac acctcccatg 1200

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1260

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1320

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1350

<210> 416
<211> 1350
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 416
caggtcacct tgaaggagtc tggtcctgtg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60

acctgcacct tctctgggtt ctcactcaac aatgctagaa tgggtgtgag ctggatccgt 120

cagcccccag ggaaggccct ggagtggctt gcacacattt tttcgaatga cgaaaaatcc 180

tacagcacat ctctgaagag caggctcacc atctccaagg acacctccaa aagccaggtg 240

gtcctaacca tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacggatc 300

gtagtaactg gcggctacta ctacgacggt atggacgtct ggggccaagg gaccctggtc 360

accgtctcta gtgcctccac caagggccca tcggtcttcc ccctggcgcc ctgctccagg 420

agcacctccg agagcacagc ggccctgggc tgcctggtca aggactactt ccccgaaccg 480

gtgacggtgt cgtggaactc aggcgctctg accagcggcg tgcacacctt cccagctgtc 540

ctacagtcct caggactcta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcaacttc 600

ggcacccaga cctacacctg caacgtagat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 660

acagttgagc gcaaatgttg tgtcgagtgc ccaccgtgcc cagcaccacc tgtggcagga 720

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 780

gaggtcacgt gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ccgaggtcca gttcaactgg 840

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cacgggagga gcagttcaac 900

agcacgttcc gtgtggtcag cgtcctcacc gttgtgcacc aggactggct gaacggcaag 960

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaaggc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1020

aaaaccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 1080

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctaccc cagcgacatc 1140

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac acctcccatg 1200

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1260

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1320

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1350

<210> 417
<211> 1350
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 417
caggtcacct tgaaggagtc tggtcctgtg ctggtgaaac ccacagagac cctcacgctg 60

acctgcaccg tgtctgggtt ctcactcaac aatgctagaa tgggtgtgag ctggatccgt 120

cagcccccag ggaaggccct ggagtggctt gcacacattt tttcgaatga cgaaaaatcc 180

tacagcacat ctctgaagag caggctcacc atctccaagg acacctccaa aagccaggtg 240

gtcctaaaga tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacggtca 300

gtagtaactg gcggctacta ctacgacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcta gtgcctccac caagggccca tcggtcttcc ccctggcgcc ctgctccagg 420

agcacctccg agagcacagc ggccctgggc tgcctggtca aggactactt ccccgaaccg 480

gtgacggtgt cgtggaactc aggcgctctg accagcggcg tgcacacctt cccagctgtc 540

ctacagtcct caggactcta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcaacttc 600

ggcacccaga cctacacctg caacgtagat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 660

acagttgagc gcaaatgttg tgtcgagtgc ccaccgtgcc cagcaccacc tgtggcagga 720

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 780

gaggtcacgt gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ccgaggtcca gttcaactgg 840

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cacgggagga gcagttcaac 900

agcacgttcc gtgtggtcag cgtcctcacc gttgtgcacc aggactggct gaacggcaag 960

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaaggc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1020

aaaaccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 1080

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctaccc cagcgacatc 1140

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac acctcccatg 1200

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1260

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1320

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1350

<210> 418
<211> 1350
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 418
caggtcacct tgaaggagtc tggtcctgtg ctggtgaaac ccacagagac cctcacgctg 60

acctgcaccg tgtctgggtt ctcactcaac aatgctagaa tgggtgtgag ctggatccgt 120

cagcccccag ggaaggccct ggagtggctt gcacacattt tttcgaatga cgaaaaatcc 180

tacagcacat ctctgaagag caggctcacc atctccaagg acacctccaa aagccaggtg 240

gtcctaatta tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacggatc 300

gtagtaactg gcggctacta ctacgacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcta gtgcctccac caagggccca tcggtcttcc ccctggcgcc ctgctccagg 420

agcacctccg agagcacagc ggccctgggc tgcctggtca aggactactt ccccgaaccg 480

gtgacggtgt cgtggaactc aggcgctctg accagcggcg tgcacacctt cccagctgtc 540

ctacagtcct caggactcta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcaacttc 600

ggcacccaga cctacacctg caacgtagat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 660

acagttgagc gcaaatgttg tgtcgagtgc ccaccgtgcc cagcaccacc tgtggcagga 720

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 780

gaggtcacgt gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ccgaggtcca gttcaactgg 840

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cacgggagga gcagttcaac 900

agcacgttcc gtgtggtcag cgtcctcacc gttgtgcacc aggactggct gaacggcaag 960

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaaggc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1020

aaaaccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 1080

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctaccc cagcgacatc 1140

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac acctcccatg 1200

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1260

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1320

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1350

<210> 419
<211> 1350
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 419
caggtcacct tgaaggagtc tggtcctgtg ctggtgaaac ccacagagac cctcacgctg 60

acctgcaccg tgtctgggtt ctcactcaac aatgctagaa tgggtgtgag ctggatccgt 120

cagcccccag ggaaggccct ggagtggctt gcacacattt tttcgaatga cgaaaaatcc 180

tacagcacat ctctgaagag caggctcacc atctccaagg acacctccaa aagccaggtg 240

gtcctaatta tgaccaacat gagagctgag gacacagcca catattactg tgcacggtca 300

gtagtaactg gcggctacta ctacgacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcta gtgcctccac caagggccca tcggtcttcc ccctggcgcc ctgctccagg 420

agcacctccg agagcacagc ggccctgggc tgcctggtca aggactactt ccccgaaccg 480

gtgacggtgt cgtggaactc aggcgctctg accagcggcg tgcacacctt cccagctgtc 540

ctacagtcct caggactcta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcaacttc 600

ggcacccaga cctacacctg caacgtagat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 660

acagttgagc gcaaatgttg tgtcgagtgc ccaccgtgcc cagcaccacc tgtggcagga 720

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 780

gaggtcacgt gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ccgaggtcca gttcaactgg 840

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cacgggagga gcagttcaac 900

agcacgttcc gtgtggtcag cgtcctcacc gttgtgcacc aggactggct gaacggcaag 960

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaaggc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1020

aaaaccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 1080

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctaccc cagcgacatc 1140

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac acctcccatg 1200

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1260

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1320

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1350

<210> 420
<211> 1350
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 420
caggtcacct tgaaggagtc tggtcctgtg ctggtgaaac ccacagagac cctcacgctg 60

acctgcaccg tgtctgggtt ctcactcaac aatgctagaa tgggtgtgag ctggatccgt 120

cagcccccag ggaaggccct ggagtggctt gcacacattt tttcgaatga cgaaaaatcc 180

tacagcacat ctctgaagag caggctcacc atctccaagg acacctccaa aagccaggtg 240

gtcctaatta tgaccaacat gagagctgag gacacagcca catattactg tgcacggatc 300

gtagtaactg gcggctacta ctacgacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcta gtgcctccac caagggccca tcggtcttcc ccctggcgcc ctgctccagg 420

agcacctccg agagcacagc ggccctgggc tgcctggtca aggactactt ccccgaaccg 480

gtgacggtgt cgtggaactc aggcgctctg accagcggcg tgcacacctt cccagctgtc 540

ctacagtcct caggactcta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcaacttc 600

ggcacccaga cctacacctg caacgtagat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 660

acagttgagc gcaaatgttg tgtcgagtgc ccaccgtgcc cagcaccacc tgtggcagga 720

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 780

gaggtcacgt gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ccgaggtcca gttcaactgg 840

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cacgggagga gcagttcaac 900

agcacgttcc gtgtggtcag cgtcctcacc gttgtgcacc aggactggct gaacggcaag 960

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaaggc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1020

aaaaccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 1080

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctaccc cagcgacatc 1140

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac acctcccatg 1200

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1260

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1320

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1350

<210> 421
<211> 1347
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 421
caggtcacct tgaaggagtc tggtcctgtg ctggtgaaac ccacagagac cctcacgctg 60

acctgcaccg tgtctgggtt ctcactcaac aatgctagaa tgggtgtgag ctggatccgt 120

cagcccccag ggaaggccct ggagtggctt gcacacattt tttcgaatga cgaaaaatcc 180

tacagcacat ctctgaagag caggctcacc atctccaagg acacctccaa aagccaggtg 240

gtcctaatta tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacggtca 300

gtagtaactg gcggctacta cgacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctctagtg cctccaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcgccctg ctccaggagc 420

acctccgaga gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgctctgacc agcggcgtgc acaccttccc agctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag caacttcggc 600

acccagacct acacctgcaa cgtagatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaca 660

gttgagcgca aatgttgtgt cgagtgccca ccgtgcccag caccacctgt ggcaggaccg 720

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 780

gtcacgtgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccccg aggtccagtt caactggtac 840

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccac gggaggagca gttcaacagc 900

acgttccgtg tggtcagcgt cctcaccgtt gtgcaccagg actggctgaa cggcaaggag 960

tacaagtgca aggtctccaa caaaggcctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 1020

accaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 1080

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctaccccag cgacatcgcc 1140

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacacc tcccatgctg 1200

gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1260

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 1320

aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa 1347

<210> 422
<211> 1350
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 422
caggtcacct tgaaggagtc tggtcctgtg ctggtgaaac ccacagagac cctcacgctg 60

acctgcaccg tgtctgggtt ctcactcaac aatgctagaa tgggtgtgag ctggatccgt 120

cagcccccag ggaaggccct ggagtggctt gcacacattt tttcgaatga cgaaaaatcc 180

tacagcacat ctctgaagag caggctcacc atctccaagg acacctccaa aagccaggtg 240

gtcctaatta tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacggtca 300

gtagtaactg gcggctacta ctacagcggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcta gtgcctccac caagggccca tcggtcttcc ccctggcgcc ctgctccagg 420

agcacctccg agagcacagc ggccctgggc tgcctggtca aggactactt ccccgaaccg 480

gtgacggtgt cgtggaactc aggcgctctg accagcggcg tgcacacctt cccagctgtc 540

ctacagtcct caggactcta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcaacttc 600

ggcacccaga cctacacctg caacgtagat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 660

acagttgagc gcaaatgttg tgtcgagtgc ccaccgtgcc cagcaccacc tgtggcagga 720

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 780

gaggtcacgt gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ccgaggtcca gttcaactgg 840

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cacgggagga gcagttcaac 900

agcacgttcc gtgtggtcag cgtcctcacc gttgtgcacc aggactggct gaacggcaag 960

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaaggc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1020

aaaaccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 1080

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctaccc cagcgacatc 1140

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac acctcccatg 1200

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1260

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1320

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1350

<210> 423
<211> 642
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 423
tcctatgtgc tgactcagcc accctcggtg tcagtggccc caggacagac ggccaggatt 60

acctgtgggg gaaacaacat tggaagtcaa agtgtgcact ggtaccagca gaagccaggc 120

caggcccctg tcctggtcgt ctatgatgat agcgaccggc cctcagggat ccctgagcga 180

ttctctggtt ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaagccggg 240

gatgaggccg actattactg tcaggtgtgg gatcagacta gtgatcatgt ggtattcggc 300

gggggggacca agctgaccgt cctaggtcag cccaaggcca accccactgt cactctgttc 360

ccgccctcct ctgaggagct ccaagccaac aaggccacac tagtgtgtct gatcagtgac 420

ttctacccgg gagctgtgac agtggcctgg aaggcagatg gcagccccgt caaggcggga 480

gtggagacca ccaaaccctc caaacagagc aacaacaagt acgcggccag cagctacctg 540

agcctgacgc ccgagcagtg gaagtcccac agaagctaca gctgccaggt cacgcatgaa 600

gggagcaccg tggagaagac agtggcccct acagaatgtt ca 642

<210> 424
<211> 642
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 424
tcctatgtgc tgactcagcc accctcggtg tcagtggccc caggacagac ggccaggatt 60

acctgtgggg gaaacaacat tggaagtcaa agtgtgcact ggtaccagca gaagccaggc 120

caggcccctg tcctggtcgt ctatgatgat agcgaccggc cctcagggat ccctgagcga 180

ttctctggtt ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaagccggg 240

gatgaggccg actattactg tcaggtgtgg gataatactg ctgatcatgt ggtattcggc 300

gggggggacca agctgaccgt cctaggtcag cccaaggcca accccactgt cactctgttc 360

ccgccctcct ctgaggagct ccaagccaac aaggccacac tagtgtgtct gatcagtgac 420

ttctacccgg gagctgtgac agtggcctgg aaggcagatg gcagccccgt caaggcggga 480

gtggagacca ccaaaccctc caaacagagc aacaacaagt acgcggccag cagctacctg 540

agcctgacgc ccgagcagtg gaagtcccac agaagctaca gctgccaggt cacgcatgaa 600

gggagcaccg tggagaagac agtggcccct acagaatgtt ca 642

<210> 425
<211> 1350
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 425
caggtcacct tgaaggagtc tggtcctgtg ctggtgaaac ccacagagac cctcacgctg 60

acctgcaccg tgtctgggtt ctcactcagc aatgctagaa tgggtgtgag ctggatccgt 120

cagcccccag ggaaggccct ggagtggctt gcacacattt tttcgaatga cgaaaaatcc 180

tacagcacat ctctgaagag caggctcacc atctccaagg acacctccaa aagccaggtg 240

gtccttacca tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacggata 300

ttattagtgg gagcttacta ctacagcggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcta gtgcctccac caagggccca tcggtcttcc ccctggcgcc ctgctccagg 420

agcacctccg agagcacagc ggccctgggc tgcctggtca aggactactt ccccgaaccg 480

gtgacggtgt cgtggaactc aggcgctctg accagcggcg tgcacacctt cccagctgtc 540

ctacagtcct caggactcta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcaacttc 600

ggcacccaga cctacacctg caacgtagat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 660

acagttgagc gcaaatgttg tgtcgagtgc ccaccgtgcc cagcaccacc tgtggcagga 720

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 780

gaggtcacgt gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ccgaggtcca gttcaactgg 840

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cacgggagga gcagttcaac 900

agcacgttcc gtgtggtcag cgtcctcacc gttgtgcacc aggactggct gaacggcaag 960

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaaggc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1020

aaaaccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 1080

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctaccc cagcgacatc 1140

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac acctcccatg 1200

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1260

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1320

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1350

<210> 426
<211> 1353
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 426
caggtcacct tgaaggagtc tggtcctgtg ctggtgaaac ccacagagac cctcacgctg 60

acctgcaccg tgtctgggtt ctcactcaac aatgctagaa tgggtgtgag ctggatccgt 120

cagcccccag ggaaggccct ggagtggctt gcacacattt tttcgaatga cgaaaaatcc 180

tacagcacat ctctgaagag caggctcacc atctccaagg acacctccaa aagccaggtg 240

gtcctaatta tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacggtca 300

gtagtaactg gcggctacta ttactacgac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360

gtcaccgtct ctagtgcctc caccaagggc ccatcggtct tccccctggc gccctgctcc 420

aggagcacct ccgagagcac agcggccctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa 480

ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgct ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccagct 540

gtcctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcaac 600

ttcggcaccc agacctacac ctgcaacgta gatcacaagc ccagcaacac caaggtggac 660

aagacagttg agcgcaaatg ttgtgtcgag tgcccaccgt gcccagcacc acctgtggca 720

ggaccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 780

cctgaggtca cgtgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accccgaggt ccagttcaac 840

tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccacggga ggagcagttc 900

aacagcacgt tccgtgtggt cagcgtcctc accgttgtgc accaggactg gctgaacggc 960

aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa ggcctcccag cccccatcga gaaaaccatc 1020

tccaaaacca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag 1080

gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta ccccagcgac 1140

atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacacctccc 1200

atgctggact ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1260

tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 1320

acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa 1353

<210> 427
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: pepit tổng hợp

<400> 427
Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 428
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: pepit tổng hợp

<400> 428
Ala Asp Ser Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 429
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: pepit tổng hợp

<400> 429
Gln Val Trp Ala Gly Asn Ser Asp His Val Val
1 5 10

<210> 430
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: pepit tổng hợp

<400> 430
Gln Val Trp Ala Gly Asn Ser Asp His Val Val
1 5 10

<210> 431
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: pepit tổng hợp

<400> 431
Ile Val Val Thr Gly Gly Tyr Tyr Tyr Asp Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 432
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: pepit tổng hợp

<400> 432
Ile Val Val Thr Gly Gly Tyr Tyr Tyr Asp Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 433
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: pepit tổng hợp

<400> 433
Ile Val Val Thr Gly Gly Tyr Tyr Tyr Asp Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 434
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: pepit tổng hợp

<400> 434
Ser Val Val Thr Gly Gly Tyr Tyr Asp Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 435
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: pepit tổng hợp

<400> 435
Ser Val Val Thr Gly Gly Tyr Tyr Tyr Ser Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 436
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: pepit tổng hợp

<400> 436
Gln Val Trp Asp Gln Thr Ser Asp His Val Val
1 5 10

<210> 437
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: pepit tổng hợp

<400> 437
Gln Val Trp Asp Asn Thr Ala Asp His Val Val
1 5 10

<210> 438
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: pepit tổng hợp

<400> 438
Ile Leu Leu Val Gly Ala Tyr Tyr Tyr Ser Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 439
<211> 15

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: pepit tổng hợp

<400> 439
Ser Val Val Thr Gly Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Asp Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 440
<211> 40
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypepit tổng hợp

<400> 440
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

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

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
35 40

<210> 441
<211> 228
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypepit tổng hợp

<400> 441
Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
1 5 10 15

Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr

65 70 75 80

Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
165 170 175

Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
180 185 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
195 200 205

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
210 215 220

Ser Pro Gly Lys
225

<210> 442
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 442
tatgatagcg accggccctc a 21

<210> 443
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 443
gctgatagcg accggccctc a 21

<210> 444
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 444
gctgatagcg accggccctc a 21

<210> 445
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 445
caggtgtggg ctggtaatag tgaccatgtg gta 33

<210> 446
<211> 42
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 446
atcgtagtaa ctggcggcta ctactacgac ggtatggacg tc 42

<210> 447
<211> 39
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 447
tcagtagtaa ctggcggcta ctacgacggt atggacgtc 39

<210> 448
<211> 42
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 448
tcagtagtaa ctggcggcta ctactacagc ggtatggacg tc 42

<210> 449
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 449
caggtgtggg atcagactag tgatcatgtg gta 33

<210> 450
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 450
caggtgtggg ataatactgc tgatcatgtg gta 33

<210> 451
<211> 42
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 451
atattattag tgggagctta ctactacagc ggtatggacg tc 42

<210> 452
<211> 45
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp

<400> 452
tcagtagtaa ctggcggcta ctattactac gacggtatgg acgtc 45

<210> 453
<211> 739
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 453
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

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

Leu Val Lys Pro Thr Glu Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly
35 40 45

Phe Ser Leu Asn Asn Ala Arg Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro
50 55 60

Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn Asp Glu
65 70 75 80

Lys Ser Tyr Ser Thr Ser Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp
85 90 95

Thr Ser Lys Ser Gln Val Val Leu Ile Met Thr Asn Met Asp Pro Val
100 105 110

Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Val Val Thr Gly Gly Tyr
115 120 125

Tyr Tyr Asp Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
130 135 140

Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys
145 150 155 160

Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
165 170 175

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
180 185 190

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
195 200 205

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr
210 215 220

Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
225 230 235 240

```
Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro
                245                 250                 255

Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
            260                 265                 270

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
        275                 280                 285

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
    290                 295                 300

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
305                 310                 315                 320

Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln
                325                 330                 335

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
            340                 345                 350

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro
        355                 360                 365

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
    370                 375                 380

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
385                 390                 395                 400

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
                405                 410                 415

Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
            420                 425                 430

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
        435                 440                 445

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
    450                 455                 460

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
465                 470                 475                 480
```

```
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
                485                 490                 495

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
            500                 505                 510

Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala
        515                 520                 525

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
    530                 535                 540

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
545                 550                 555                 560

Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
                565                 570                 575

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe
            580                 585                 590

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
        595                 600                 605

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile
    610                 615                 620

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
625                 630                 635                 640

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
                645                 650                 655

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
            660                 665                 670

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
        675                 680                 685

Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
    690                 695                 700

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
705                 710                 715                 720

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
```

725 730 735

Pro Gly Lys

<210> 454
<211> 2217
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 454
atggacatga gggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60

cgctgtcagg tcaccttgaa ggagtctggt cctgtgctgg tgaaacccac agagaccctc 120

acgctgacct gcaccgtgtc tgggttctca ctcaacaatg ctagaatggg tgtgagctgg 180

atccgtcagc ccccagggaa ggccctggag tggcttgcac acatttttc gaatgacgaa 240

aaatcctaca gcacatctct gaagagcagg ctcaccatct ccaaggacac ctccaaaagc 300

caggtggtcc taattatgac caacatggac cctgtggaca cagccacata ttactgtgca 360

cggtcagtag taactggcgg ctactactac gacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 420

acggtcaccg tctctagtgc cagcaccaag ggcccctccg tgttccctct ggcccccctgc 480

agcagaagca ccagcgagag cacagccgcc ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc 540

gagcccgtga ccgtgtcttg gaacagcgga gccctgacca gcggcgtgca cacctttcca 600

gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc ctgagcagcg tggtcaccgt gcccagcagc 660

aacttcggca cccagaccta cacctgtaac gtggaccaca agcccagcaa caccaaggtg 720

gacaagacag tggagcggaa gtccagcgtg gagtgccctc cttgtcctgc ccctcctgtg 780

gccggaccta gcgtgttcct gttcccccca aagcccaagg acaccctgat gatcagccgg 840

acccccgaag tgacctgcgt ggtggtggac gtgtcccacg aggaccccga ggtgcagttc 900

aattggtacg tggacggggt ggaggtgcac aacgccaaga ccaagccccg ggaggaacag 960

ttcaacagca ccttccgggt ggtgtccgtc ctcaccgtgg tgcaccagga ctggctgaac 1020

ggcaaagagt acaagtgcaa ggtctccaac aagggcctgc ctgccccat cgagaaaacc 1080

atcagcaaga ccaagggcca gcctcgggag cctcaggtgt acaccctgcc ccccagccgg 1140

gaggaaatga ccaagaacca ggtgtccctg acctgcctcg tgaagggctt ctaccccagc 1200

gatatcgccg tggagtggga gagcaacggc cagcccgaga acaactacaa gaccacccc 1260

cccatgctgg acagcgacgg cagcttcttc ctgtactcca aactgaccgt ggacaagagc 1320

cggtggcagc agggcaacgt gttcagctgt agcgtgatgc acgaggccct gcacaaccac 1380

tacacccaga agtccctgag cctgtctcct ggcggaggcg gaggatctgg cggcggagga 1440

agtggagggg gcggatctgg tggtggaggc agcggcggag gtggaagtgg cggtggagga 1500

tccggtggag gcggctcagg tggcggcgga agcgagagaa agtcctccgt ggagtgtcca 1560

ccatgccctg ctccaccagt ggctggccct tccgtctttc tctttccacc taaacctaag 1620

gatacactca tgatctccag aactccagag gtcacatgtg tggtcgtcga tgtcagtcat 1680

gaggatcctg aagtccagtt taactggtat gtggatggcg tcgaagtcca taatgctaag 1740

acaaaacctc gcgaagaaca gtttaactcc acctttagag tcgtgagcgt gctgacagtc 1800

gtccatcagg attggctcaa tgggaaagaa tacaaatgta aagtctctaa caaaggactg 1860

cccgctccta tcgaaaagac catctccaaa acaaaggggc agcccagaga gccccaggtc 1920

tacacactcc caccctccag agaagagatg acaaaaaatc aggtgtcact cacctgtctg 1980

gtcaaggggt tttacccctc cgacattgcc gtggaatggg aatccaatgg gcagcctgaa 2040

aacaattata agactacacc tcctatgctc gactctgatg ggagtttctt tctctactct 2100

aaactcacag tggataagtc tagatggcag caggggaatg tcttttcctg ctccgtcatg 2160

catgaagctc tccacaatca ttatacacag aagtctttgt ccctgtcccc cggcaag 2217

<210> 455
<211> 1042
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 455

Met	Lys	Pro	Gly	Cys	Ala	Ala	Gly	Ser	Pro	Gly	Asn	Glu	Trp	Ile	Phe
1				5					10					15	

Phe	Ser	Thr	Asp	Glu	Ile	Thr	Thr	Arg	Tyr	Arg	Asn	Thr	Met	Ser	Asn
		20					25					30			

Gly	Gly	Leu	Gln	Arg	Ser	Val	Ile	Leu	Ser	Ala	Leu	Ile	Leu	Leu	Arg
	35					40					45				

Ala	Val	Thr	Gly	Phe	Ser	Gly	Asp	Gly	Arg	Ala	Ile	Trp	Ser	Lys	Asn
	50					55					60				

Pro	Asn	Phe	Thr	Pro	Val	Asn	Glu	Ser	Gln	Leu	Phe	Leu	Tyr	Asp	Thr
65					70					75					80

```
Phe Pro Lys Asn Phe Ser Trp Gly Val Gly Thr Gly Ala Phe Gln Val
                85                  90                  95

Glu Gly Ser Trp Lys Thr Asp Gly Arg Gly Pro Ser Ile Trp Asp Arg
            100                 105                 110

Tyr Val Tyr Ser His Leu Arg Gly Val Asn Gly Thr Asp Arg Ser Thr
        115                 120                 125

Asp Ser Tyr Ile Phe Leu Glu Lys Asp Leu Leu Ala Leu Asp Phe Leu
    130                 135                 140

Gly Val Ser Phe Tyr Gln Phe Ser Ile Ser Trp Pro Arg Leu Phe Pro
145                 150                 155                 160

Asn Gly Thr Val Ala Ala Val Asn Ala Gln Gly Leu Arg Tyr Tyr Arg
                165                 170                 175

Ala Leu Leu Asp Ser Leu Val Leu Arg Asn Ile Glu Pro Ile Val Thr
            180                 185                 190

Leu Tyr His Trp Asp Leu Pro Leu Thr Leu Gln Glu Glu Tyr Gly Gly
        195                 200                 205

Trp Lys Asn Ala Thr Met Ile Asp Leu Phe Asn Asp Tyr Ala Thr Tyr
    210                 215                 220

Cys Phe Gln Thr Phe Gly Asp Arg Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile His
225                 230                 235                 240

Asn Pro Tyr Leu Val Ala Trp His Gly Phe Gly Thr Gly Met His Ala
                245                 250                 255

Pro Gly Glu Lys Gly Asn Leu Thr Ala Val Tyr Thr Val Gly His Asn
            260                 265                 270

Leu Ile Lys Ala His Ser Lys Val Trp His Asn Tyr Asp Lys Asn Phe
        275                 280                 285

Arg Pro His Gln Lys Gly Trp Leu Ser Ile Thr Leu Gly Ser His Trp
    290                 295                 300

Ile Glu Pro Asn Arg Thr Asp Asn Met Glu Asp Val Ile Asn Cys Gln
305                 310                 315                 320

His Ser Met Ser Ser Val Leu Gly Trp Phe Ala Asn Pro Ile His Gly
```

```
                325                 330                 335

Asp Gly Asp Tyr Pro Glu Phe Met Lys Thr Gly Ala Met Ile Pro Glu
            340                 345                 350

Phe Ser Glu Ala Glu Lys Glu Glu Val Arg Gly Thr Ala Asp Phe Phe
        355                 360                 365

Ala Phe Ser Phe Gly Pro Asn Asn Phe Arg Pro Ser Asn Thr Val Val
    370                 375                 380

Lys Met Gly Gln Asn Val Ser Leu Asn Leu Arg Gln Val Leu Asn Trp
385                 390                 395                 400

Ile Lys Leu Glu Tyr Asp Asp Pro Gln Ile Leu Ile Ser Glu Asn Gly
                405                 410                 415

Trp Phe Thr Asp Ser Tyr Ile Lys Thr Glu Asp Thr Thr Ala Ile Tyr
            420                 425                 430

Met Met Lys Asn Phe Leu Asn Gln Val Leu Gln Ala Ile Lys Phe Asp
        435                 440                 445

Glu Ile Arg Val Phe Gly Tyr Thr Ala Trp Thr Leu Leu Asp Gly Phe
    450                 455                 460

Glu Trp Gln Asp Ala Tyr Thr Thr Arg Arg Gly Leu Phe Tyr Val Asp
465                 470                 475                 480

Phe Asn Ser Glu Gln Lys Glu Arg Lys Pro Lys Ser Ser Ala His Tyr
                485                 490                 495

Tyr Lys Gln Ile Ile Gln Asp Asn Gly Phe Pro Leu Lys Glu Ser Thr
            500                 505                 510

Pro Asp Met Lys Gly Arg Phe Pro Cys Asp Phe Ser Trp Gly Val Thr
        515                 520                 525

Glu Ser Val Leu Lys Pro Glu Ser Val Ala Ser Ser Pro Gln Phe Ser
    530                 535                 540

Asp Pro His Leu Tyr Val Trp Asn Ala Thr Gly Asn Arg Leu Leu His
545                 550                 555                 560

Arg Val Glu Gly Val Arg Leu Lys Thr Arg Pro Ala Gln Cys Thr Asp
                565                 570                 575
```

```
Phe Val Asn Ile Lys Lys Gln Leu Glu Met Leu Ala Arg Met Lys Val
            580                 585                 590

Thr His Tyr Arg Phe Ala Leu Asp Trp Ala Ser Val Leu Pro Thr Gly
        595                 600                 605

Asn Leu Ser Ala Val Asn Arg Gln Ala Leu Arg Tyr Tyr Arg Cys Val
    610                 615                 620

Val Ser Glu Gly Leu Lys Leu Gly Ile Ser Ala Met Val Thr Leu Tyr
625                 630                 635                 640

Tyr Pro Thr His Ala His Leu Gly Leu Pro Glu Pro Leu Leu His Ala
                645                 650                 655

Asp Gly Trp Leu Asn Pro Ser Thr Ala Glu Ala Phe Gln Ala Tyr Ala
            660                 665                 670

Gly Leu Cys Phe Gln Glu Leu Gly Asp Leu Val Lys Leu Trp Ile Thr
        675                 680                 685

Ile Asn Glu Pro Asn Arg Leu Ser Asp Ile Tyr Asn Arg Ser Gly Asn
    690                 695                 700

Asp Thr Tyr Gly Ala Ala His Asn Leu Leu Val Ala His Ala Leu Ala
705                 710                 715                 720

Trp Arg Leu Tyr Asp Gln Gln Phe Arg Pro Ser Gln Arg Gly Ala Val
                725                 730                 735

Ser Leu Ser Leu His Ala Asp Trp Ala Glu Pro Ala Asn Pro Tyr Ala
            740                 745                 750

Asp Ser His Trp Arg Ala Ala Glu Arg Phe Leu Gln Phe Glu Ile Ala
        755                 760                 765

Trp Phe Ala Glu Pro Leu Phe Lys Thr Gly Asp Tyr Pro Ala Ala Met
    770                 775                 780

Arg Glu Tyr Ile Ala Ser Lys His Arg Arg Gly Leu Ser Ser Ser Ala
785                 790                 795                 800

Leu Pro Arg Leu Thr Glu Ala Glu Arg Arg Leu Leu Lys Gly Thr Val
                805                 810                 815
```

```
Asp Phe Cys Ala Leu Asn His Phe Thr Thr Arg Phe Val Met His Glu
            820                 825                 830

Gln Leu Ala Gly Ser Arg Tyr Asp Ser Asp Arg Asp Ile Gln Phe Leu
        835                 840                 845

Gln Asp Ile Thr Arg Leu Ser Ser Pro Thr Arg Leu Ala Val Ile Pro
    850                 855                 860

Trp Gly Val Arg Lys Leu Leu Arg Trp Val Arg Arg Asn Tyr Gly Asp
865                 870                 875                 880

Met Asp Ile Tyr Ile Thr Ala Ser Gly Ile Asp Asp Gln Ala Leu Glu
                885                 890                 895

Asp Asp Arg Leu Arg Lys Tyr Tyr Leu Gly Lys Tyr Leu Gln Glu Val
            900                 905                 910

Leu Lys Ala Tyr Leu Ile Asp Lys Val Arg Ile Lys Gly Tyr Tyr Ala
        915                 920                 925

Phe Lys Leu Ala Glu Glu Lys Ser Lys Pro Arg Phe Gly Phe Phe Thr
    930                 935                 940

Ser Asp Phe Lys Ala Lys Ser Ser Ile Gln Phe Tyr Asn Lys Val Ile
945                 950                 955                 960

Ser Ser Arg Gly Phe Pro Phe Glu Asn Ser Ser Ser Arg Cys Ser Gln
                965                 970                 975

Thr Gln Glu Asn Thr Glu Cys Thr Val Cys Leu Phe Leu Val Gln Lys
            980                 985                 990

Lys Pro Leu Ile Phe Leu Gly Cys  Cys Phe Phe Ser Thr  Leu Val Leu
        995                 1000                1005

Leu Leu  Ser Ile Ala Ile Phe  Gln Arg Gln Lys Arg  Arg Lys Phe
    1010                1015                1020

Trp Lys  Ala Lys Asn Leu Gln  His Ile Pro Leu Lys  Lys Gly Lys
    1025                1030                1035

Arg Val  Val Ser
    1040
```

<210> 456
<211> 1045
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 456

```
Met Lys Pro Gly Cys Ala Ala Gly Ser Pro Gly Asn Glu Trp Ile Phe
1               5                  10                  15

Phe Ser Thr Asp Glu Ile Thr Thr Arg Tyr Arg Asn Thr Met Ser Asn
            20                  25                  30

Gly Gly Leu Gln Arg Ser Val Ile Leu Ser Ala Leu Ile Leu Leu Arg
        35                  40                  45

Ala Val Thr Gly Phe Ser Gly Asp Gly Arg Ala Ile Trp Ser Lys Asn
    50                  55                  60

Pro Asn Phe Thr Pro Val Asn Glu Ser Gln Leu Phe Leu Tyr Asp Thr
65                  70                  75                  80

Phe Pro Lys Asn Phe Phe Trp Gly Ile Gly Thr Gly Ala Leu Gln Val
                85                  90                  95

Glu Gly Ser Trp Lys Lys Asp Gly Lys Gly Pro Ser Ile Trp Asp His
            100                 105                 110

Phe Ile His Thr His Leu Lys Asn Val Ser Ser Thr Asn Gly Ser Ser
        115                 120                 125

Asp Ser Tyr Ile Phe Leu Glu Lys Asp Leu Ser Ala Leu Asp Phe Ile
    130                 135                 140

Gly Val Ser Phe Tyr Gln Phe Ser Ile Ser Trp Pro Arg Leu Phe Pro
145                 150                 155                 160

Asp Gly Ile Val Thr Val Ala Asn Ala Lys Gly Leu Gln Tyr Tyr Ser
                165                 170                 175

Thr Leu Leu Asp Ala Leu Val Leu Arg Asn Ile Glu Pro Ile Val Thr
            180                 185                 190

Leu Tyr His Trp Asp Leu Pro Leu Ala Leu Gln Glu Lys Tyr Gly Gly
        195                 200                 205
```

```
Trp Lys Asn Asp Thr Ile Ile Asp Ile Phe Asn Asp Tyr Ala Thr Tyr
    210                 215                 220

Cys Phe Gln Met Phe Gly Asp Arg Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile His
225                 230                 235                 240

Asn Pro Tyr Leu Val Ala Trp His Gly Tyr Gly Thr Gly Met His Ala
                245                 250                 255

Pro Gly Glu Lys Gly Asn Leu Ala Ala Val Tyr Thr Val Gly His Asn
            260                 265                 270

Leu Ile Lys Ala His Ser Lys Val Trp His Asn Tyr Asn Thr His Phe
        275                 280                 285

Arg Pro His Gln Lys Gly Trp Leu Ser Ile Thr Leu Gly Ser His Trp
    290                 295                 300

Ile Glu Pro Asn Arg Ser Glu Asn Thr Met Asp Ile Phe Lys Cys Gln
305                 310                 315                 320

Gln Ser Met Val Ser Val Leu Gly Trp Phe Ala Asn Pro Ile His Gly
                325                 330                 335

Asp Gly Asp Tyr Pro Glu Gly Met Arg Lys Lys Leu Phe Ser Val Leu
            340                 345                 350

Pro Ile Phe Ser Glu Ala Glu Lys His Glu Met Arg Gly Thr Ala Asp
        355                 360                 365

Phe Phe Ala Phe Ser Phe Gly Pro Asn Asn Phe Lys Pro Leu Asn Thr
    370                 375                 380

Met Ala Lys Met Gly Gln Asn Val Ser Leu Asn Leu Arg Glu Ala Leu
385                 390                 395                 400

Asn Trp Ile Lys Leu Glu Tyr Asn Asn Pro Arg Ile Leu Ile Ala Glu
                405                 410                 415

Asn Gly Trp Phe Thr Asp Ser Arg Val Lys Thr Glu Asp Thr Thr Ala
            420                 425                 430

Ile Tyr Met Met Lys Asn Phe Leu Ser Gln Val Leu Gln Ala Ile Arg
        435                 440                 445
```

```
Leu Asp Glu Ile Arg Val Phe Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Leu Asp
    450                 455                 460

Gly Phe Glu Trp Gln Asp Ala Tyr Thr Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr
465                 470                 475                 480

Val Asp Phe Asn Ser Lys Gln Lys Glu Arg Lys Pro Lys Ser Ser Ala
                485                 490                 495

His Tyr Tyr Lys Gln Ile Ile Arg Glu Asn Gly Phe Pro Leu Lys Glu
            500                 505                 510

Ser Thr Pro Asp Met Lys Gly Arg Phe Pro Cys Asp Phe Ser Trp Gly
        515                 520                 525

Val Thr Glu Ser Val Leu Lys Pro Glu Phe Thr Val Ser Ser Pro Gln
    530                 535                 540

Phe Thr Asp Pro His Leu Tyr Val Trp Asn Val Thr Gly Asn Arg Leu
545                 550                 555                 560

Leu Tyr Arg Val Glu Gly Val Arg Leu Lys Thr Arg Pro Ser Gln Cys
                565                 570                 575

Thr Asp Tyr Val Ser Ile Lys Lys Arg Val Glu Met Leu Ala Lys Met
            580                 585                 590

Lys Val Thr His Tyr Gln Phe Ala Leu Asp Trp Thr Ser Ile Leu Pro
        595                 600                 605

Thr Gly Asn Leu Ser Lys Val Asn Arg Gln Val Leu Arg Tyr Tyr Arg
    610                 615                 620

Cys Val Val Ser Glu Gly Leu Lys Leu Gly Val Phe Pro Met Val Thr
625                 630                 635                 640

Leu Tyr His Pro Thr His Ser His Leu Gly Leu Pro Leu Pro Leu Leu
                645                 650                 655

Ser Ser Gly Gly Trp Leu Asn Met Asn Thr Ala Lys Ala Phe Gln Asp
            660                 665                 670

Tyr Ala Glu Leu Cys Phe Arg Glu Leu Gly Asp Leu Val Lys Leu Trp
        675                 680                 685

Ile Thr Ile Asn Glu Pro Asn Arg Leu Ser Asp Met Tyr Asn Arg Thr
```

690 695 700

Ser Asn Asp Thr Tyr Arg Ala Ala His Asn Leu Met Ile Ala His Ala
705 710 715 720

Gln Val Trp His Leu Tyr Asp Arg Gln Tyr Arg Pro Val Gln His Gly
725 730 735

Ala Val Ser Leu Ser Leu His Cys Asp Trp Ala Glu Pro Ala Asn Pro
740 745 750

Phe Val Asp Ser His Trp Lys Ala Ala Glu Arg Phe Leu Gln Phe Glu
755 760 765

Ile Ala Trp Phe Ala Asp Pro Leu Phe Lys Thr Gly Asp Tyr Pro Ser
770 775 780

Val Met Lys Glu Tyr Ile Ala Ser Lys Asn Gln Arg Gly Leu Ser Ser
785 790 795 800

Ser Val Leu Pro Arg Phe Thr Ala Lys Glu Ser Arg Leu Val Lys Gly
805 810 815

Thr Val Asp Phe Tyr Ala Leu Asn His Phe Thr Thr Arg Phe Val Ile
820 825 830

His Lys Gln Leu Asn Thr Asn Arg Ser Val Ala Asp Arg Asp Val Gln
835 840 845

Phe Leu Gln Asp Ile Thr Arg Leu Ser Ser Pro Ser Arg Leu Ala Val
850 855 860

Thr Pro Trp Gly Val Arg Lys Leu Leu Ala Trp Ile Arg Arg Asn Tyr
865 870 875 880

Arg Asp Arg Asp Ile Tyr Ile Thr Ala Asn Gly Ile Asp Asp Leu Ala
885 890 895

Leu Glu Asp Asp Gln Ile Arg Lys Tyr Tyr Leu Glu Lys Tyr Val Gln
900 905 910

Glu Ala Leu Lys Ala Tyr Leu Ile Asp Lys Val Lys Ile Lys Gly Tyr
915 920 925

Tyr Ala Phe Lys Leu Thr Glu Glu Lys Ser Lys Pro Arg Phe Gly Phe
930 935 940

Phe Thr Ser Asp Phe Arg Ala Lys Ser Ser Val Gln Phe Tyr Ser Lys
945 950 955 960

Leu Ile Ser Ser Ser Gly Leu Pro Ala Glu Asn Arg Ser Pro Ala Cys
965 970 975

Gly Gln Pro Ala Glu Asp Thr Asp Cys Thr Ile Cys Ser Phe Leu Val
980 985 990

Glu Lys Lys Pro Leu Ile Phe Phe Gly Cys Cys Phe Ile Ser Thr Leu
995 1000 1005

Ala Val Leu Leu Ser Ile Thr Val Phe His His Gln Lys Arg Arg
1010 1015 1020

Lys Phe Gln Lys Ala Arg Asn Leu Gln Asn Ile Pro Leu Lys Lys
1025 1030 1035

Gly His Ser Arg Val Phe Ser
1040 1045

<210> 457
<211> 1044
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 457
Met Lys Thr Gly Cys Ala Ala Gly Ser Pro Gly Asn Glu Trp Ile Phe
1 5 10 15

Phe Ser Ser Asp Glu Arg Asn Thr Arg Ser Arg Lys Thr Met Ser Asn
20 25 30

Arg Ala Leu Gln Arg Ser Ala Val Leu Ser Ala Phe Val Leu Leu Arg
35 40 45

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

Gln Tyr Val Ser Pro Val Asn Pro Ser Gln Leu Phe Leu Tyr Asp Thr
65 70 75 80

Phe Pro Lys Asn Phe Ser Trp Gly Val Gly Thr Gly Ala Phe Gln Val

85 90 95

Glu Gly Ser Trp Lys Thr Asp Gly Arg Gly Pro Ser Ile Trp Asp Arg
100 105 110

Tyr Val Tyr Ser His Leu Arg Gly Val Asn Gly Thr Asp Arg Ser Thr
115 120 125

Asp Ser Tyr Ile Phe Leu Glu Lys Asp Leu Leu Ala Leu Asp Phe Leu
130 135 140

Gly Val Ser Phe Tyr Gln Phe Ser Ile Ser Trp Pro Arg Leu Phe Pro
145 150 155 160

Asn Gly Thr Val Ala Ala Val Asn Ala Gln Gly Leu Arg Tyr Tyr Arg
165 170 175

Ala Leu Leu Asp Ser Leu Val Leu Arg Asn Ile Glu Pro Ile Val Thr
180 185 190

Leu Tyr His Trp Asp Leu Pro Leu Ala Leu Gln Glu Lys Tyr Gly Gly
195 200 205

Trp Lys Asn Asp Thr Ile Ile Asp Ile Phe Asn Asp Tyr Ala Thr Tyr
210 215 220

Cys Phe Gln Met Phe Gly Asp Arg Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile His
225 230 235 240

Asn Pro Tyr Leu Val Ala Trp His Gly Tyr Gly Thr Gly Met His Ala
245 250 255

Pro Gly Glu Lys Gly Asn Leu Ala Ala Val Tyr Thr Val Gly His Asn
260 265 270

Leu Ile Lys Ala His Ser Lys Val Trp His Asn Tyr Asn Thr His Phe
275 280 285

Arg Pro His Gln Lys Gly Trp Leu Ser Ile Thr Leu Gly Ser His Trp
290 295 300

Ile Glu Pro Asn Arg Ser Glu Asn Thr Met Asp Ile Phe Lys Cys Gln
305 310 315 320

Gln Ser Met Val Ser Val Leu Gly Trp Phe Ala Asn Pro Ile His Gly
325 330 335

```
Asp Gly Asp Tyr Pro Glu Gly Met Arg Lys Lys Leu Phe Ser Val Leu
            340                 345                 350

Pro Ile Phe Ser Glu Ala Glu Lys His Glu Met Arg Gly Thr Ala Asp
        355                 360                 365

Phe Phe Ala Phe Ser Phe Gly Pro Asn Asn Phe Lys Pro Leu Asn Thr
    370                 375                 380

Met Ala Lys Met Gly Gln Asn Val Ser Leu Asn Leu Arg Glu Ala Leu
385                 390                 395                 400

Asn Trp Ile Lys Leu Glu Tyr Asn Asn Pro Arg Ile Leu Ile Ala Glu
                405                 410                 415

Asn Gly Trp Phe Thr Asp Ser Arg Val Lys Thr Glu Asp Thr Thr Ala
            420                 425                 430

Ile Tyr Met Met Lys Asn Phe Leu Ser Gln Val Leu Gln Ala Ile Arg
        435                 440                 445

Leu Asp Glu Ile Arg Val Phe Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Leu Asp
    450                 455                 460

Gly Phe Glu Trp Gln Asp Ala Tyr Thr Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr
465                 470                 475                 480

Val Asp Phe Asn Ser Lys Gln Lys Glu Arg Lys Pro Lys Ser Ser Ala
                485                 490                 495

His Tyr Tyr Lys Gln Ile Ile Arg Glu Asn Gly Phe Ser Leu Lys Glu
            500                 505                 510

Ser Thr Pro Asp Val Gln Gly Gln Phe Pro Cys Asp Phe Ser Trp Gly
        515                 520                 525

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

Phe Ser Asp Pro His Leu Tyr Val Trp Asn Ala Thr Gly Asn Arg Leu
545                 550                 555                 560

Leu His Arg Val Glu Gly Val Arg Leu Lys Thr Arg Pro Ala Gln Cys
                565                 570                 575
```

```
Thr Asp Phe Val Asn Ile Lys Lys Gln Leu Glu Met Leu Ala Arg Met
            580                 585                 590

Lys Val Thr His Tyr Arg Phe Ala Leu Asp Trp Ala Ser Val Leu Pro
        595                 600                 605

Thr Gly Asn Leu Ser Ala Val Asn Arg Gln Ala Leu Arg Tyr Tyr Arg
    610                 615                 620

Cys Val Val Ser Glu Gly Leu Lys Leu Gly Ile Ser Ala Met Val Thr
625                 630                 635                 640

Leu Tyr Tyr Pro Thr His Ala His Leu Gly Leu Pro Glu Pro Leu Leu
                645                 650                 655

His Ala Asp Gly Trp Leu Asn Pro Ser Thr Ala Glu Ala Phe Gln Ala
            660                 665                 670

Tyr Ala Gly Leu Cys Phe Gln Glu Leu Gly Asp Leu Val Lys Leu Trp
        675                 680                 685

Ile Thr Ile Asn Glu Pro Asn Arg Leu Ser Asp Ile Tyr Asn Arg Ser
    690                 695                 700

Gly Asn Asp Thr Tyr Gly Ala Ala His Asn Leu Leu Val Ala His Ala
705                 710                 715                 720

Leu Ala Trp Arg Leu Tyr Asp Gln Gln Phe Arg Pro Ser Gln Arg Gly
                725                 730                 735

Ala Val Ser Leu Ser Leu His Ala Asp Trp Ala Glu Pro Ala Asn Pro
            740                 745                 750

Tyr Ala Asp Ser His Trp Arg Ala Ala Glu Arg Phe Leu Gln Phe Glu
        755                 760                 765

Ile Ala Trp Phe Ala Glu Pro Leu Phe Lys Thr Gly Asp Tyr Pro Ala
    770                 775                 780

Ala Met Arg Glu Tyr Ile Ala Ser Lys His Arg Arg Gly Leu Ser Ser
785                 790                 795                 800

Ser Ala Leu Pro Arg Leu Thr Glu Ala Glu Arg Arg Leu Leu Lys Gly
                805                 810                 815
```

```
Thr Val Asp Phe Cys Ala Leu Asn His Phe Thr Thr Arg Phe Val Met
            820                 825                 830

His Glu Gln Leu Ala Gly Ser Arg Tyr Asp Ser Asp Arg Asp Ile Gln
        835                 840                 845

Phe Leu Gln Asp Ile Thr Arg Leu Ser Ser Pro Thr Arg Leu Ala Val
    850                 855                 860

Ile Pro Trp Gly Val Arg Lys Leu Leu Arg Trp Val Arg Arg Asn Tyr
865                 870                 875                 880

Gly Asp Met Asp Ile Tyr Ile Thr Ala Ser Gly Ile Asp Asp Gln Ala
                885                 890                 895

Leu Glu Asp Asp Arg Leu Arg Lys Tyr Tyr Leu Gly Lys Tyr Leu Gln
            900                 905                 910

Glu Val Leu Lys Ala Tyr Leu Ile Asp Lys Val Arg Ile Lys Gly Tyr
        915                 920                 925

Tyr Ala Phe Lys Leu Ala Glu Glu Lys Ser Lys Pro Arg Phe Gly Phe
    930                 935                 940

Phe Thr Ser Asp Phe Lys Ala Lys Ser Ser Ile Gln Phe Tyr Asn Lys
945                 950                 955                 960

Val Ile Ser Ser Arg Gly Phe Pro Phe Glu Asn Ser Ser Ser Arg Cys
                965                 970                 975

Ser Gln Thr Gln Glu Asn Thr Glu Cys Thr Val Cys Leu Phe Leu Val
            980                 985                 990

Gln Lys Lys Pro Leu Ile Phe Leu  Gly Cys Cys Phe Phe  Ser Thr Leu
        995                 1000                1005

Val Leu  Leu Leu Ser Ile Ala  Ile Phe Gln Arg Gln  Lys Arg Arg
    1010                1015                1020

Lys Phe  Trp Lys Ala Lys Asn  Leu Gln His Ile Pro  Leu Lys Lys
    1025                1030                1035

Gly Lys  Arg Val Val Ser
    1040
```

<210> 458

<211> 1044
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 458

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

```
Trp Lys Asn Ala Thr Met Ile Asp Leu Phe Asn Asp Tyr Ala Thr Tyr
    210                 215                 220

Cys Phe Gln Thr Phe Gly Asp Arg Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile His
225                 230                 235                 240

Asn Pro Tyr Leu Val Ala Trp His Gly Phe Gly Thr Gly Met His Ala
                245                 250                 255

Pro Gly Glu Lys Gly Asn Leu Thr Ala Val Tyr Thr Val Gly His Asn
            260                 265                 270

Leu Ile Lys Ala His Ser Lys Val Trp His Asn Tyr Asp Lys Asn Phe
        275                 280                 285

Arg Pro His Gln Lys Gly Trp Leu Ser Ile Thr Leu Gly Ser His Trp
    290                 295                 300

Ile Glu Pro Asn Arg Ser Glu Asn Thr Met Asp Ile Phe Lys Cys Gln
305                 310                 315                 320

Gln Ser Met Val Ser Val Leu Gly Trp Phe Ala Asn Pro Ile His Gly
                325                 330                 335

Asp Gly Asp Tyr Pro Glu Gly Met Arg Lys Lys Leu Phe Ser Val Leu
            340                 345                 350

Pro Ile Phe Ser Glu Ala Glu Lys His Glu Met Arg Gly Thr Ala Asp
        355                 360                 365

Phe Phe Ala Phe Ser Phe Gly Pro Asn Asn Phe Lys Pro Leu Asn Thr
    370                 375                 380

Met Ala Lys Met Gly Gln Asn Val Ser Leu Asn Leu Arg Glu Ala Leu
385                 390                 395                 400

Asn Trp Ile Lys Leu Glu Tyr Asn Asn Pro Arg Ile Leu Ile Ala Glu
                405                 410                 415

Asn Gly Trp Phe Thr Asp Ser Arg Val Lys Thr Glu Asp Thr Thr Ala
            420                 425                 430

Ile Tyr Met Met Lys Asn Phe Leu Ser Gln Val Leu Gln Ala Ile Arg
        435                 440                 445

Leu Asp Glu Ile Arg Val Phe Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Leu Asp
```

```
    450                 455                 460

Gly Phe Glu Trp Gln Asp Ala Tyr Thr Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr
465                 470                 475                 480

Val Asp Phe Asn Ser Lys Gln Lys Glu Arg Lys Pro Lys Ser Ser Ala
                485                 490                 495

His Tyr Tyr Lys Gln Ile Ile Arg Glu Asn Gly Phe Ser Leu Lys Glu
            500                 505                 510

Ser Thr Pro Asp Val Gln Gly Gln Phe Pro Cys Asp Phe Ser Trp Gly
        515                 520                 525

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

Phe Ser Asp Pro His Leu Tyr Val Trp Asn Ala Thr Gly Asn Arg Leu
545                 550                 555                 560

Leu His Arg Val Glu Gly Val Arg Leu Lys Thr Arg Pro Ala Gln Cys
                565                 570                 575

Thr Asp Phe Val Asn Ile Lys Lys Gln Leu Glu Met Leu Ala Arg Met
            580                 585                 590

Lys Val Thr His Tyr Arg Phe Ala Leu Asp Trp Ala Ser Val Leu Pro
        595                 600                 605

Thr Gly Asn Leu Ser Ala Val Asn Arg Gln Ala Leu Arg Tyr Tyr Arg
    610                 615                 620

Cys Val Val Ser Glu Gly Leu Lys Leu Gly Ile Ser Ala Met Val Thr
625                 630                 635                 640

Leu Tyr Tyr Pro Thr His Ala His Leu Gly Leu Pro Glu Pro Leu Leu
                645                 650                 655

His Ala Asp Gly Trp Leu Asn Pro Ser Thr Ala Glu Ala Phe Gln Ala
            660                 665                 670

Tyr Ala Gly Leu Cys Phe Gln Glu Leu Gly Asp Leu Val Lys Leu Trp
        675                 680                 685

Ile Thr Ile Asn Glu Pro Asn Arg Leu Ser Asp Ile Tyr Asn Arg Ser
    690                 695                 700
```

```
Gly Asn Asp Thr Tyr Gly Ala Ala His Asn Leu Leu Val Ala His Ala
705                 710                 715                 720

Leu Ala Trp Arg Leu Tyr Asp Gln Gln Phe Arg Pro Ser Gln Arg Gly
                725                 730                 735

Ala Val Ser Leu Ser Leu His Ala Asp Trp Ala Glu Pro Ala Asn Pro
            740                 745                 750

Tyr Ala Asp Ser His Trp Arg Ala Ala Glu Arg Phe Leu Gln Phe Glu
        755                 760                 765

Ile Ala Trp Phe Ala Glu Pro Leu Phe Lys Thr Gly Asp Tyr Pro Ala
    770                 775                 780

Ala Met Arg Glu Tyr Ile Ala Ser Lys His Arg Arg Gly Leu Ser Ser
785                 790                 795                 800

Ser Ala Leu Pro Arg Leu Thr Glu Ala Glu Arg Arg Leu Leu Lys Gly
                805                 810                 815

Thr Val Asp Phe Cys Ala Leu Asn His Phe Thr Thr Arg Phe Val Met
            820                 825                 830

His Glu Gln Leu Ala Gly Ser Arg Tyr Asp Ser Asp Arg Asp Ile Gln
        835                 840                 845

Phe Leu Gln Asp Ile Thr Arg Leu Ser Ser Pro Thr Arg Leu Ala Val
    850                 855                 860

Ile Pro Trp Gly Val Arg Lys Leu Leu Arg Trp Val Arg Arg Asn Tyr
865                 870                 875                 880

Gly Asp Met Asp Ile Tyr Ile Thr Ala Ser Gly Ile Asp Asp Gln Ala
                885                 890                 895

Leu Glu Asp Asp Arg Leu Arg Lys Tyr Tyr Leu Gly Lys Tyr Leu Gln
            900                 905                 910

Glu Val Leu Lys Ala Tyr Leu Ile Asp Lys Val Arg Ile Lys Gly Tyr
        915                 920                 925

Tyr Ala Phe Lys Leu Ala Glu Glu Lys Ser Lys Pro Arg Phe Gly Phe
    930                 935                 940
```

```
Phe Thr Ser Asp Phe Lys Ala Lys Ser Ser Ile Gln Phe Tyr Asn Lys
945                 950                 955                 960

Val Ile Ser Ser Arg Gly Phe Pro Phe Glu Asn Ser Ser Ser Arg Cys
                965                 970                 975

Ser Gln Thr Gln Glu Asn Thr Glu Cys Thr Val Cys Leu Phe Leu Val
            980                 985                 990

Gln Lys Lys Pro Leu Ile Phe Leu  Gly Cys Cys Phe Phe  Ser Thr Leu
        995                 1000                1005

Val Leu  Leu Leu Ser Ile Ala  Ile Phe Gln Arg Gln  Lys Arg Arg
    1010                1015                1020

Lys Phe  Trp Lys Ala Lys Asn  Leu Gln His Ile Pro  Leu Lys Lys
    1025                1030                1035

Gly Lys  Arg Val Val Ser
    1040
```

<210> 459
<211> 1042
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 459

```
Met Lys Pro Gly Cys Ala Ala Gly Ser Pro Gly Asn Glu Trp Ile Phe
1               5                   10                  15

Phe Ser Thr Asp Glu Ile Thr Thr Arg Tyr Arg Asn Thr Met Ser Asn
            20                  25                  30

Gly Gly Leu Gln Arg Ser Val Ile Leu Ser Ala Leu Ile Leu Leu Arg
        35                  40                  45

Ala Val Thr Gly Phe Ser Gly Asp Gly Arg Ala Ile Trp Ser Lys Asn
    50                  55                  60

Pro Asn Phe Thr Pro Val Asn Glu Ser Gln Leu Phe Leu Tyr Asp Thr
65                  70                  75                  80

Phe Pro Lys Asn Phe Phe Trp Gly Ile Gly Thr Gly Ala Leu Gln Val
                85                  90                  95
```

```
Glu Gly Ser Trp Lys Lys Asp Gly Lys Gly Pro Ser Ile Trp Asp His
            100                 105                 110

Phe Ile His Thr His Leu Lys Asn Val Ser Ser Thr Asn Gly Ser Ser
        115                 120                 125

Asp Ser Tyr Ile Phe Leu Glu Lys Asp Leu Ser Ala Leu Asp Phe Ile
    130                 135                 140

Gly Val Ser Phe Tyr Gln Phe Ser Ile Ser Trp Pro Arg Leu Phe Pro
145                 150                 155                 160

Asp Gly Ile Val Thr Val Ala Asn Ala Lys Gly Leu Gln Tyr Tyr Ser
                165                 170                 175

Thr Leu Leu Asp Ala Leu Val Leu Arg Asn Ile Glu Pro Ile Val Thr
            180                 185                 190

Leu Tyr His Trp Asp Leu Pro Leu Thr Leu Gln Glu Glu Tyr Gly Gly
        195                 200                 205

Trp Lys Asn Ala Thr Met Ile Asp Leu Phe Asn Asp Tyr Ala Thr Tyr
    210                 215                 220

Cys Phe Gln Thr Phe Gly Asp Arg Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile His
225                 230                 235                 240

Asn Pro Tyr Leu Val Ala Trp His Gly Phe Gly Thr Gly Met His Ala
                245                 250                 255

Pro Gly Glu Lys Gly Asn Leu Thr Ala Val Tyr Thr Val Gly His Asn
            260                 265                 270

Leu Ile Lys Ala His Ser Lys Val Trp His Asn Tyr Asp Lys Asn Phe
        275                 280                 285

Arg Pro His Gln Lys Gly Trp Leu Ser Ile Thr Leu Gly Ser His Trp
    290                 295                 300

Ile Glu Pro Asn Arg Thr Asp Asn Met Glu Asp Val Ile Asn Cys Gln
305                 310                 315                 320

His Ser Met Ser Ser Val Leu Gly Trp Phe Ala Asn Pro Ile His Gly
                325                 330                 335
```

```
Asp Gly Asp Tyr Pro Glu Phe Met Lys Thr Gly Ala Met Ile Pro Glu
            340                 345                 350

Phe Ser Glu Ala Glu Lys Glu Glu Val Arg Gly Thr Ala Asp Phe Phe
        355                 360                 365

Ala Phe Ser Phe Gly Pro Asn Asn Phe Arg Pro Ser Asn Thr Val Val
    370                 375                 380

Lys Met Gly Gln Asn Val Ser Leu Asn Leu Arg Gln Val Leu Asn Trp
385                 390                 395                 400

Ile Lys Leu Glu Tyr Asp Asp Pro Gln Ile Leu Ile Ser Glu Asn Gly
                405                 410                 415

Trp Phe Thr Asp Ser Arg Val Lys Thr Glu Asp Thr Thr Ala Ile Tyr
            420                 425                 430

Met Met Lys Asn Phe Leu Ser Gln Val Leu Gln Ala Ile Arg Leu Asp
        435                 440                 445

Glu Ile Arg Val Phe Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Leu Asp Gly Phe
    450                 455                 460

Glu Trp Gln Asp Ala Tyr Thr Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr Val Asp
465                 470                 475                 480

Phe Asn Ser Lys Gln Lys Glu Arg Lys Pro Lys Ser Ser Ala His Tyr
                485                 490                 495

Tyr Lys Gln Ile Ile Arg Glu Asn Gly Phe Ser Leu Lys Glu Ser Thr
            500                 505                 510

Pro Asp Val Gln Gly Gln Phe Pro Cys Asp Phe Ser Trp Gly Val Thr
        515                 520                 525

Glu Ser Val Leu Lys Pro Glu Ser Val Ala Ser Ser Pro Gln Phe Ser
    530                 535                 540

Asp Pro His Leu Tyr Val Trp Asn Ala Thr Gly Asn Arg Leu Leu His
545                 550                 555                 560

Arg Val Glu Gly Val Arg Leu Lys Thr Arg Pro Ala Gln Cys Thr Asp
                565                 570                 575
```

```
Phe Val Asn Ile Lys Lys Gln Leu Glu Met Leu Ala Arg Met Lys Val
            580                 585                 590

Thr His Tyr Arg Phe Ala Leu Asp Trp Ala Ser Val Leu Pro Thr Gly
        595                 600                 605

Asn Leu Ser Ala Val Asn Arg Gln Ala Leu Arg Tyr Tyr Arg Cys Val
    610                 615                 620

Val Ser Glu Gly Leu Lys Leu Gly Ile Ser Ala Met Val Thr Leu Tyr
625                 630                 635                 640

Tyr Pro Thr His Ala His Leu Gly Leu Pro Glu Pro Leu Leu His Ala
                645                 650                 655

Asp Gly Trp Leu Asn Pro Ser Thr Ala Glu Ala Phe Gln Ala Tyr Ala
            660                 665                 670

Gly Leu Cys Phe Gln Glu Leu Gly Asp Leu Val Lys Leu Trp Ile Thr
        675                 680                 685

Ile Asn Glu Pro Asn Arg Leu Ser Asp Ile Tyr Asn Arg Ser Gly Asn
    690                 695                 700

Asp Thr Tyr Gly Ala Ala His Asn Leu Leu Val Ala His Ala Leu Ala
705                 710                 715                 720

Trp Arg Leu Tyr Asp Gln Gln Phe Arg Pro Ser Gln Arg Gly Ala Val
                725                 730                 735

Ser Leu Ser Leu His Ala Asp Trp Ala Glu Pro Ala Asn Pro Tyr Ala
            740                 745                 750

Asp Ser His Trp Arg Ala Ala Glu Arg Phe Leu Gln Phe Glu Ile Ala
        755                 760                 765

Trp Phe Ala Glu Pro Leu Phe Lys Thr Gly Asp Tyr Pro Ala Ala Met
    770                 775                 780

Arg Glu Tyr Ile Ala Ser Lys His Arg Arg Gly Leu Ser Ser Ser Ala
785                 790                 795                 800

Leu Pro Arg Leu Thr Glu Ala Glu Arg Arg Leu Leu Lys Gly Thr Val
                805                 810                 815

Asp Phe Cys Ala Leu Asn His Phe Thr Thr Arg Phe Val Met His Glu
```

```
            820                 825                 830

Gln Leu Ala Gly Ser Arg Tyr Asp Ser Asp Arg Asp Ile Gln Phe Leu
        835                 840                 845

Gln Asp Ile Thr Arg Leu Ser Ser Pro Thr Arg Leu Ala Val Ile Pro
    850                 855                 860

Trp Gly Val Arg Lys Leu Leu Arg Trp Val Arg Arg Asn Tyr Gly Asp
865                 870                 875                 880

Met Asp Ile Tyr Ile Thr Ala Ser Gly Ile Asp Asp Gln Ala Leu Glu
                885                 890                 895

Asp Asp Arg Leu Arg Lys Tyr Tyr Leu Gly Lys Tyr Leu Gln Glu Val
            900                 905                 910

Leu Lys Ala Tyr Leu Ile Asp Lys Val Arg Ile Lys Gly Tyr Tyr Ala
        915                 920                 925

Phe Lys Leu Ala Glu Glu Lys Ser Lys Pro Arg Phe Gly Phe Phe Thr
    930                 935                 940

Ser Asp Phe Lys Ala Lys Ser Ser Ile Gln Phe Tyr Asn Lys Val Ile
945                 950                 955                 960

Ser Ser Arg Gly Phe Pro Phe Glu Asn Ser Ser Ser Arg Cys Ser Gln
                965                 970                 975

Thr Gln Glu Asn Thr Glu Cys Thr Val Cys Leu Phe Leu Val Gln Lys
            980                 985                 990

Lys Pro Leu Ile Phe Leu Gly Cys  Cys Phe Phe Ser Thr  Leu Val Leu
        995                 1000                1005

Leu Leu  Ser Ile Ala Ile Phe  Gln Arg Gln Lys Arg  Arg Lys Phe
    1010                1015                1020

Trp Lys  Ala Lys Asn Leu Gln  His Ile Pro Leu Lys  Lys Gly Lys
    1025                1030                1035

Arg Val  Val Ser
    1040
```

<210> 460
<211> 1042

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 460
Met Lys Pro Gly Cys Ala Ala Gly Ser Pro Gly Asn Glu Trp Ile Phe
1 5 10 15

Phe Ser Thr Asp Glu Ile Thr Thr Arg Tyr Arg Asn Thr Met Ser Asn
20 25 30

Gly Gly Leu Gln Arg Ser Val Ile Leu Ser Ala Leu Ile Leu Leu Arg
35 40 45

Ala Val Thr Gly Phe Ser Gly Asp Gly Arg Ala Ile Trp Ser Lys Asn
50 55 60

Pro Asn Phe Thr Pro Val Asn Glu Ser Gln Leu Phe Leu Tyr Asp Thr
65 70 75 80

Phe Pro Lys Asn Phe Phe Trp Gly Ile Gly Thr Gly Ala Leu Gln Val
85 90 95

Glu Gly Ser Trp Lys Lys Asp Gly Lys Gly Pro Ser Ile Trp Asp His
100 105 110

Phe Ile His Thr His Leu Lys Asn Val Ser Ser Thr Asn Gly Ser Ser
115 120 125

Asp Ser Tyr Ile Phe Leu Glu Lys Asp Leu Ser Ala Leu Asp Phe Ile
130 135 140

Gly Val Ser Phe Tyr Gln Phe Ser Ile Ser Trp Pro Arg Leu Phe Pro
145 150 155 160

Asp Gly Ile Val Thr Val Ala Asn Ala Lys Gly Leu Gln Tyr Tyr Ser
165 170 175

Thr Leu Leu Asp Ala Leu Val Leu Arg Asn Ile Glu Pro Ile Val Thr
180 185 190

Leu Tyr His Trp Asp Leu Pro Leu Ala Leu Gln Glu Lys Tyr Gly Gly
195 200 205

Trp Lys Asn Asp Thr Ile Ile Asp Ile Phe Asn Asp Tyr Ala Thr Tyr

```
    210                 215                 220

Cys Phe Gln Met Phe Gly Asp Arg Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile His
225                 230                 235                 240

Asn Pro Tyr Leu Val Ala Trp His Gly Tyr Gly Thr Gly Met His Ala
                245                 250                 255

Pro Gly Glu Lys Gly Asn Leu Ala Ala Val Tyr Thr Val Gly His Asn
            260                 265                 270

Leu Ile Lys Ala His Ser Lys Val Trp His Asn Tyr Asn Thr His Phe
        275                 280                 285

Arg Pro His Gln Lys Gly Trp Leu Ser Ile Thr Leu Gly Ser His Trp
    290                 295                 300

Ile Glu Pro Asn Arg Thr Asp Asn Met Glu Asp Val Ile Asn Cys Gln
305                 310                 315                 320

His Ser Met Ser Ser Val Leu Gly Trp Phe Ala Asn Pro Ile His Gly
                325                 330                 335

Asp Gly Asp Tyr Pro Glu Phe Met Lys Thr Gly Ala Met Ile Pro Glu
            340                 345                 350

Phe Ser Glu Ala Glu Lys Glu Glu Val Arg Gly Thr Ala Asp Phe Phe
        355                 360                 365

Ala Phe Ser Phe Gly Pro Asn Asn Phe Arg Pro Ser Asn Thr Val Val
    370                 375                 380

Lys Met Gly Gln Asn Val Ser Leu Asn Leu Arg Gln Val Leu Asn Trp
385                 390                 395                 400

Ile Lys Leu Glu Tyr Asp Asp Pro Gln Ile Leu Ile Ser Glu Asn Gly
                405                 410                 415

Trp Phe Thr Asp Ser Tyr Ile Lys Thr Glu Asp Thr Thr Ala Ile Tyr
            420                 425                 430

Met Met Lys Asn Phe Leu Asn Gln Val Leu Gln Ala Ile Lys Phe Asp
        435                 440                 445

Glu Ile Arg Val Phe Gly Tyr Thr Ala Trp Thr Leu Leu Asp Gly Phe
    450                 455                 460
```

```
Glu Trp Gln Asp Ala Tyr Thr Thr Arg Arg Gly Leu Phe Tyr Val Asp
465                 470                 475                 480

Phe Asn Ser Glu Gln Lys Glu Arg Lys Pro Lys Ser Ser Ala His Tyr
                485                 490                 495

Tyr Lys Gln Ile Ile Gln Asp Asn Gly Phe Ser Leu Lys Glu Ser Thr
            500                 505                 510

Pro Asp Val Gln Gly Gln Phe Pro Cys Asp Phe Ser Trp Gly Val Thr
        515                 520                 525

Glu Ser Val Leu Lys Pro Glu Ser Val Ala Ser Ser Pro Gln Phe Ser
    530                 535                 540

Asp Pro His Leu Tyr Val Trp Asn Ala Thr Gly Asn Arg Leu Leu His
545                 550                 555                 560

Arg Val Glu Gly Val Arg Leu Lys Thr Arg Pro Ala Gln Cys Thr Asp
                565                 570                 575

Phe Val Asn Ile Lys Lys Gln Leu Glu Met Leu Ala Arg Met Lys Val
            580                 585                 590

Thr His Tyr Arg Phe Ala Leu Asp Trp Ala Ser Val Leu Pro Thr Gly
        595                 600                 605

Asn Leu Ser Ala Val Asn Arg Gln Ala Leu Arg Tyr Tyr Arg Cys Val
    610                 615                 620

Val Ser Glu Gly Leu Lys Leu Gly Ile Ser Ala Met Val Thr Leu Tyr
625                 630                 635                 640

Tyr Pro Thr His Ala His Leu Gly Leu Pro Glu Pro Leu Leu His Ala
                645                 650                 655

Asp Gly Trp Leu Asn Pro Ser Thr Ala Glu Ala Phe Gln Ala Tyr Ala
            660                 665                 670

Gly Leu Cys Phe Gln Glu Leu Gly Asp Leu Val Lys Leu Trp Ile Thr
        675                 680                 685

Ile Asn Glu Pro Asn Arg Leu Ser Asp Ile Tyr Asn Arg Ser Gly Asn
    690                 695                 700
```

```
Asp Thr Tyr Gly Ala Ala His Asn Leu Leu Val Ala His Ala Leu Ala
705                 710                 715                 720

Trp Arg Leu Tyr Asp Gln Gln Phe Arg Pro Ser Gln Arg Gly Ala Val
                725                 730                 735

Ser Leu Ser Leu His Ala Asp Trp Ala Glu Pro Ala Asn Pro Tyr Ala
            740                 745                 750

Asp Ser His Trp Arg Ala Ala Glu Arg Phe Leu Gln Phe Glu Ile Ala
        755                 760                 765

Trp Phe Ala Glu Pro Leu Phe Lys Thr Gly Asp Tyr Pro Ala Ala Met
    770                 775                 780

Arg Glu Tyr Ile Ala Ser Lys His Arg Arg Gly Leu Ser Ser Ser Ala
785                 790                 795                 800

Leu Pro Arg Leu Thr Glu Ala Glu Arg Arg Leu Leu Lys Gly Thr Val
                805                 810                 815

Asp Phe Cys Ala Leu Asn His Phe Thr Thr Arg Phe Val Met His Glu
            820                 825                 830

Gln Leu Ala Gly Ser Arg Tyr Asp Ser Asp Arg Asp Ile Gln Phe Leu
        835                 840                 845

Gln Asp Ile Thr Arg Leu Ser Ser Pro Thr Arg Leu Ala Val Ile Pro
    850                 855                 860

Trp Gly Val Arg Lys Leu Leu Arg Trp Val Arg Arg Asn Tyr Gly Asp
865                 870                 875                 880

Met Asp Ile Tyr Ile Thr Ala Ser Gly Ile Asp Asp Gln Ala Leu Glu
                885                 890                 895

Asp Asp Arg Leu Arg Lys Tyr Tyr Leu Gly Lys Tyr Leu Gln Glu Val
            900                 905                 910

Leu Lys Ala Tyr Leu Ile Asp Lys Val Arg Ile Lys Gly Tyr Tyr Ala
        915                 920                 925

Phe Lys Leu Ala Glu Glu Lys Ser Lys Pro Arg Phe Gly Phe Phe Thr
    930                 935                 940
```

```
Ser Asp Phe Lys Ala Lys Ser Ser Ile Gln Phe Tyr Asn Lys Val Ile
945                 950                 955                 960

Ser Ser Arg Gly Phe Pro Phe Glu Asn Ser Ser Ser Arg Cys Ser Gln
                965                 970                 975

Thr Gln Glu Asn Thr Glu Cys Thr Val Cys Leu Phe Leu Val Gln Lys
            980                 985                 990

Lys Pro Leu Ile Phe Leu Gly Cys  Cys Phe Phe Ser Thr  Leu Val Leu
        995                 1000                1005

Leu Leu  Ser Ile Ala Ile Phe  Gln Arg Gln Lys Arg  Arg Lys Phe
    1010                1015                1020

Trp Lys  Ala Lys Asn Leu Gln  His Ile Pro Leu Lys  Lys Gly Lys
    1025                1030                1035

Arg Val  Val Ser
    1040
```

<210> 461
<211> 1044
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 461

```
Met Lys Pro Gly Cys Ala Ala Gly Ser Pro Gly Asn Glu Trp Ile Phe
1               5                   10                  15

Phe Ser Thr Asp Glu Ile Thr Thr Arg Tyr Arg Asn Thr Met Ser Asn
            20                  25                  30

Gly Gly Leu Gln Arg Ser Val Ile Leu Ser Ala Leu Ile Leu Leu Arg
        35                  40                  45

Ala Val Thr Gly Phe Ser Gly Asp Gly Arg Ala Ile Trp Ser Lys Asn
    50                  55                  60

Pro Asn Phe Thr Pro Val Asn Glu Ser Gln Leu Phe Leu Tyr Asp Thr
65                  70                  75                  80

Phe Pro Lys Asn Phe Phe Trp Gly Ile Gly Thr Gly Ala Leu Gln Val
                85                  90                  95
```

```
Glu Gly Ser Trp Lys Lys Asp Gly Lys Gly Pro Ser Ile Trp Asp His
            100                 105                 110

Phe Ile His Thr His Leu Lys Asn Val Ser Ser Thr Asn Gly Ser Ser
        115                 120                 125

Asp Ser Tyr Ile Phe Leu Glu Lys Asp Leu Ser Ala Leu Asp Phe Ile
    130                 135                 140

Gly Val Ser Phe Tyr Gln Phe Ser Ile Ser Trp Pro Arg Leu Phe Pro
145                 150                 155                 160

Asp Gly Ile Val Thr Val Ala Asn Ala Lys Gly Leu Gln Tyr Tyr Ser
                165                 170                 175

Thr Leu Leu Asp Ala Leu Val Leu Arg Asn Ile Glu Pro Ile Val Thr
            180                 185                 190

Leu Tyr His Trp Asp Leu Pro Leu Ala Leu Gln Glu Lys Tyr Gly Gly
        195                 200                 205

Trp Lys Asn Asp Thr Ile Ile Asp Ile Phe Asn Asp Tyr Ala Thr Tyr
    210                 215                 220

Cys Phe Gln Met Phe Gly Asp Arg Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile His
225                 230                 235                 240

Asn Pro Tyr Leu Val Ala Trp His Gly Tyr Gly Thr Gly Met His Ala
                245                 250                 255

Pro Gly Glu Lys Gly Asn Leu Ala Ala Val Tyr Thr Val Gly His Asn
            260                 265                 270

Leu Ile Lys Ala His Ser Lys Val Trp His Asn Tyr Asn Thr His Phe
        275                 280                 285

Arg Pro His Gln Lys Gly Trp Leu Ser Ile Thr Leu Gly Ser His Trp
    290                 295                 300

Ile Glu Pro Asn Arg Ser Glu Asn Thr Met Asp Ile Phe Lys Cys Gln
305                 310                 315                 320

Gln Ser Met Val Ser Val Leu Gly Trp Phe Ala Asn Pro Ile His Gly
                325                 330                 335
```

```
Asp Gly Asp Tyr Pro Glu Gly Met Arg Lys Lys Leu Phe Ser Val Leu
            340                 345                 350

Pro Ile Phe Ser Glu Ala Glu Lys His Glu Met Arg Gly Thr Ala Asp
        355                 360                 365

Phe Phe Ala Phe Ser Phe Gly Pro Asn Asn Phe Lys Pro Leu Asn Thr
    370                 375                 380

Met Ala Lys Met Gly Gln Asn Val Ser Leu Asn Leu Arg Glu Ala Leu
385                 390                 395                 400

Asn Trp Ile Lys Leu Glu Tyr Asn Asn Pro Arg Ile Leu Ile Ala Glu
                405                 410                 415

Asn Gly Trp Phe Thr Asp Ser Tyr Ile Lys Thr Glu Asp Thr Thr Ala
            420                 425                 430

Ile Tyr Met Met Lys Asn Phe Leu Asn Gln Val Leu Gln Ala Ile Lys
        435                 440                 445

Phe Asp Glu Ile Arg Val Phe Gly Tyr Thr Ala Trp Thr Leu Leu Asp
    450                 455                 460

Gly Phe Glu Trp Gln Asp Ala Tyr Thr Thr Arg Arg Gly Leu Phe Tyr
465                 470                 475                 480

Val Asp Phe Asn Ser Glu Gln Lys Glu Arg Lys Pro Lys Ser Ser Ala
                485                 490                 495

His Tyr Tyr Lys Gln Ile Ile Gln Asp Asn Gly Phe Pro Leu Lys Glu
            500                 505                 510

Ser Thr Pro Asp Met Lys Gly Arg Phe Pro Cys Asp Phe Ser Trp Gly
        515                 520                 525

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

Phe Ser Asp Pro His Leu Tyr Val Trp Asn Ala Thr Gly Asn Arg Leu
545                 550                 555                 560

Leu His Arg Val Glu Gly Val Arg Leu Lys Thr Arg Pro Ala Gln Cys
                565                 570                 575

Thr Asp Phe Val Asn Ile Lys Lys Gln Leu Glu Met Leu Ala Arg Met
```

```
            580                 585                 590

Lys Val Thr His Tyr Arg Phe Ala Leu Asp Trp Ala Ser Val Leu Pro
        595                 600                 605

Thr Gly Asn Leu Ser Ala Val Asn Arg Gln Ala Leu Arg Tyr Tyr Arg
    610                 615                 620

Cys Val Val Ser Glu Gly Leu Lys Leu Gly Ile Ser Ala Met Val Thr
625                 630                 635                 640

Leu Tyr Tyr Pro Thr His Ala His Leu Gly Leu Pro Glu Pro Leu Leu
                645                 650                 655

His Ala Asp Gly Trp Leu Asn Pro Ser Thr Ala Glu Ala Phe Gln Ala
            660                 665                 670

Tyr Ala Gly Leu Cys Phe Gln Glu Leu Gly Asp Leu Val Lys Leu Trp
        675                 680                 685

Ile Thr Ile Asn Glu Pro Asn Arg Leu Ser Asp Ile Tyr Asn Arg Ser
    690                 695                 700

Gly Asn Asp Thr Tyr Gly Ala Ala His Asn Leu Leu Val Ala His Ala
705                 710                 715                 720

Leu Ala Trp Arg Leu Tyr Asp Gln Gln Phe Arg Pro Ser Gln Arg Gly
                725                 730                 735

Ala Val Ser Leu Ser Leu His Ala Asp Trp Ala Glu Pro Ala Asn Pro
            740                 745                 750

Tyr Ala Asp Ser His Trp Arg Ala Ala Glu Arg Phe Leu Gln Phe Glu
        755                 760                 765

Ile Ala Trp Phe Ala Glu Pro Leu Phe Lys Thr Gly Asp Tyr Pro Ala
    770                 775                 780

Ala Met Arg Glu Tyr Ile Ala Ser Lys His Arg Arg Gly Leu Ser Ser
785                 790                 795                 800

Ser Ala Leu Pro Arg Leu Thr Glu Ala Glu Arg Arg Leu Leu Lys Gly
                805                 810                 815

Thr Val Asp Phe Cys Ala Leu Asn His Phe Thr Thr Arg Phe Val Met
            820                 825                 830
```

```
His Glu Gln Leu Ala Gly Ser Arg Tyr Asp Ser Asp Arg Asp Ile Gln
        835                 840                 845

Phe Leu Gln Asp Ile Thr Arg Leu Ser Ser Pro Thr Arg Leu Ala Val
    850                 855                 860

Ile Pro Trp Gly Val Arg Lys Leu Leu Arg Trp Val Arg Arg Asn Tyr
865                 870                 875                 880

Gly Asp Met Asp Ile Tyr Ile Thr Ala Ser Gly Ile Asp Asp Gln Ala
                885                 890                 895

Leu Glu Asp Asp Arg Leu Arg Lys Tyr Tyr Leu Gly Lys Tyr Leu Gln
            900                 905                 910

Glu Val Leu Lys Ala Tyr Leu Ile Asp Lys Val Arg Ile Lys Gly Tyr
        915                 920                 925

Tyr Ala Phe Lys Leu Ala Glu Glu Lys Ser Lys Pro Arg Phe Gly Phe
    930                 935                 940

Phe Thr Ser Asp Phe Lys Ala Lys Ser Ser Ile Gln Phe Tyr Asn Lys
945                 950                 955                 960

Val Ile Ser Ser Arg Gly Phe Pro Phe Glu Asn Ser Ser Ser Arg Cys
                965                 970                 975

Ser Gln Thr Gln Glu Asn Thr Glu Cys Thr Val Cys Leu Phe Leu Val
            980                 985                 990

Gln Lys Lys Pro Leu Ile Phe Leu  Gly Cys Cys Phe Phe  Ser Thr Leu
        995                 1000                1005

Val Leu  Leu Leu Ser Ile Ala  Ile Phe Gln Arg Gln  Lys Arg Arg
    1010                1015                1020

Lys Phe  Trp Lys Ala Lys Asn  Leu Gln His Ile Pro  Leu Lys Lys
    1025                1030                1035

Gly Lys  Arg Val Val Ser
    1040
```

<210> 462
<211> 1044
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 462
Met Lys Pro Gly Cys Ala Ala Gly Ser Pro Gly Asn Glu Trp Ile Phe
1 5 10 15

Phe Ser Thr Asp Glu Ile Thr Thr Arg Tyr Arg Asn Thr Met Ser Asn
20 25 30

Gly Gly Leu Gln Arg Ser Val Ile Leu Ser Ala Leu Ile Leu Leu Arg
35 40 45

Ala Val Thr Gly Phe Ser Gly Asp Gly Arg Ala Ile Trp Ser Lys Asn
50 55 60

Pro Asn Phe Thr Pro Val Asn Glu Ser Gln Leu Phe Leu Tyr Asp Thr
65 70 75 80

Phe Pro Lys Asn Phe Phe Trp Gly Ile Gly Thr Gly Ala Leu Gln Val
85 90 95

Glu Gly Ser Trp Lys Lys Asp Gly Lys Gly Pro Ser Ile Trp Asp His
100 105 110

Phe Ile His Thr His Leu Lys Asn Val Ser Ser Thr Asn Gly Ser Ser
115 120 125

Asp Ser Tyr Ile Phe Leu Glu Lys Asp Leu Ser Ala Leu Asp Phe Ile
130 135 140

Gly Val Ser Phe Tyr Gln Phe Ser Ile Ser Trp Pro Arg Leu Phe Pro
145 150 155 160

Asp Gly Ile Val Thr Val Ala Asn Ala Lys Gly Leu Gln Tyr Tyr Ser
165 170 175

Thr Leu Leu Asp Ala Leu Val Leu Arg Asn Ile Glu Pro Ile Val Thr
180 185 190

Leu Tyr His Trp Asp Leu Pro Leu Ala Leu Gln Glu Lys Tyr Gly Gly
195 200 205

Trp Lys Asn Asp Thr Ile Ile Asp Ile Phe Asn Asp Tyr Ala Thr Tyr
210 215 220

```
Cys Phe Gln Met Phe Gly Asp Arg Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile His
225                 230                 235                 240

Asn Pro Tyr Leu Val Ala Trp His Gly Tyr Gly Thr Gly Met His Ala
                245                 250                 255

Pro Gly Glu Lys Gly Asn Leu Ala Ala Val Tyr Thr Val Gly His Asn
            260                 265                 270

Leu Ile Lys Ala His Ser Lys Val Trp His Asn Tyr Asn Thr His Phe
        275                 280                 285

Arg Pro His Gln Lys Gly Trp Leu Ser Ile Thr Leu Gly Ser His Trp
    290                 295                 300

Ile Glu Pro Asn Arg Ser Glu Asn Thr Met Asp Ile Phe Lys Cys Gln
305                 310                 315                 320

Gln Ser Met Val Ser Val Leu Gly Trp Phe Ala Asn Pro Ile His Gly
                325                 330                 335

Asp Gly Asp Tyr Pro Glu Gly Met Arg Lys Lys Leu Phe Ser Val Leu
            340                 345                 350

Pro Ile Phe Ser Glu Ala Glu Lys His Glu Met Arg Gly Thr Ala Asp
        355                 360                 365

Phe Phe Ala Phe Ser Phe Gly Pro Asn Asn Phe Lys Pro Leu Asn Thr
    370                 375                 380

Met Ala Lys Met Gly Gln Asn Val Ser Leu Asn Leu Arg Glu Ala Leu
385                 390                 395                 400

Asn Trp Ile Lys Leu Glu Tyr Asn Asn Pro Arg Ile Leu Ile Ala Glu
                405                 410                 415

Asn Gly Trp Phe Thr Asp Ser Arg Val Lys Thr Glu Asp Thr Thr Ala
            420                 425                 430

Ile Tyr Met Met Lys Asn Phe Leu Ser Gln Val Leu Gln Ala Ile Arg
        435                 440                 445

Leu Asp Glu Ile Arg Val Phe Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Leu Asp
    450                 455                 460
```

```
Gly Phe Glu Trp Gln Asp Ala Tyr Thr Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr
465                 470                 475                 480

Val Asp Phe Asn Ser Lys Gln Lys Glu Arg Lys Pro Lys Ser Ser Ala
                485                 490                 495

His Tyr Tyr Lys Gln Ile Ile Arg Glu Asn Gly Phe Pro Leu Lys Glu
            500                 505                 510

Ser Thr Pro Asp Met Lys Gly Arg Phe Pro Cys Asp Phe Ser Trp Gly
        515                 520                 525

Val Thr Glu Ser Val Leu Lys Pro Glu Phe Thr Val Ser Ser Pro Gln
    530                 535                 540

Phe Thr Asp Pro His Leu Tyr Val Trp Asn Val Thr Gly Asn Arg Leu
545                 550                 555                 560

Leu Tyr Arg Val Glu Gly Val Arg Leu Lys Thr Arg Pro Ser Gln Cys
                565                 570                 575

Thr Asp Tyr Val Ser Ile Lys Lys Arg Val Glu Met Leu Ala Lys Met
            580                 585                 590

Lys Val Thr His Tyr Gln Phe Ala Leu Asp Trp Thr Ser Ile Leu Pro
        595                 600                 605

Thr Gly Asn Leu Ser Lys Val Asn Arg Gln Val Leu Arg Tyr Tyr Arg
    610                 615                 620

Cys Val Val Ser Glu Gly Leu Lys Leu Gly Ile Ser Ala Met Val Thr
625                 630                 635                 640

Leu Tyr Tyr Pro Thr His Ala His Leu Gly Leu Pro Glu Pro Leu Leu
                645                 650                 655

His Ala Asp Gly Trp Leu Asn Pro Ser Thr Ala Glu Ala Phe Gln Ala
            660                 665                 670

Tyr Ala Gly Leu Cys Phe Gln Glu Leu Gly Asp Leu Val Lys Leu Trp
        675                 680                 685

Ile Thr Ile Asn Glu Pro Asn Arg Leu Ser Asp Ile Tyr Asn Arg Ser
    690                 695                 700
```

```
Gly Asn Asp Thr Tyr Gly Ala Ala His Asn Leu Leu Val Ala His Ala
705                 710                 715                 720

Leu Ala Trp Arg Leu Tyr Asp Gln Gln Phe Arg Pro Ser Gln Arg Gly
                725                 730                 735

Ala Val Ser Leu Ser Leu His Ala Asp Trp Ala Glu Pro Ala Asn Pro
            740                 745                 750

Tyr Ala Asp Ser His Trp Arg Ala Ala Glu Arg Phe Leu Gln Phe Glu
        755                 760                 765

Ile Ala Trp Phe Ala Glu Pro Leu Phe Lys Thr Gly Asp Tyr Pro Ala
    770                 775                 780

Ala Met Arg Glu Tyr Ile Ala Ser Lys His Arg Arg Gly Leu Ser Ser
785                 790                 795                 800

Ser Ala Leu Pro Arg Leu Thr Glu Ala Glu Arg Arg Leu Leu Lys Gly
                805                 810                 815

Thr Val Asp Phe Cys Ala Leu Asn His Phe Thr Thr Arg Phe Val Met
            820                 825                 830

His Glu Gln Leu Ala Gly Ser Arg Tyr Asp Ser Asp Arg Asp Ile Gln
        835                 840                 845

Phe Leu Gln Asp Ile Thr Arg Leu Ser Ser Pro Thr Arg Leu Ala Val
    850                 855                 860

Ile Pro Trp Gly Val Arg Lys Leu Leu Arg Trp Val Arg Arg Asn Tyr
865                 870                 875                 880

Gly Asp Met Asp Ile Tyr Ile Thr Ala Ser Gly Ile Asp Asp Gln Ala
                885                 890                 895

Leu Glu Asp Asp Arg Leu Arg Lys Tyr Tyr Leu Gly Lys Tyr Leu Gln
            900                 905                 910

Glu Val Leu Lys Ala Tyr Leu Ile Asp Lys Val Arg Ile Lys Gly Tyr
        915                 920                 925

Tyr Ala Phe Lys Leu Ala Glu Glu Lys Ser Lys Pro Arg Phe Gly Phe
    930                 935                 940

Phe Thr Ser Asp Phe Lys Ala Lys Ser Ser Ile Gln Phe Tyr Asn Lys
```

945 950 955 960

Val Ile Ser Ser Arg Gly Phe Pro Phe Glu Asn Ser Ser Ser Arg Cys
965 970 975

Ser Gln Thr Gln Glu Asn Thr Glu Cys Thr Val Cys Leu Phe Leu Val
980 985 990

Gln Lys Lys Pro Leu Ile Phe Leu Gly Cys Cys Phe Phe Ser Thr Leu
995 1000 1005

Val Leu Leu Leu Ser Ile Ala Ile Phe Gln Arg Gln Lys Arg Arg
1010 1015 1020

Lys Phe Trp Lys Ala Lys Asn Leu Gln His Ile Pro Leu Lys Lys
1025 1030 1035

Gly Lys Arg Val Val Ser
1040

<210> 463
<211> 1044
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 463
Met Lys Pro Gly Cys Ala Ala Gly Ser Pro Gly Asn Glu Trp Ile Phe
1 5 10 15

Phe Ser Thr Asp Glu Ile Thr Thr Arg Tyr Arg Asn Thr Met Ser Asn
20 25 30

Gly Gly Leu Gln Arg Ser Val Ile Leu Ser Ala Leu Ile Leu Leu Arg
35 40 45

Ala Val Thr Gly Phe Ser Gly Asp Gly Arg Ala Ile Trp Ser Lys Asn
50 55 60

Pro Asn Phe Thr Pro Val Asn Glu Ser Gln Leu Phe Leu Tyr Asp Thr
65 70 75 80

Phe Pro Lys Asn Phe Phe Trp Gly Ile Gly Thr Gly Ala Leu Gln Val
85 90 95

```
Glu Gly Ser Trp Lys Lys Asp Gly Lys Gly Pro Ser Ile Trp Asp His
            100                 105                 110

Phe Ile His Thr His Leu Lys Asn Val Ser Ser Thr Asn Gly Ser Ser
        115                 120                 125

Asp Ser Tyr Ile Phe Leu Glu Lys Asp Leu Ser Ala Leu Asp Phe Ile
    130                 135                 140

Gly Val Ser Phe Tyr Gln Phe Ser Ile Ser Trp Pro Arg Leu Phe Pro
145                 150                 155                 160

Asp Gly Ile Val Thr Val Ala Asn Ala Lys Gly Leu Gln Tyr Tyr Ser
                165                 170                 175

Thr Leu Leu Asp Ala Leu Val Leu Arg Asn Ile Glu Pro Ile Val Thr
            180                 185                 190

Leu Tyr His Trp Asp Leu Pro Leu Ala Leu Gln Glu Lys Tyr Gly Gly
        195                 200                 205

Trp Lys Asn Asp Thr Ile Ile Asp Ile Phe Asn Asp Tyr Ala Thr Tyr
    210                 215                 220

Cys Phe Gln Met Phe Gly Asp Arg Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile His
225                 230                 235                 240

Asn Pro Tyr Leu Val Ala Trp His Gly Tyr Gly Thr Gly Met His Ala
                245                 250                 255

Pro Gly Glu Lys Gly Asn Leu Ala Ala Val Tyr Thr Val Gly His Asn
            260                 265                 270

Leu Ile Lys Ala His Ser Lys Val Trp His Asn Tyr Asn Thr His Phe
        275                 280                 285

Arg Pro His Gln Lys Gly Trp Leu Ser Ile Thr Leu Gly Ser His Trp
    290                 295                 300

Ile Glu Pro Asn Arg Ser Glu Asn Thr Met Asp Ile Phe Lys Cys Gln
305                 310                 315                 320

Gln Ser Met Val Ser Val Leu Gly Trp Phe Ala Asn Pro Ile His Gly
                325                 330                 335

Asp Gly Asp Tyr Pro Glu Gly Met Arg Lys Lys Leu Phe Ser Val Leu
```

```
            340                 345                 350

Pro Ile Phe Ser Glu Ala Glu Lys His Glu Met Arg Gly Thr Ala Asp
        355                 360                 365

Phe Phe Ala Phe Ser Phe Gly Pro Asn Asn Phe Lys Pro Leu Asn Thr
    370                 375                 380

Met Ala Lys Met Gly Gln Asn Val Ser Leu Asn Leu Arg Glu Ala Leu
385                 390                 395                 400

Asn Trp Ile Lys Leu Glu Tyr Asn Asn Pro Arg Ile Leu Ile Ala Glu
                405                 410                 415

Asn Gly Trp Phe Thr Asp Ser Arg Val Lys Thr Glu Asp Thr Thr Ala
            420                 425                 430

Ile Tyr Met Met Lys Asn Phe Leu Ser Gln Val Leu Gln Ala Ile Arg
        435                 440                 445

Leu Asp Glu Ile Arg Val Phe Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Leu Asp
    450                 455                 460

Gly Phe Glu Trp Gln Asp Ala Tyr Thr Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr
465                 470                 475                 480

Val Asp Phe Asn Ser Lys Gln Lys Glu Arg Lys Pro Lys Ser Ser Ala
                485                 490                 495

His Tyr Tyr Lys Gln Ile Ile Arg Glu Asn Gly Phe Ser Leu Lys Glu
            500                 505                 510

Ser Thr Pro Asp Val Gln Gly Gln Phe Pro Cys Asp Phe Ser Trp Gly
        515                 520                 525

Val Thr Glu Ser Val Leu Lys Pro Glu Phe Thr Val Ser Ser Pro Gln
    530                 535                 540

Phe Thr Asp Pro His Leu Tyr Val Trp Asn Val Thr Gly Asn Arg Leu
545                 550                 555                 560

Leu Tyr Arg Val Glu Gly Val Arg Leu Lys Thr Arg Pro Ser Gln Cys
                565                 570                 575

Thr Asp Tyr Val Ser Ile Lys Lys Arg Val Glu Met Leu Ala Lys Met
            580                 585                 590
```

```
Lys Val Thr His Tyr Gln Phe Ala Leu Asp Trp Thr Ser Ile Leu Pro
        595                 600                 605

Thr Gly Asn Leu Ser Lys Val Asn Arg Gln Val Leu Arg Tyr Tyr Arg
    610                 615                 620

Cys Val Val Ser Glu Gly Leu Lys Leu Gly Val Phe Pro Met Val Thr
625                 630                 635                 640

Leu Tyr His Pro Thr His Ser His Leu Gly Leu Pro Leu Pro Leu Leu
                645                 650                 655

Ser Ser Gly Gly Trp Leu Asn Met Asn Thr Ala Lys Ala Phe Gln Asp
            660                 665                 670

Tyr Ala Glu Leu Cys Phe Arg Glu Leu Gly Asp Leu Val Lys Leu Trp
        675                 680                 685

Ile Thr Ile Asn Glu Pro Asn Arg Leu Ser Asp Met Tyr Asn Arg Thr
    690                 695                 700

Ser Asn Asp Thr Tyr Arg Ala Ala His Asn Leu Met Ile Ala His Ala
705                 710                 715                 720

Gln Val Trp His Leu Tyr Asp Arg Gln Tyr Arg Pro Val Gln His Gly
                725                 730                 735

Ala Val Ser Leu Ser Leu His Ala Asp Trp Ala Glu Pro Ala Asn Pro
            740                 745                 750

Tyr Ala Asp Ser His Trp Arg Ala Ala Glu Arg Phe Leu Gln Phe Glu
        755                 760                 765

Ile Ala Trp Phe Ala Glu Pro Leu Phe Lys Thr Gly Asp Tyr Pro Ala
    770                 775                 780

Ala Met Arg Glu Tyr Ile Ala Ser Lys His Arg Arg Gly Leu Ser Ser
785                 790                 795                 800

Ser Ala Leu Pro Arg Leu Thr Glu Ala Glu Arg Arg Leu Leu Lys Gly
                805                 810                 815

Thr Val Asp Phe Cys Ala Leu Asn His Phe Thr Thr Arg Phe Val Met
            820                 825                 830
```

```
His Glu Gln Leu Ala Gly Ser Arg Tyr Asp Ser Asp Arg Asp Ile Gln
        835                 840                 845

Phe Leu Gln Asp Ile Thr Arg Leu Ser Ser Pro Thr Arg Leu Ala Val
    850                 855                 860

Ile Pro Trp Gly Val Arg Lys Leu Leu Arg Trp Val Arg Arg Asn Tyr
865                 870                 875                 880

Gly Asp Met Asp Ile Tyr Ile Thr Ala Ser Gly Ile Asp Asp Gln Ala
                885                 890                 895

Leu Glu Asp Asp Arg Leu Arg Lys Tyr Tyr Leu Gly Lys Tyr Leu Gln
            900                 905                 910

Glu Val Leu Lys Ala Tyr Leu Ile Asp Lys Val Arg Ile Lys Gly Tyr
        915                 920                 925

Tyr Ala Phe Lys Leu Ala Glu Glu Lys Ser Lys Pro Arg Phe Gly Phe
    930                 935                 940

Phe Thr Ser Asp Phe Lys Ala Lys Ser Ser Ile Gln Phe Tyr Asn Lys
945                 950                 955                 960

Val Ile Ser Ser Arg Gly Phe Pro Phe Glu Asn Ser Ser Ser Arg Cys
                965                 970                 975

Ser Gln Thr Gln Glu Asn Thr Glu Cys Thr Val Cys Leu Phe Leu Val
            980                 985                 990

Gln Lys Lys Pro Leu Ile Phe Leu  Gly Cys Cys Phe Phe  Ser Thr Leu
        995                 1000                1005

Val Leu  Leu Leu Ser Ile Ala  Ile Phe Gln Arg Gln  Lys Arg Arg
    1010                1015                1020

Lys Phe  Trp Lys Ala Lys Asn  Leu Gln His Ile Pro  Leu Lys Lys
    1025                1030                1035

Gly Lys  Arg Val Val Ser
    1040
```

<210> 464
<211> 1044
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 464

```
Met Lys Pro Gly Cys Ala Ala Gly Ser Pro Gly Asn Glu Trp Ile Phe
1               5                  10                  15

Phe Ser Thr Asp Glu Ile Thr Thr Arg Tyr Arg Asn Thr Met Ser Asn
            20                  25                  30

Gly Gly Leu Gln Arg Ser Val Ile Leu Ser Ala Leu Ile Leu Leu Arg
        35                  40                  45

Ala Val Thr Gly Phe Ser Gly Asp Gly Arg Ala Ile Trp Ser Lys Asn
    50                  55                  60

Pro Asn Phe Thr Pro Val Asn Glu Ser Gln Leu Phe Leu Tyr Asp Thr
65                  70                  75                  80

Phe Pro Lys Asn Phe Phe Trp Gly Ile Gly Thr Gly Ala Leu Gln Val
                85                  90                  95

Glu Gly Ser Trp Lys Lys Asp Gly Lys Gly Pro Ser Ile Trp Asp His
            100                 105                 110

Phe Ile His Thr His Leu Lys Asn Val Ser Ser Thr Asn Gly Ser Ser
        115                 120                 125

Asp Ser Tyr Ile Phe Leu Glu Lys Asp Leu Ser Ala Leu Asp Phe Ile
    130                 135                 140

Gly Val Ser Phe Tyr Gln Phe Ser Ile Ser Trp Pro Arg Leu Phe Pro
145                 150                 155                 160

Asp Gly Ile Val Thr Val Ala Asn Ala Lys Gly Leu Gln Tyr Tyr Ser
                165                 170                 175

Thr Leu Leu Asp Ala Leu Val Leu Arg Asn Ile Glu Pro Ile Val Thr
            180                 185                 190

Leu Tyr His Trp Asp Leu Pro Leu Ala Leu Gln Glu Lys Tyr Gly Gly
        195                 200                 205

Trp Lys Asn Asp Thr Ile Ile Asp Ile Phe Asn Asp Tyr Ala Thr Tyr
    210                 215                 220
```

```
Cys Phe Gln Met Phe Gly Asp Arg Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile His
225                 230                 235                 240

Asn Pro Tyr Leu Val Ala Trp His Gly Tyr Gly Thr Gly Met His Ala
                245                 250                 255

Pro Gly Glu Lys Gly Asn Leu Ala Ala Val Tyr Thr Val Gly His Asn
            260                 265                 270

Leu Ile Lys Ala His Ser Lys Val Trp His Asn Tyr Asn Thr His Phe
        275                 280                 285

Arg Pro His Gln Lys Gly Trp Leu Ser Ile Thr Leu Gly Ser His Trp
    290                 295                 300

Ile Glu Pro Asn Arg Ser Glu Asn Thr Met Asp Ile Phe Lys Cys Gln
305                 310                 315                 320

Gln Ser Met Val Ser Val Leu Gly Trp Phe Ala Asn Pro Ile His Gly
                325                 330                 335

Asp Gly Asp Tyr Pro Glu Gly Met Arg Lys Lys Leu Phe Ser Val Leu
            340                 345                 350

Pro Ile Phe Ser Glu Ala Glu Lys His Glu Met Arg Gly Thr Ala Asp
        355                 360                 365

Phe Phe Ala Phe Ser Phe Gly Pro Asn Asn Phe Lys Pro Leu Asn Thr
    370                 375                 380

Met Ala Lys Met Gly Gln Asn Val Ser Leu Asn Leu Arg Glu Ala Leu
385                 390                 395                 400

Asn Trp Ile Lys Leu Glu Tyr Asn Asn Pro Arg Ile Leu Ile Ala Glu
                405                 410                 415

Asn Gly Trp Phe Thr Asp Ser Arg Val Lys Thr Glu Asp Thr Thr Ala
            420                 425                 430

Ile Tyr Met Met Lys Asn Phe Leu Ser Gln Val Leu Gln Ala Ile Arg
        435                 440                 445

Leu Asp Glu Ile Arg Val Phe Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Leu Asp
    450                 455                 460
```

```
Gly Phe Glu Trp Gln Asp Ala Tyr Thr Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr
465                 470                 475                 480

Val Asp Phe Asn Ser Lys Gln Lys Glu Arg Lys Pro Lys Ser Ser Ala
                485                 490                 495

His Tyr Tyr Lys Gln Ile Ile Arg Glu Asn Gly Phe Ser Leu Lys Glu
            500                 505                 510

Ser Thr Pro Asp Val Gln Gly Gln Phe Pro Cys Asp Phe Ser Trp Gly
        515                 520                 525

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

Phe Ser Asp Pro His Leu Tyr Val Trp Asn Ala Thr Gly Asn Arg Leu
545                 550                 555                 560

Leu His Arg Val Glu Gly Val Arg Leu Lys Thr Arg Pro Ala Gln Cys
                565                 570                 575

Thr Asp Phe Val Asn Ile Lys Lys Gln Leu Glu Met Leu Ala Arg Met
            580                 585                 590

Lys Val Thr His Tyr Arg Phe Ala Leu Asp Trp Ala Ser Val Leu Pro
        595                 600                 605

Thr Gly Asn Leu Ser Ala Val Asn Arg Gln Ala Leu Arg Tyr Tyr Arg
    610                 615                 620

Cys Val Val Ser Glu Gly Leu Lys Leu Gly Val Phe Pro Met Val Thr
625                 630                 635                 640

Leu Tyr His Pro Thr His Ser His Leu Gly Leu Pro Leu Pro Leu Leu
                645                 650                 655

Ser Ser Gly Gly Trp Leu Asn Met Asn Thr Ala Lys Ala Phe Gln Asp
            660                 665                 670

Tyr Ala Glu Leu Cys Phe Arg Glu Leu Gly Asp Leu Val Lys Leu Trp
        675                 680                 685

Ile Thr Ile Asn Glu Pro Asn Arg Leu Ser Asp Met Tyr Asn Arg Thr
    690                 695                 700

Ser Asn Asp Thr Tyr Arg Ala Ala His Asn Leu Met Ile Ala His Ala
```

705 710 715 720

Gln Val Trp His Leu Tyr Asp Arg Gln Tyr Arg Pro Val Gln His Gly
725 730 735

Ala Val Ser Leu Ser Leu His Cys Asp Trp Ala Glu Pro Ala Asn Pro
740 745 750

Phe Val Asp Ser His Trp Lys Ala Ala Glu Arg Phe Leu Gln Phe Glu
755 760 765

Ile Ala Trp Phe Ala Asp Pro Leu Phe Lys Thr Gly Asp Tyr Pro Ser
770 775 780

Val Met Lys Glu Tyr Ile Ala Ser Lys Asn Gln Arg Gly Leu Ser Ser
785 790 795 800

Ser Val Leu Pro Arg Phe Thr Ala Lys Glu Ser Arg Leu Val Lys Gly
805 810 815

Thr Val Asp Phe Tyr Ala Leu Asn His Phe Thr Thr Arg Phe Val Ile
820 825 830

His Lys Gln Leu Asn Thr Asn Arg Ser Val Ala Asp Arg Asp Val Gln
835 840 845

Phe Leu Gln Asp Ile Thr Arg Leu Ser Ser Pro Thr Arg Leu Ala Val
850 855 860

Ile Pro Trp Gly Val Arg Lys Leu Leu Arg Trp Val Arg Arg Asn Tyr
865 870 875 880

Gly Asp Met Asp Ile Tyr Ile Thr Ala Ser Gly Ile Asp Asp Gln Ala
885 890 895

Leu Glu Asp Asp Arg Leu Arg Lys Tyr Tyr Leu Gly Lys Tyr Leu Gln
900 905 910

Glu Val Leu Lys Ala Tyr Leu Ile Asp Lys Val Arg Ile Lys Gly Tyr
915 920 925

Tyr Ala Phe Lys Leu Ala Glu Glu Lys Ser Lys Pro Arg Phe Gly Phe
930 935 940

Phe Thr Ser Asp Phe Lys Ala Lys Ser Ser Ile Gln Phe Tyr Asn Lys
945 950 955 960

Val Ile Ser Ser Arg Gly Phe Pro Phe Glu Asn Ser Ser Ser Arg Cys
965 970 975

Ser Gln Thr Gln Glu Asn Thr Glu Cys Thr Val Cys Leu Phe Leu Val
980 985 990

Gln Lys Lys Pro Leu Ile Phe Leu Gly Cys Cys Phe Phe Ser Thr Leu
995 1000 1005

Val Leu Leu Leu Ser Ile Ala Ile Phe Gln Arg Gln Lys Arg Arg
1010 1015 1020

Lys Phe Trp Lys Ala Lys Asn Leu Gln His Ile Pro Leu Lys Lys
1025 1030 1035

Gly Lys Arg Val Val Ser
1040

<210> 465
<211> 1044
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 465
Met Lys Pro Gly Cys Ala Ala Gly Ser Pro Gly Asn Glu Trp Ile Phe
1 5 10 15

Phe Ser Thr Asp Glu Ile Thr Thr Arg Tyr Arg Asn Thr Met Ser Asn
20 25 30

Gly Gly Leu Gln Arg Ser Val Ile Leu Ser Ala Leu Ile Leu Leu Arg
35 40 45

Ala Val Thr Gly Phe Ser Gly Asp Gly Arg Ala Ile Trp Ser Lys Asn
50 55 60

Pro Asn Phe Thr Pro Val Asn Glu Ser Gln Leu Phe Leu Tyr Asp Thr
65 70 75 80

Phe Pro Lys Asn Phe Phe Trp Gly Ile Gly Thr Gly Ala Leu Gln Val
85 90 95

Glu Gly Ser Trp Lys Lys Asp Gly Lys Gly Pro Ser Ile Trp Asp His

```
            100                 105                 110

Phe Ile His Thr His Leu Lys Asn Val Ser Ser Thr Asn Gly Ser Ser
        115                 120                 125

Asp Ser Tyr Ile Phe Leu Glu Lys Asp Leu Ser Ala Leu Asp Phe Ile
    130                 135                 140

Gly Val Ser Phe Tyr Gln Phe Ser Ile Ser Trp Pro Arg Leu Phe Pro
145                 150                 155                 160

Asp Gly Ile Val Thr Val Ala Asn Ala Lys Gly Leu Gln Tyr Tyr Ser
                165                 170                 175

Thr Leu Leu Asp Ala Leu Val Leu Arg Asn Ile Glu Pro Ile Val Thr
            180                 185                 190

Leu Tyr His Trp Asp Leu Pro Leu Ala Leu Gln Glu Lys Tyr Gly Gly
        195                 200                 205

Trp Lys Asn Asp Thr Ile Ile Asp Ile Phe Asn Asp Tyr Ala Thr Tyr
    210                 215                 220

Cys Phe Gln Met Phe Gly Asp Arg Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile His
225                 230                 235                 240

Asn Pro Tyr Leu Val Ala Trp His Gly Tyr Gly Thr Gly Met His Ala
                245                 250                 255

Pro Gly Glu Lys Gly Asn Leu Ala Ala Val Tyr Thr Val Gly His Asn
            260                 265                 270

Leu Ile Lys Ala His Ser Lys Val Trp His Asn Tyr Asn Thr His Phe
        275                 280                 285

Arg Pro His Gln Lys Gly Trp Leu Ser Ile Thr Leu Gly Ser His Trp
    290                 295                 300

Ile Glu Pro Asn Arg Ser Glu Asn Thr Met Asp Ile Phe Lys Cys Gln
305                 310                 315                 320

Gln Ser Met Val Ser Val Leu Gly Trp Phe Ala Asn Pro Ile His Gly
                325                 330                 335

Asp Gly Asp Tyr Pro Glu Gly Met Arg Lys Lys Leu Phe Ser Val Leu
            340                 345                 350
```

```
Pro Ile Phe Ser Glu Ala Glu Lys His Glu Met Arg Gly Thr Ala Asp
        355                 360                 365

Phe Phe Ala Phe Ser Phe Gly Pro Asn Asn Phe Lys Pro Leu Asn Thr
    370                 375                 380

Met Ala Lys Met Gly Gln Asn Val Ser Leu Asn Leu Arg Glu Ala Leu
385                 390                 395                 400

Asn Trp Ile Lys Leu Glu Tyr Asn Asn Pro Arg Ile Leu Ile Ala Glu
                405                 410                 415

Asn Gly Trp Phe Thr Asp Ser Arg Val Lys Thr Glu Asp Thr Thr Ala
            420                 425                 430

Ile Tyr Met Met Lys Asn Phe Leu Ser Gln Val Leu Gln Ala Ile Arg
        435                 440                 445

Leu Asp Glu Ile Arg Val Phe Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Leu Asp
    450                 455                 460

Gly Phe Glu Trp Gln Asp Ala Tyr Thr Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr
465                 470                 475                 480

Val Asp Phe Asn Ser Lys Gln Lys Glu Arg Lys Pro Lys Ser Ser Ala
                485                 490                 495

His Tyr Tyr Lys Gln Ile Ile Arg Glu Asn Gly Phe Ser Leu Lys Glu
            500                 505                 510

Ser Thr Pro Asp Val Gln Gly Gln Phe Pro Cys Asp Phe Ser Trp Gly
        515                 520                 525

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

Phe Ser Asp Pro His Leu Tyr Val Trp Asn Ala Thr Gly Asn Arg Leu
545                 550                 555                 560

Leu His Arg Val Glu Gly Val Arg Leu Lys Thr Arg Pro Ala Gln Cys
                565                 570                 575

Thr Asp Phe Val Asn Ile Lys Lys Gln Leu Glu Met Leu Ala Arg Met
            580                 585                 590
```

```
Lys Val Thr His Tyr Arg Phe Ala Leu Asp Trp Ala Ser Val Leu Pro
        595                 600                 605

Thr Gly Asn Leu Ser Ala Val Asn Arg Gln Ala Leu Arg Tyr Tyr Arg
    610                 615                 620

Cys Val Val Ser Glu Gly Leu Lys Leu Gly Ile Ser Ala Met Val Thr
625                 630                 635                 640

Leu Tyr Tyr Pro Thr His Ala His Leu Gly Leu Pro Glu Pro Leu Leu
                645                 650                 655

His Ala Asp Gly Trp Leu Asn Pro Ser Thr Ala Glu Ala Phe Gln Ala
            660                 665                 670

Tyr Ala Gly Leu Cys Phe Gln Glu Leu Gly Asp Leu Val Lys Leu Trp
        675                 680                 685

Ile Thr Ile Asn Glu Pro Asn Arg Leu Ser Asp Ile Tyr Asn Arg Ser
    690                 695                 700

Gly Asn Asp Thr Tyr Gly Ala Ala His Asn Leu Leu Val Ala His Ala
705                 710                 715                 720

Leu Ala Trp Arg Leu Tyr Asp Gln Gln Phe Arg Pro Ser Gln Arg Gly
                725                 730                 735

Ala Val Ser Leu Ser Leu His Cys Asp Trp Ala Glu Pro Ala Asn Pro
            740                 745                 750

Phe Val Asp Ser His Trp Lys Ala Ala Glu Arg Phe Leu Gln Phe Glu
        755                 760                 765

Ile Ala Trp Phe Ala Asp Pro Leu Phe Lys Thr Gly Asp Tyr Pro Ser
    770                 775                 780

Val Met Lys Glu Tyr Ile Ala Ser Lys Asn Gln Arg Gly Leu Ser Ser
785                 790                 795                 800

Ser Val Leu Pro Arg Phe Thr Ala Lys Glu Ser Arg Leu Val Lys Gly
                805                 810                 815

Thr Val Asp Phe Tyr Ala Leu Asn His Phe Thr Thr Arg Phe Val Ile
            820                 825                 830
```

```
His Lys Gln Leu Asn Thr Asn Arg Ser Val Ala Asp Arg Asp Val Gln
        835                 840                 845

Phe Leu Gln Asp Ile Thr Arg Leu Ser Ser Pro Ser Arg Leu Ala Val
    850                 855                 860

Thr Pro Trp Gly Val Arg Lys Leu Leu Ala Trp Ile Arg Arg Asn Tyr
865                 870                 875                 880

Arg Asp Arg Asp Ile Tyr Ile Thr Ala Asn Gly Ile Asp Asp Leu Ala
                885                 890                 895

Leu Glu Asp Asp Gln Ile Arg Lys Tyr Tyr Leu Glu Lys Tyr Val Gln
            900                 905                 910

Glu Ala Leu Lys Ala Tyr Leu Ile Asp Lys Val Lys Ile Lys Gly Tyr
        915                 920                 925

Tyr Ala Phe Lys Leu Thr Glu Glu Lys Ser Lys Pro Arg Phe Gly Phe
    930                 935                 940

Phe Thr Ser Asp Phe Arg Ala Lys Ser Ser Val Gln Phe Tyr Ser Lys
945                 950                 955                 960

Leu Ile Ser Ser Ser Gly Phe Pro Phe Glu Asn Ser Ser Ser Arg Cys
                965                 970                 975

Ser Gln Thr Gln Glu Asn Thr Glu Cys Thr Val Cys Leu Phe Leu Val
            980                 985                 990

Gln Lys Lys Pro Leu Ile Phe Leu  Gly Cys Cys Phe Phe  Ser Thr Leu
        995                 1000                1005

Val Leu  Leu Leu Ser Ile Ala  Ile Phe Gln Arg Gln  Lys Arg Arg
    1010                1015                1020

Lys Phe  Trp Lys Ala Lys Asn  Leu Gln His Ile Pro  Leu Lys Lys
    1025                1030                1035

Gly Lys  Arg Val Val Ser
    1040
```

<210> 466
<211> 1044
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 466
Met Lys Thr Gly Cys Ala Ala Gly Ser Pro Gly Asn Glu Trp Ile Phe
1 5 10 15

Phe Ser Ser Asp Glu Arg Asn Thr Arg Ser Arg Lys Thr Met Ser Asn
20 25 30

Arg Ala Leu Gln Arg Ser Ala Val Leu Ser Ala Phe Val Leu Leu Arg
35 40 45

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

Gln Tyr Val Ser Pro Val Asn Pro Ser Gln Leu Phe Leu Tyr Asp Thr
65 70 75 80

Phe Pro Lys Asn Phe Phe Trp Gly Ile Gly Thr Gly Ala Leu Gln Val
85 90 95

Glu Gly Ser Trp Lys Lys Asp Gly Lys Gly Pro Ser Ile Trp Asp His
100 105 110

Phe Ile His Thr His Leu Lys Asn Val Ser Ser Thr Asn Gly Ser Ser
115 120 125

Asp Ser Tyr Ile Phe Leu Glu Lys Asp Leu Ser Ala Leu Asp Phe Ile
130 135 140

Gly Val Ser Phe Tyr Gln Phe Ser Ile Ser Trp Pro Arg Leu Phe Pro
145 150 155 160

Asp Gly Ile Val Thr Val Ala Asn Ala Lys Gly Leu Gln Tyr Tyr Ser
165 170 175

Thr Leu Leu Asp Ala Leu Val Leu Arg Asn Ile Glu Pro Ile Val Thr
180 185 190

Leu Tyr His Trp Asp Leu Pro Leu Ala Leu Gln Glu Lys Tyr Gly Gly
195 200 205

Trp Lys Asn Asp Thr Ile Ile Asp Ile Phe Asn Asp Tyr Ala Thr Tyr
210 215 220

```
Cys Phe Gln Met Phe Gly Asp Arg Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile His
225                 230                 235                 240

Asn Pro Tyr Leu Val Ala Trp His Gly Tyr Gly Thr Gly Met His Ala
                245                 250                 255

Pro Gly Glu Lys Gly Asn Leu Ala Ala Val Tyr Thr Val Gly His Asn
            260                 265                 270

Leu Ile Lys Ala His Ser Lys Val Trp His Asn Tyr Asn Thr His Phe
        275                 280                 285

Arg Pro His Gln Lys Gly Trp Leu Ser Ile Thr Leu Gly Ser His Trp
    290                 295                 300

Ile Glu Pro Asn Arg Ser Glu Asn Thr Met Asp Ile Phe Lys Cys Gln
305                 310                 315                 320

Gln Ser Met Val Ser Val Leu Gly Trp Phe Ala Asn Pro Ile His Gly
                325                 330                 335

Asp Gly Asp Tyr Pro Glu Gly Met Arg Lys Lys Leu Phe Ser Val Leu
            340                 345                 350

Pro Ile Phe Ser Glu Ala Glu Lys His Glu Met Arg Gly Thr Ala Asp
        355                 360                 365

Phe Phe Ala Phe Ser Phe Gly Pro Asn Asn Phe Lys Pro Leu Asn Thr
    370                 375                 380

Met Ala Lys Met Gly Gln Asn Val Ser Leu Asn Leu Arg Glu Ala Leu
385                 390                 395                 400

Asn Trp Ile Lys Leu Glu Tyr Asn Asn Pro Arg Ile Leu Ile Ala Glu
                405                 410                 415

Asn Gly Trp Phe Thr Asp Ser Arg Val Lys Thr Glu Asp Thr Thr Ala
            420                 425                 430

Ile Tyr Met Met Lys Asn Phe Leu Ser Gln Val Leu Gln Ala Ile Arg
        435                 440                 445

Leu Asp Glu Ile Arg Val Phe Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Leu Asp
    450                 455                 460

Gly Phe Glu Trp Gln Asp Ala Tyr Thr Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr
```

```
465                 470                 475                 480

Val Asp Phe Asn Ser Lys Gln Lys Glu Arg Lys Pro Lys Ser Ser Ala
                485                 490                 495

His Tyr Tyr Lys Gln Ile Ile Arg Glu Asn Gly Phe Ser Leu Lys Glu
            500                 505                 510

Ser Thr Pro Asp Val Gln Gly Gln Phe Pro Cys Asp Phe Ser Trp Gly
        515                 520                 525

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

Phe Ser Asp Pro His Leu Tyr Val Trp Asn Ala Thr Gly Asn Arg Leu
545                 550                 555                 560

Leu His Arg Val Glu Gly Val Arg Leu Lys Thr Arg Pro Ala Gln Cys
                565                 570                 575

Thr Asp Phe Val Asn Ile Lys Lys Gln Leu Glu Met Leu Ala Arg Met
            580                 585                 590

Lys Val Thr His Tyr Arg Phe Ala Leu Asp Trp Ala Ser Val Leu Pro
        595                 600                 605

Thr Gly Asn Leu Ser Ala Val Asn Arg Gln Ala Leu Arg Tyr Tyr Arg
    610                 615                 620

Cys Val Val Ser Glu Gly Leu Lys Leu Gly Ile Ser Ala Met Val Thr
625                 630                 635                 640

Leu Tyr Tyr Pro Thr His Ala His Leu Gly Leu Pro Glu Pro Leu Leu
                645                 650                 655

His Ala Asp Gly Trp Leu Asn Pro Ser Thr Ala Glu Ala Phe Gln Ala
            660                 665                 670

Tyr Ala Gly Leu Cys Phe Gln Glu Leu Gly Asp Leu Val Lys Leu Trp
        675                 680                 685

Ile Thr Ile Asn Glu Pro Asn Arg Leu Ser Asp Ile Tyr Asn Arg Ser
    690                 695                 700

Gly Asn Asp Thr Tyr Gly Ala Ala His Asn Leu Leu Val Ala His Ala
705                 710                 715                 720
```

```
Leu Ala Trp Arg Leu Tyr Asp Gln Gln Phe Arg Pro Ser Gln Arg Gly
                725                 730                 735

Ala Val Ser Leu Ser Leu His Ala Asp Trp Ala Glu Pro Ala Asn Pro
            740                 745                 750

Tyr Ala Asp Ser His Trp Arg Ala Ala Glu Arg Phe Leu Gln Phe Glu
        755                 760                 765

Ile Ala Trp Phe Ala Glu Pro Leu Phe Lys Thr Gly Asp Tyr Pro Ala
    770                 775                 780

Ala Met Arg Glu Tyr Ile Ala Ser Lys His Arg Arg Gly Leu Ser Ser
785                 790                 795                 800

Ser Ala Leu Pro Arg Leu Thr Glu Ala Glu Arg Arg Leu Leu Lys Gly
                805                 810                 815

Thr Val Asp Phe Cys Ala Leu Asn His Phe Thr Thr Arg Phe Val Met
            820                 825                 830

His Glu Gln Leu Ala Gly Ser Arg Tyr Asp Ser Asp Arg Asp Ile Gln
        835                 840                 845

Phe Leu Gln Asp Ile Thr Arg Leu Ser Ser Pro Thr Arg Leu Ala Val
    850                 855                 860

Ile Pro Trp Gly Val Arg Lys Leu Leu Arg Trp Val Arg Arg Asn Tyr
865                 870                 875                 880

Gly Asp Met Asp Ile Tyr Ile Thr Ala Ser Gly Ile Asp Asp Gln Ala
                885                 890                 895

Leu Glu Asp Asp Arg Leu Arg Lys Tyr Tyr Leu Gly Lys Tyr Leu Gln
            900                 905                 910

Glu Val Leu Lys Ala Tyr Leu Ile Asp Lys Val Arg Ile Lys Gly Tyr
        915                 920                 925

Tyr Ala Phe Lys Leu Ala Glu Glu Lys Ser Lys Pro Arg Phe Gly Phe
    930                 935                 940

Phe Thr Ser Asp Phe Lys Ala Lys Ser Ser Ile Gln Phe Tyr Asn Lys
945                 950                 955                 960
```

Val Ile Ser Ser Arg Gly Phe Pro Phe Glu Asn Ser Ser Ser Arg Cys
965 970 975

Ser Gln Thr Gln Glu Asn Thr Glu Cys Thr Val Cys Leu Phe Leu Val
980 985 990

Gln Lys Lys Pro Leu Ile Phe Leu Gly Cys Cys Phe Phe Ser Thr Leu
995 1000 1005

Val Leu Leu Leu Ser Ile Ala Ile Phe Gln Arg Gln Lys Arg Arg
1010 1015 1020

Lys Phe Trp Lys Ala Lys Asn Leu Gln His Ile Pro Leu Lys Lys
1025 1030 1035

Gly Lys Arg Val Val Ser
1040

<210> 467
<211> 1044
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 467
Met Lys Pro Gly Cys Ala Ala Gly Ser Pro Gly Asn Glu Trp Ile Phe
1 5 10 15

Phe Ser Thr Asp Glu Ile Thr Thr Arg Tyr Arg Asn Thr Met Ser Asn
20 25 30

Gly Gly Leu Gln Arg Ser Val Ile Leu Ser Ala Leu Ile Leu Leu Arg
35 40 45

Ala Val Thr Gly Phe Ser Gly Asp Gly Arg Ala Ile Trp Ser Lys Asn
50 55 60

Pro Asn Phe Thr Pro Val Asn Glu Ser Gln Leu Phe Leu Tyr Asp Thr
65 70 75 80

Phe Pro Lys Asn Phe Ser Trp Gly Val Gly Thr Gly Ala Phe Gln Val
85 90 95

Glu Gly Ser Trp Lys Thr Asp Gly Arg Gly Pro Ser Ile Trp Asp Arg
100 105 110

```
Tyr Val Tyr Ser His Leu Arg Gly Val Asn Gly Thr Asp Arg Ser Thr
        115                 120                 125

Asp Ser Tyr Ile Phe Leu Glu Lys Asp Leu Leu Ala Leu Asp Phe Leu
    130                 135                 140

Gly Val Ser Phe Tyr Gln Phe Ser Ile Ser Trp Pro Arg Leu Phe Pro
145                 150                 155                 160

Asn Gly Thr Val Ala Ala Val Asn Ala Gln Gly Leu Arg Tyr Tyr Arg
                165                 170                 175

Ala Leu Leu Asp Ser Leu Val Leu Arg Asn Ile Glu Pro Ile Val Thr
            180                 185                 190

Leu Tyr His Trp Asp Leu Pro Leu Ala Leu Gln Glu Lys Tyr Gly Gly
        195                 200                 205

Trp Lys Asn Asp Thr Ile Ile Asp Ile Phe Asn Asp Tyr Ala Thr Tyr
    210                 215                 220

Cys Phe Gln Met Phe Gly Asp Arg Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile His
225                 230                 235                 240

Asn Pro Tyr Leu Val Ala Trp His Gly Tyr Gly Thr Gly Met His Ala
                245                 250                 255

Pro Gly Glu Lys Gly Asn Leu Ala Ala Val Tyr Thr Val Gly His Asn
            260                 265                 270

Leu Ile Lys Ala His Ser Lys Val Trp His Asn Tyr Asn Thr His Phe
        275                 280                 285

Arg Pro His Gln Lys Gly Trp Leu Ser Ile Thr Leu Gly Ser His Trp
    290                 295                 300

Ile Glu Pro Asn Arg Ser Glu Asn Thr Met Asp Ile Phe Lys Cys Gln
305                 310                 315                 320

Gln Ser Met Val Ser Val Leu Gly Trp Phe Ala Asn Pro Ile His Gly
                325                 330                 335

Asp Gly Asp Tyr Pro Glu Gly Met Arg Lys Lys Leu Phe Ser Val Leu
            340                 345                 350
```

```
Pro Ile Phe Ser Glu Ala Glu Lys His Glu Met Arg Gly Thr Ala Asp
        355                 360                 365

Phe Phe Ala Phe Ser Phe Gly Pro Asn Asn Phe Lys Pro Leu Asn Thr
    370                 375                 380

Met Ala Lys Met Gly Gln Asn Val Ser Leu Asn Leu Arg Glu Ala Leu
385                 390                 395                 400

Asn Trp Ile Lys Leu Glu Tyr Asn Asn Pro Arg Ile Leu Ile Ala Glu
                405                 410                 415

Asn Gly Trp Phe Thr Asp Ser Arg Val Lys Thr Glu Asp Thr Thr Ala
            420                 425                 430

Ile Tyr Met Met Lys Asn Phe Leu Ser Gln Val Leu Gln Ala Ile Arg
        435                 440                 445

Leu Asp Glu Ile Arg Val Phe Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Leu Asp
    450                 455                 460

Gly Phe Glu Trp Gln Asp Ala Tyr Thr Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr
465                 470                 475                 480

Val Asp Phe Asn Ser Lys Gln Lys Glu Arg Lys Pro Lys Ser Ser Ala
                485                 490                 495

His Tyr Tyr Lys Gln Ile Ile Arg Glu Asn Gly Phe Ser Leu Lys Glu
            500                 505                 510

Ser Thr Pro Asp Val Gln Gly Gln Phe Pro Cys Asp Phe Ser Trp Gly
        515                 520                 525

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

Phe Ser Asp Pro His Leu Tyr Val Trp Asn Ala Thr Gly Asn Arg Leu
545                 550                 555                 560

Leu His Arg Val Glu Gly Val Arg Leu Lys Thr Arg Pro Ala Gln Cys
                565                 570                 575

Thr Asp Phe Val Asn Ile Lys Lys Gln Leu Glu Met Leu Ala Arg Met
            580                 585                 590
```

```
Lys Val Thr His Tyr Arg Phe Ala Leu Asp Trp Ala Ser Val Leu Pro
        595                 600                 605

Thr Gly Asn Leu Ser Ala Val Asn Arg Gln Ala Leu Arg Tyr Tyr Arg
    610                 615                 620

Cys Val Val Ser Glu Gly Leu Lys Leu Gly Ile Ser Ala Met Val Thr
625                 630                 635                 640

Leu Tyr Tyr Pro Thr His Ala His Leu Gly Leu Pro Glu Pro Leu Leu
                645                 650                 655

His Ala Asp Gly Trp Leu Asn Pro Ser Thr Ala Glu Ala Phe Gln Ala
            660                 665                 670

Tyr Ala Gly Leu Cys Phe Gln Glu Leu Gly Asp Leu Val Lys Leu Trp
        675                 680                 685

Ile Thr Ile Asn Glu Pro Asn Arg Leu Ser Asp Ile Tyr Asn Arg Ser
    690                 695                 700

Gly Asn Asp Thr Tyr Gly Ala Ala His Asn Leu Leu Val Ala His Ala
705                 710                 715                 720

Leu Ala Trp Arg Leu Tyr Asp Gln Gln Phe Arg Pro Ser Gln Arg Gly
                725                 730                 735

Ala Val Ser Leu Ser Leu His Ala Asp Trp Ala Glu Pro Ala Asn Pro
            740                 745                 750

Tyr Ala Asp Ser His Trp Arg Ala Ala Glu Arg Phe Leu Gln Phe Glu
        755                 760                 765

Ile Ala Trp Phe Ala Glu Pro Leu Phe Lys Thr Gly Asp Tyr Pro Ala
    770                 775                 780

Ala Met Arg Glu Tyr Ile Ala Ser Lys His Arg Arg Gly Leu Ser Ser
785                 790                 795                 800

Ser Ala Leu Pro Arg Leu Thr Glu Ala Glu Arg Arg Leu Leu Lys Gly
                805                 810                 815

Thr Val Asp Phe Cys Ala Leu Asn His Phe Thr Thr Arg Phe Val Met
            820                 825                 830

His Glu Gln Leu Ala Gly Ser Arg Tyr Asp Ser Asp Arg Asp Ile Gln
```

```
        835                 840                 845

Phe Leu Gln Asp Ile Thr Arg Leu Ser Ser Pro Thr Arg Leu Ala Val
    850                 855                 860

Ile Pro Trp Gly Val Arg Lys Leu Leu Arg Trp Val Arg Arg Asn Tyr
865                 870                 875                 880

Gly Asp Met Asp Ile Tyr Ile Thr Ala Ser Gly Ile Asp Asp Gln Ala
                885                 890                 895

Leu Glu Asp Asp Arg Leu Arg Lys Tyr Tyr Leu Gly Lys Tyr Leu Gln
            900                 905                 910

Glu Val Leu Lys Ala Tyr Leu Ile Asp Lys Val Arg Ile Lys Gly Tyr
        915                 920                 925

Tyr Ala Phe Lys Leu Ala Glu Glu Lys Ser Lys Pro Arg Phe Gly Phe
    930                 935                 940

Phe Thr Ser Asp Phe Lys Ala Lys Ser Ser Ile Gln Phe Tyr Asn Lys
945                 950                 955                 960

Val Ile Ser Ser Arg Gly Phe Pro Phe Glu Asn Ser Ser Ser Arg Cys
                965                 970                 975

Ser Gln Thr Gln Glu Asn Thr Glu Cys Thr Val Cys Leu Phe Leu Val
            980                 985                 990

Gln Lys Lys Pro Leu Ile Phe Leu  Gly Cys Cys Phe Phe  Ser Thr Leu
        995                 1000                1005

Val Leu  Leu Leu Ser Ile Ala  Ile Phe Gln Arg Gln  Lys Arg Arg
    1010                1015                1020

Lys Phe  Trp Lys Ala Lys Asn  Leu Gln His Ile Pro  Leu Lys Lys
    1025                1030                1035

Gly Lys  Arg Val Val Ser
    1040
```

<210> 468
<211> 1043
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 468

```
Met Lys Thr Gly Cys Ala Ala Gly Ser Pro Gly Asn Glu Trp Ile Phe
1               5                  10                  15

Phe Ser Ser Asp Glu Arg Asn Thr Arg Ser Arg Lys Thr Met Ser Asn
            20                  25                  30

Arg Ala Leu Gln Arg Ser Ala Val Leu Ser Ala Phe Val Leu Leu Arg
        35                  40                  45

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

Gln Tyr Val Ser Pro Val Asn Pro Ser Gln Leu Phe Leu Tyr Asp Thr
65                  70                  75                  80

Phe Pro Lys Asn Phe Ser Trp Gly Val Gly Thr Gly Ala Phe Gln Val
                85                  90                  95

Glu Gly Ser Trp Lys Thr Asp Gly Arg Gly Pro Ser Ile Trp Asp Arg
            100                 105                 110

Tyr Val Tyr Ser His Leu Arg Gly Val Asn Gly Thr Asp Arg Ser Thr
        115                 120                 125

Asp Ser Tyr Ile Phe Leu Glu Lys Asp Leu Leu Ala Leu Asp Phe Leu
    130                 135                 140

Gly Val Ser Phe Tyr Gln Phe Ser Ile Ser Trp Pro Arg Leu Phe Pro
145                 150                 155                 160

Asn Gly Thr Val Ala Ala Val Asn Ala Gln Gly Leu Arg Tyr Tyr Arg
                165                 170                 175

Ala Leu Leu Asp Ser Leu Val Leu Arg Asn Ile Glu Pro Ile Val Thr
            180                 185                 190

Leu Tyr His Trp Asp Leu Pro Leu Thr Leu Gln Glu Glu Tyr Gly Gly
        195                 200                 205

Trp Lys Asn Ala Thr Met Ile Asp Leu Phe Asn Asp Tyr Ala Thr Tyr
    210                 215                 220

Cys Phe Gln Thr Phe Gly Asp Arg Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile His
225                 230                 235                 240

Asn Pro Tyr Leu Val Ala Trp His Gly Phe Gly Thr Gly Met His Ala
```

```
                245                 250                 255

Pro Gly Glu Lys Gly Asn Leu Thr Ala Val Tyr Thr Val Gly His Asn
            260                 265                 270

Leu Ile Lys Ala His Ser Lys Val Trp His Asn Tyr Asp Lys Asn Phe
        275                 280                 285

Arg Pro His Gln Lys Gly Trp Leu Ser Ile Thr Leu Gly Ser His Trp
    290                 295                 300

Ile Glu Pro Asn Arg Thr Asp Asn Met Glu Asp Val Ile Asn Cys Gln
305                 310                 315                 320

His Ser Met Ser Ser Val Leu Gly Trp Phe Ala Asn Pro Ile His Gly
                325                 330                 335

Asp Gly Asp Tyr Pro Glu Phe Met Lys Thr Gly Ala Met Ile Pro Glu
            340                 345                 350

Phe Ser Glu Ala Glu Lys Glu Glu Val Arg Gly Thr Ala Asp Phe Phe
        355                 360                 365

Ala Phe Ser Phe Gly Pro Asn Asn Phe Arg Pro Ser Asn Thr Val Val
    370                 375                 380

Lys Met Gly Gln Asn Val Ser Leu Asn Leu Arg Gln Val Leu Asn Trp
385                 390                 395                 400

Ile Lys Leu Glu Tyr Asp Asp Pro Gln Ile Leu Ile Ser Glu Asn Gly
                405                 410                 415

Trp Phe Thr Asp Ser Tyr Ile Lys Thr Glu Asp Thr Thr Ala Ile Tyr
            420                 425                 430

Met Met Lys Asn Phe Leu Asn Gln Val Leu Gln Ala Ile Lys Phe Asp
        435                 440                 445

Glu Ile Arg Val Phe Gly Tyr Thr Ala Trp Thr Leu Leu Asp Gly Phe
    450                 455                 460

Glu Trp Gln Asp Ala Tyr Thr Thr Arg Arg Gly Leu Phe Tyr Val Asp
465                 470                 475                 480

Phe Asn Ser Glu Gln Lys Glu Arg Lys Pro Lys Ser Ser Ala His Tyr
                485                 490                 495
```

```
Tyr Lys Gln Ile Ile Gln Asp Asn Gly Phe Pro Leu Lys Glu Ser Thr
            500                 505                 510

Pro Asp Met Lys Gly Arg Phe Pro Cys Asp Phe Ser Trp Gly Val Thr
        515                 520                 525

Glu Ser Val Leu Lys Pro Glu Phe Thr Val Ser Ser Pro Gln Phe Thr
    530                 535                 540

Asp Pro His Leu Tyr Val Trp Asn Val Thr Gly Asn Arg Leu Leu Tyr
545                 550                 555                 560

Arg Val Glu Gly Val Arg Leu Lys Thr Arg Pro Ser Gln Cys Thr Asp
                565                 570                 575

Tyr Val Ser Ile Lys Lys Arg Val Glu Met Leu Ala Lys Met Lys Val
            580                 585                 590

Thr His Tyr Gln Phe Ala Leu Asp Trp Thr Ser Ile Leu Pro Thr Gly
        595                 600                 605

Asn Leu Ser Lys Val Asn Arg Gln Val Leu Arg Tyr Tyr Arg Cys Val
    610                 615                 620

Val Ser Glu Gly Leu Lys Leu Gly Val Phe Pro Met Val Thr Leu Tyr
625                 630                 635                 640

His Pro Thr His Ser His Leu Gly Leu Pro Leu Pro Leu Leu Ser Ser
                645                 650                 655

Gly Gly Trp Leu Asn Met Asn Thr Ala Lys Ala Phe Gln Asp Tyr Ala
            660                 665                 670

Glu Leu Cys Phe Arg Glu Leu Gly Asp Leu Val Lys Leu Trp Ile Thr
        675                 680                 685

Ile Asn Glu Pro Asn Arg Leu Ser Asp Met Tyr Asn Arg Thr Ser Asn
    690                 695                 700

Asp Thr Tyr Arg Ala Ala His Asn Leu Met Ile Ala His Ala Gln Val
705                 710                 715                 720

Trp His Leu Tyr Asp Arg Gln Tyr Arg Pro Val Gln His Gly Ala Val
                725                 730                 735
```

```
Ser Leu Ser Leu His Cys Asp Trp Ala Glu Pro Ala Asn Pro Phe Val
            740                 745                 750

Asp Ser His Trp Lys Ala Ala Glu Arg Phe Leu Gln Phe Glu Ile Ala
        755                 760                 765

Trp Phe Ala Asp Pro Leu Phe Lys Thr Gly Asp Tyr Pro Ser Val Met
    770                 775                 780

Lys Glu Tyr Ile Ala Ser Lys Asn Gln Arg Gly Leu Ser Ser Ser Val
785                 790                 795                 800

Leu Pro Arg Phe Thr Ala Lys Glu Ser Arg Leu Val Lys Gly Thr Val
                805                 810                 815

Asp Phe Tyr Ala Leu Asn His Phe Thr Thr Arg Phe Val Ile His Lys
            820                 825                 830

Gln Leu Asn Thr Asn Arg Ser Val Ala Asp Arg Asp Val Gln Phe Leu
        835                 840                 845

Gln Asp Ile Thr Arg Leu Ser Ser Pro Ser Arg Leu Ala Val Thr Pro
    850                 855                 860

Trp Gly Val Arg Lys Leu Leu Ala Trp Ile Arg Arg Asn Tyr Arg Asp
865                 870                 875                 880

Arg Asp Ile Tyr Ile Thr Ala Asn Gly Ile Asp Asp Leu Ala Leu Glu
                885                 890                 895

Asp Asp Gln Ile Arg Lys Tyr Tyr Leu Glu Lys Tyr Val Gln Glu Ala
            900                 905                 910

Leu Lys Ala Tyr Leu Ile Asp Lys Val Lys Ile Lys Gly Tyr Tyr Ala
        915                 920                 925

Phe Lys Leu Thr Glu Glu Lys Ser Lys Pro Arg Phe Gly Phe Phe Thr
    930                 935                 940

Ser Asp Phe Arg Ala Lys Ser Ser Val Gln Phe Tyr Ser Lys Leu Ile
945                 950                 955                 960

Ser Ser Ser Gly Leu Pro Ala Glu Asn Arg Ser Pro Ala Cys Gly Gln
                965                 970                 975
```

Pro Ala Glu Asp Thr Asp Cys Thr Ile Cys Ser Phe Leu Val Glu Lys
980 985 990

Lys Pro Leu Ile Phe Phe Gly Cys Cys Phe Ile Ser Thr Leu Ala Val
995 1000 1005

Leu Leu Ser Ile Thr Val Phe His His Gln Lys Arg Arg Lys Phe
1010 1015 1020

Gln Lys Ala Arg Asn Leu Gln Asn Ile Pro Leu Lys Lys Gly His
1025 1030 1035

Ser Arg Val Phe Ser
1040

<210> 469
<211> 3132
<212> ADN
<213> Mus musculus

<400> 469
atgaagacag gctgtgcagc agggtctccg gggaatgaat ggattttctt cagctctgat 60

gaaagaaaca cacgctctag gaaaacaatg tccaacaggg cactgcaaag atctgccgtg 120

ctgtctgcgt ttgttctgct gcgagctgtt accggcttct ccggagacgg gaaagcaata 180

tgggataaaa aacagtacgt gagtccggta aacccaagtc agctgttcct ctatgacact 240

ttccctaaaa acttttcctg gggcgttggg accggagcat ttcaagtgga agggagttgg 300

aagacagatg gaagaggacc ctcgatctgg gatcggtacg tctactcaca cctgagaggt 360

gtcaacggca cagacagatc cactgacagt tacatctttc tggaaaaaga cttgttggct 420

ctggattttt taggagtttc tttttatcag ttctcaatct cctggccacg gttgtttccc 480

aatggaacag tagcagcagt gaatgcgcaa ggtctccggt actaccgtgc acttctggac 540

tcgctggtac ttaggaatat cgagcccatt gttaccttgt accattggga tttgcctctg 600

acgctccagg aagaatatgg gggctggaaa aatgcaacta tgatagatct cttcaacgac 660

tatgccacat actgcttcca gacctttgga gaccgtgtca aatattggat tacaattcac 720

aacccttacc ttgttgcttg gcatgggttt ggcacaggta tgcatgcacc aggagagaag 780

ggaaatttaa cagctgtcta cactgtggga cacaacctga tcaaggcaca ttcgaaagtg 840

tggcataact acgacaaaaa cttccgccct catcagaagg gttggctctc catcaccttg 900

gggtcccatt ggatagagcc aaacagaaca gacaacatgg aggacgtgat caactgccag 960

cactccatgt cctctgtgct tggatggttc gccaacccca tccacgggga cggcgactac 1020

cctgagttca tgaagacggg cgccatgatc cccgagttct ctgaggcaga gaaggaggag 1080

gtgaggggca cggctgattt ctttgccttt tccttcgggc ccaacaactt caggccctca 1140

aacaccgtgg tgaaaatggg acaaaatgta tcactcaact taaggcaggt gctgaactgg 1200

attaaactgg aatacgatga ccctcaaatc ttgatttcgg agaacggctg gttcacagat 1260

agctatataa agacagagga caccacggcc atctacatga tgaagaattt cctaaaccag 1320

gttcttcaag caataaaatt tgatgaaatc cgcgtgtttg gttatacggc ctggactctc 1380

ctggatggct ttgagtggca ggatgcctat acgacccgac gagggctgtt ttatgtggac 1440

tttaacagtg agcagaaaga gaggaaaccc aagtcctcgg ctcattacta caagcagatc 1500

atacaagaca acggcttccc tttgaaagag tccacgccag acatgaaggg tcggttcccc 1560

tgtgatttct cttggggagt cactgagtct gttcttaagc ccgagtttac ggtctcctcc 1620

ccgcagttta ccgatcctca cctgtatgtg tggaatgtca ctggcaacag attgctctac 1680

cgagtggaag gggtaaggct gaaaacaaga ccatcccagt gcacagatta tgtgagcatc 1740

aaaaaacgag ttgaaatgtt ggcaaaaatg aaagtcaccc actaccagtt tgctctggac 1800

tggacctcta tccttcccac tggcaatctg tccaaagtta acagacaagt gttaaggtac 1860

tataggtgtg tggtgagcga aggactgaag ctgggcgtct tccccatggt gacgttgtac 1920

cacccaaccc actcccatct cggcctcccc ctgccacttc tgagcagtgg ggggtggcta 1980

aacatgaaca cagccaaggc cttccaggac tacgctgagc tgtgcttccg ggagttgggg 2040

gacttggtga agctctggat caccatcaat gagcctaaca ggctgagtga catgtacaac 2100

cgcacgagta atgacaccta ccgtgcagcc cacaacctga tgatcgccca tgcccaggtc 2160

tggcacctct atgataggca gtataggccg gtccagcatg gggctgtgtc gctgtcctta 2220

cattgcgact gggcagaacc tgccaacccc tttgtggatt cacactggaa ggcagccgag 2280

cgcttcctcc agtttgagat cgcctggttt gcagatccgc tcttcaagac tggcgactat 2340

ccatcggtta tgaaggaata catcgcctcc aagaaccagc gagggctgtc tagctcagtc 2400

ctgccgcgct tcaccgcgaa ggagagcagg ctggtgaagg gtaccgtcga cttctacgca 2460

ctgaaccact tcactacgag gttcgtgata cacaagcagc tgaacaccaa ccgctcagtt 2520

gcagacaggg acgtccagtt cctgcaggac atcacccgcc taagctcgcc cagccgcctg 2580

gctgtaacac cctggggagt gcgcaagctc cttgcgtgga tccggaggaa ctacagagac 2640

agggatatct acatcacagc caatggcatc gatgacctgg ctctagagga tgatcagatc 2700

cgaaagtact acttggagaa gtatgtccag gaggctctga aagcatatct cattgacaag 2760

gtcaaaatca aaggctacta tgcattcaaa ctgactgaag agaaatctaa gcctagattt 2820

ggatttttca cctctgactt cagagctaag tcctctgtcc agttttacag caagctgatc 2880

agcagcagtg gcctccccgc tgagaacaga agtcctgcgt gtggtcagcc tgcggaagac 2940

acagactgca ccatttgctc atttctcgtg gagaagaaac cactcatctt cttcggttgc 3000

tgcttcatct ccactctggc tgtactgcta tccatcaccg tttttcatca tcaaaagaga 3060

agaaaattcc agaaagcaag gaacttacaa aatataccat tgaagaaagg ccacagcaga 3120

gttttcagct aa 3132

<210> 470
<211> 439
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 470

Pro Lys Asn Phe Ser Trp Gly Val Gly Thr Gly Ala Phe Gln Val Glu
1 5 10 15

Gly Ser Trp Lys Thr Asp Gly Arg Gly Pro Ser Ile Trp Asp Arg Tyr
20 25 30

Val Tyr Ser His Leu Arg Gly Val Asn Gly Thr Asp Arg Ser Thr Asp
35 40 45

Ser Tyr Ile Phe Leu Glu Lys Asp Leu Leu Ala Leu Asp Phe Leu Gly
50 55 60

Val Ser Phe Tyr Gln Phe Ser Ile Ser Trp Pro Arg Leu Phe Pro Asn
65 70 75 80

Gly Thr Val Ala Ala Val Asn Ala Gln Gly Leu Arg Tyr Tyr Arg Ala
85 90 95

Leu Leu Asp Ser Leu Val Leu Arg Asn Ile Glu Pro Ile Val Thr Leu
100 105 110

Tyr His Trp Asp Leu Pro Leu Thr Leu Gln Glu Glu Tyr Gly Gly Trp
115 120 125

Lys Asn Ala Thr Met Ile Asp Leu Phe Asn Asp Tyr Ala Thr Tyr Cys
130 135 140

Phe Gln Thr Phe Gly Asp Arg Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile His Asn
145 150 155 160

Pro Tyr Leu Val Ala Trp His Gly Phe Gly Thr Gly Met His Ala Pro
165 170 175

```
Gly Glu Lys Gly Asn Leu Thr Ala Val Tyr Thr Val Gly His Asn Leu
            180                 185                 190

Ile Lys Ala His Ser Lys Val Trp His Asn Tyr Asp Lys Asn Phe Arg
        195                 200                 205

Pro His Gln Lys Gly Trp Leu Ser Ile Thr Leu Gly Ser His Trp Ile
    210                 215                 220

Glu Pro Asn Arg Thr Asp Asn Met Glu Asp Val Ile Asn Cys Gln His
225                 230                 235                 240

Ser Met Ser Ser Val Leu Gly Trp Phe Ala Asn Pro Ile His Gly Asp
                245                 250                 255

Gly Asp Tyr Pro Glu Phe Met Lys Thr Gly Ala Met Ile Pro Glu Phe
            260                 265                 270

Ser Glu Ala Glu Lys Glu Glu Val Arg Gly Thr Ala Asp Phe Phe Ala
        275                 280                 285

Phe Ser Phe Gly Pro Asn Asn Phe Arg Pro Ser Asn Thr Val Val Lys
    290                 295                 300

Met Gly Gln Asn Val Ser Leu Asn Leu Arg Gln Val Leu Asn Trp Ile
305                 310                 315                 320

Lys Leu Glu Tyr Asp Asp Pro Gln Ile Leu Ile Ser Glu Asn Gly Trp
                325                 330                 335

Phe Thr Asp Ser Tyr Ile Lys Thr Glu Asp Thr Thr Ala Ile Tyr Met
            340                 345                 350

Met Lys Asn Phe Leu Asn Gln Val Leu Gln Ala Ile Lys Phe Asp Glu
        355                 360                 365

Ile Arg Val Phe Gly Tyr Thr Ala Trp Thr Leu Leu Asp Gly Phe Glu
    370                 375                 380

Trp Gln Asp Ala Tyr Thr Thr Arg Arg Gly Leu Phe Tyr Val Asp Phe
385                 390                 395                 400

Asn Ser Glu Gln Lys Glu Arg Lys Pro Lys Ser Ser Ala His Tyr Tyr
                405                 410                 415

Lys Gln Ile Ile Gln Asp Asn Gly Phe Pro Leu Lys Glu Ser Thr Pro
```

420 425 430

Asp Met Lys Gly Arg Phe Pro
435

<210> 471
<211> 538
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 471
Phe Pro Leu Lys Glu Ser Thr Pro Asp Met Lys Gly Arg Phe Pro Cys
1 5 10 15

Asp Phe Ser Trp Gly Val Thr Glu Ser Val Leu Lys Pro Glu Phe Thr
20 25 30

Val Ser Ser Pro Gln Phe Thr Asp Pro His Leu Tyr Val Trp Asn Val
35 40 45

Thr Gly Asn Arg Leu Leu Tyr Arg Val Glu Gly Val Arg Leu Lys Thr
50 55 60

Arg Pro Ser Gln Cys Thr Asp Tyr Val Ser Ile Lys Lys Arg Val Glu
65 70 75 80

Met Leu Ala Lys Met Lys Val Thr His Tyr Gln Phe Ala Leu Asp Trp
85 90 95

Thr Ser Ile Leu Pro Thr Gly Asn Leu Ser Lys Val Asn Arg Gln Val
100 105 110

Leu Arg Tyr Tyr Arg Cys Val Val Ser Glu Gly Leu Lys Leu Gly Val
115 120 125

Phe Pro Met Val Thr Leu Tyr His Pro Thr His Ser His Leu Gly Leu
130 135 140

Pro Leu Pro Leu Leu Ser Ser Gly Gly Trp Leu Asn Met Asn Thr Ala
145 150 155 160

Lys Ala Phe Gln Asp Tyr Ala Glu Leu Cys Phe Arg Glu Leu Gly Asp
165 170 175

Leu Val Lys Leu Trp Ile Thr Ile Asn Glu Pro Asn Arg Leu Ser Asp
180 185 190

```
Met Tyr Asn Arg Thr Ser Asn Asp Thr Tyr Arg Ala Ala His Asn Leu
        195                 200                 205

Met Ile Ala His Ala Gln Val Trp His Leu Tyr Asp Arg Gln Tyr Arg
    210                 215                 220

Pro Val Gln His Gly Ala Val Ser Leu Ser Leu His Cys Asp Trp Ala
225                 230                 235                 240

Glu Pro Ala Asn Pro Phe Val Asp Ser His Trp Lys Ala Ala Glu Arg
                245                 250                 255

Phe Leu Gln Phe Glu Ile Ala Trp Phe Ala Asp Pro Leu Phe Lys Thr
            260                 265                 270

Gly Asp Tyr Pro Ser Val Met Lys Glu Tyr Ile Ala Ser Lys Asn Gln
        275                 280                 285

Arg Gly Leu Ser Ser Ser Val Leu Pro Arg Phe Thr Ala Lys Glu Ser
    290                 295                 300

Arg Leu Val Lys Gly Thr Val Asp Phe Tyr Ala Leu Asn His Phe Thr
305                 310                 315                 320

Thr Arg Phe Val Ile His Lys Gln Leu Asn Thr Asn Arg Ser Val Ala
                325                 330                 335

Asp Arg Asp Val Gln Phe Leu Gln Asp Ile Thr Arg Leu Ser Ser Pro
            340                 345                 350

Ser Arg Leu Ala Val Thr Pro Trp Gly Val Arg Lys Leu Leu Ala Trp
        355                 360                 365

Ile Arg Arg Asn Tyr Arg Asp Arg Asp Ile Tyr Ile Thr Ala Asn Gly
    370                 375                 380

Ile Asp Asp Leu Ala Leu Glu Asp Asp Gln Ile Arg Lys Tyr Tyr Leu
385                 390                 395                 400

Glu Lys Tyr Val Gln Glu Ala Leu Lys Ala Tyr Leu Ile Asp Lys Val
                405                 410                 415

Lys Ile Lys Gly Tyr Tyr Ala Phe Lys Leu Thr Glu Glu Lys Ser Lys
            420                 425                 430

Pro Arg Phe Gly Phe Phe Thr Ser Asp Phe Arg Ala Lys Ser Ser Val
```

435 440 445

Gln Phe Tyr Ser Lys Leu Ile Ser Ser Ser Gly Leu Pro Ala Glu Asn
450 455 460

Arg Ser Pro Ala Cys Gly Gln Pro Ala Glu Asp Thr Asp Cys Thr Ile
465 470 475 480

Cys Ser Phe Leu Val Glu Lys Lys Pro Leu Ile Phe Phe Gly Cys Cys
485 490 495

Phe Ile Ser Thr Leu Ala Val Leu Leu Ser Ile Thr Val Phe His His
500 505 510

Gln Lys Arg Arg Lys Phe Gln Lys Ala Arg Asn Leu Gln Asn Ile Pro
515 520 525

Leu Lys Lys Gly His Ser Arg Val Phe Ser
530 535

<210> 472
<211> 193
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 472
Met Lys Thr Gly Cys Ala Ala Gly Ser Pro Gly Asn Glu Trp Ile Phe
1 5 10 15

Phe Ser Ser Asp Glu Arg Asn Thr Arg Ser Arg Lys Thr Met Ser Asn
20 25 30

Arg Ala Leu Gln Arg Ser Ala Val Leu Ser Ala Phe Val Leu Leu Arg
35 40 45

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

Gln Tyr Val Ser Pro Val Asn Pro Ser Gln Leu Phe Leu Tyr Asp Thr
65 70 75 80

Phe Pro Lys Asn Phe Ser Trp Gly Val Gly Thr Gly Ala Phe Gln Val
85 90 95

Glu Gly Ser Trp Lys Thr Asp Gly Arg Gly Pro Ser Ile Trp Asp Arg
100 105 110

Tyr Val Tyr Ser His Leu Arg Gly Val Asn Gly Thr Asp Arg Ser Thr
115 120 125

Asp Ser Tyr Ile Phe Leu Glu Lys Asp Leu Leu Ala Leu Asp Phe Leu
130 135 140

Gly Val Ser Phe Tyr Gln Phe Ser Ile Ser Trp Pro Arg Leu Phe Pro
145 150 155 160

Asn Gly Thr Val Ala Ala Val Asn Ala Gln Gly Leu Arg Tyr Tyr Arg
165 170 175

Ala Leu Leu Asp Ser Leu Val Leu Arg Asn Ile Glu Pro Ile Val Thr
180 185 190

Leu

<210> 473
<211> 221
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 473
Pro Lys Asn Phe Ser Trp Gly Val Gly Thr Gly Ala Phe Gln Val Glu
1 5 10 15

Gly Ser Trp Lys Thr Asp Gly Arg Gly Pro Ser Ile Trp Asp Arg Tyr
20 25 30

Val Tyr Ser His Leu Arg Gly Val Asn Gly Thr Asp Arg Ser Thr Asp
35 40 45

Ser Tyr Ile Phe Leu Glu Lys Asp Leu Leu Ala Leu Asp Phe Leu Gly
50 55 60

Val Ser Phe Tyr Gln Phe Ser Ile Ser Trp Pro Arg Leu Phe Pro Asn
65 70 75 80

Gly Thr Val Ala Ala Val Asn Ala Gln Gly Leu Arg Tyr Tyr Arg Ala
85 90 95

Leu Leu Asp Ser Leu Val Leu Arg Asn Ile Glu Pro Ile Val Thr Leu
100 105 110

Tyr His Trp Asp Leu Pro Leu Thr Leu Gln Glu Glu Tyr Gly Gly Trp
115 120 125

```
Lys Asn Ala Thr Met Ile Asp Leu Phe Asn Asp Tyr Ala Thr Tyr Cys
    130                 135                 140

Phe Gln Thr Phe Gly Asp Arg Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile His Asn
145                 150                 155                 160

Pro Tyr Leu Val Ala Trp His Gly Phe Gly Thr Gly Met His Ala Pro
                165                 170                 175

Gly Glu Lys Gly Asn Leu Thr Ala Val Tyr Thr Val Gly His Asn Leu
            180                 185                 190

Ile Lys Ala His Ser Lys Val Trp His Asn Tyr Asp Lys Asn Phe Arg
        195                 200                 205

Pro His Gln Lys Gly Trp Leu Ser Ile Thr Leu Gly Ser
    210                 215                 220
```

<210> 474
<211> 223
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 474

```
Tyr His Trp Asp Leu Pro Leu Thr Leu Gln Glu Glu Tyr Gly Gly Trp
1               5                   10                  15

Lys Asn Ala Thr Met Ile Asp Leu Phe Asn Asp Tyr Ala Thr Tyr Cys
            20                  25                  30

Phe Gln Thr Phe Gly Asp Arg Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile His Asn
        35                  40                  45

Pro Tyr Leu Val Ala Trp His Gly Phe Gly Thr Gly Met His Ala Pro
    50                  55                  60

Gly Glu Lys Gly Asn Leu Thr Ala Val Tyr Thr Val Gly His Asn Leu
65                  70                  75                  80

Ile Lys Ala His Ser Lys Val Trp His Asn Tyr Asp Lys Asn Phe Arg
                85                  90                  95

Pro His Gln Lys Gly Trp Leu Ser Ile Thr Leu Gly Ser His Trp Ile
            100                 105                 110

Glu Pro Asn Arg Thr Asp Asn Met Glu Asp Val Ile Asn Cys Gln His
        115                 120                 125
```

```
Ser Met Ser Ser Val Leu Gly Trp Phe Ala Asn Pro Ile His Gly Asp
    130                 135                 140

Gly Asp Tyr Pro Glu Phe Met Lys Thr Gly Ala Met Ile Pro Glu Phe
145                 150                 155                 160

Ser Glu Ala Glu Lys Glu Glu Val Arg Gly Thr Ala Asp Phe Phe Ala
                165                 170                 175

Phe Ser Phe Gly Pro Asn Asn Phe Arg Pro Ser Asn Thr Val Val Lys
            180                 185                 190

Met Gly Gln Asn Val Ser Leu Asn Leu Arg Gln Val Leu Asn Trp Ile
        195                 200                 205

Lys Leu Glu Tyr Asp Asp Pro Gln Ile Leu Ile Ser Glu Asn Gly
    210                 215                 220
```

<210> 475
<211> 205
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 475

```
Ser His Trp Ile Glu Pro Asn Arg Thr Asp Asn Met Glu Asp Val Ile
1               5                   10                  15

Asn Cys Gln His Ser Met Ser Ser Val Leu Gly Trp Phe Ala Asn Pro
            20                  25                  30

Ile His Gly Asp Gly Asp Tyr Pro Glu Phe Met Lys Thr Gly Ala Met
        35                  40                  45

Ile Pro Glu Phe Ser Glu Ala Glu Lys Glu Glu Val Arg Gly Thr Ala
    50                  55                  60

Asp Phe Phe Ala Phe Ser Phe Gly Pro Asn Asn Phe Arg Pro Ser Asn
65                  70                  75                  80

Thr Val Val Lys Met Gly Gln Asn Val Ser Leu Asn Leu Arg Gln Val
                85                  90                  95

Leu Asn Trp Ile Lys Leu Glu Tyr Asp Asp Pro Gln Ile Leu Ile Ser
            100                 105                 110

Glu Asn Gly Trp Phe Thr Asp Ser Tyr Ile Lys Thr Glu Asp Thr Thr
```

```
        115                 120                 125

Ala Ile Tyr Met Met Lys Asn Phe Leu Asn Gln Val Leu Gln Ala Ile
    130                 135                 140

Lys Phe Asp Glu Ile Arg Val Phe Gly Tyr Thr Ala Trp Thr Leu Leu
145                 150                 155                 160

Asp Gly Phe Glu Trp Gln Asp Ala Tyr Thr Thr Arg Arg Gly Leu Phe
                165                 170                 175

Tyr Val Asp Phe Asn Ser Glu Gln Lys Glu Arg Lys Pro Lys Ser Ser
            180                 185                 190

Ala His Tyr Tyr Lys Gln Ile Ile Gln Asp Asn Gly Phe
        195                 200                 205


<210> 476
<211> 104
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 476
Gly Trp Phe Thr Asp Ser Tyr Ile Lys Thr Glu Asp Thr Thr Ala Ile
1               5                   10                  15

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

Asp Glu Ile Arg Val Phe Gly Tyr Thr Ala Trp Thr Leu Leu Asp Gly
        35                  40                  45

Phe Glu Trp Gln Asp Ala Tyr Thr Thr Arg Arg Gly Leu Phe Tyr Val
    50                  55                  60

Asp Phe Asn Ser Glu Gln Lys Glu Arg Lys Pro Lys Ser Ser Ala His
65                  70                  75                  80

Tyr Tyr Lys Gln Ile Ile Gln Asp Asn Gly Phe Pro Leu Lys Glu Ser
                85                  90                  95

Thr Pro Asp Met Lys Gly Arg Phe
            100


<210> 477
<211> 126
<212> PRT
<213> Mus musculus
```

<400> 477
Pro Leu Lys Glu Ser Thr Pro Asp Met Lys Gly Arg Phe Pro Cys Asp
1 5 10 15

Phe Ser Trp Gly Val Thr Glu Ser Val Leu Lys Pro Glu Phe Thr Val
20 25 30

Ser Ser Pro Gln Phe Thr Asp Pro His Leu Tyr Val Trp Asn Val Thr
35 40 45

Gly Asn Arg Leu Leu Tyr Arg Val Glu Gly Val Arg Leu Lys Thr Arg
50 55 60

Pro Ser Gln Cys Thr Asp Tyr Val Ser Ile Lys Lys Arg Val Glu Met
65 70 75 80

Leu Ala Lys Met Lys Val Thr His Tyr Gln Phe Ala Leu Asp Trp Thr
85 90 95

Ser Ile Leu Pro Thr Gly Asn Leu Ser Lys Val Asn Arg Gln Val Leu
100 105 110

Arg Tyr Tyr Arg Cys Val Val Ser Glu Gly Leu Lys Leu Gly
115 120 125

<210> 478
<211> 216
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 478
Pro Cys Asp Phe Ser Trp Gly Val Thr Glu Ser Val Leu Lys Pro Glu
1 5 10 15

Phe Thr Val Ser Ser Pro Gln Phe Thr Asp Pro His Leu Tyr Val Trp
20 25 30

Asn Val Thr Gly Asn Arg Leu Leu Tyr Arg Val Glu Gly Val Arg Leu
35 40 45

Lys Thr Arg Pro Ser Gln Cys Thr Asp Tyr Val Ser Ile Lys Lys Arg
50 55 60

Val Glu Met Leu Ala Lys Met Lys Val Thr His Tyr Gln Phe Ala Leu
65 70 75 80

Asp Trp Thr Ser Ile Leu Pro Thr Gly Asn Leu Ser Lys Val Asn Arg
85 90 95

```
Gln Val Leu Arg Tyr Tyr Arg Cys Val Val Ser Glu Gly Leu Lys Leu
            100                 105                 110

Gly Val Phe Pro Met Val Thr Leu Tyr His Pro Thr His Ser His Leu
        115                 120                 125

Gly Leu Pro Leu Pro Leu Leu Ser Ser Gly Gly Trp Leu Asn Met Asn
    130                 135                 140

Thr Ala Lys Ala Phe Gln Asp Tyr Ala Glu Leu Cys Phe Arg Glu Leu
145                 150                 155                 160

Gly Asp Leu Val Lys Leu Trp Ile Thr Ile Asn Glu Pro Asn Arg Leu
                165                 170                 175

Ser Asp Met Tyr Asn Arg Thr Ser Asn Asp Thr Tyr Arg Ala Ala His
            180                 185                 190

Asn Leu Met Ile Ala His Ala Gln Val Trp His Leu Tyr Asp Arg Gln
        195                 200                 205

Tyr Arg Pro Val Gln His Gly Ala
    210                 215
```

<210> 479
<211> 218
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 479

```
Gly Val Phe Pro Met Val Thr Leu Tyr His Pro Thr His Ser His Leu
1               5                   10                  15

Gly Leu Pro Leu Pro Leu Leu Ser Ser Gly Gly Trp Leu Asn Met Asn
            20                  25                  30

Thr Ala Lys Ala Phe Gln Asp Tyr Ala Glu Leu Cys Phe Arg Glu Leu
        35                  40                  45

Gly Asp Leu Val Lys Leu Trp Ile Thr Ile Asn Glu Pro Asn Arg Leu
    50                  55                  60

Ser Asp Met Tyr Asn Arg Thr Ser Asn Asp Thr Tyr Arg Ala Ala His
65                  70                  75                  80

Asn Leu Met Ile Ala His Ala Gln Val Trp His Leu Tyr Asp Arg Gln
```

85 90 95

Tyr Arg Pro Val Gln His Gly Ala Val Ser Leu Ser Leu His Cys Asp
100 105 110

Trp Ala Glu Pro Ala Asn Pro Phe Val Asp Ser His Trp Lys Ala Ala
115 120 125

Glu Arg Phe Leu Gln Phe Glu Ile Ala Trp Phe Ala Asp Pro Leu Phe
130 135 140

Lys Thr Gly Asp Tyr Pro Ser Val Met Lys Glu Tyr Ile Ala Ser Lys
145 150 155 160

Asn Gln Arg Gly Leu Ser Ser Ser Val Leu Pro Arg Phe Thr Ala Lys
165 170 175

Glu Ser Arg Leu Val Lys Gly Thr Val Asp Phe Tyr Ala Leu Asn His
180 185 190

Phe Thr Thr Arg Phe Val Ile His Lys Gln Leu Asn Thr Asn Arg Ser
195 200 205

Val Ala Asp Arg Asp Val Gln Phe Leu Gln
210 215

<210> 480
<211> 229
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 480
Ala Val Ser Leu Ser Leu His Cys Asp Trp Ala Glu Pro Ala Asn Pro
1 5 10 15

Phe Val Asp Ser His Trp Lys Ala Ala Glu Arg Phe Leu Gln Phe Glu
20 25 30

Ile Ala Trp Phe Ala Asp Pro Leu Phe Lys Thr Gly Asp Tyr Pro Ser
35 40 45

Val Met Lys Glu Tyr Ile Ala Ser Lys Asn Gln Arg Gly Leu Ser Ser
50 55 60

Ser Val Leu Pro Arg Phe Thr Ala Lys Glu Ser Arg Leu Val Lys Gly
65 70 75 80

```
Thr Val Asp Phe Tyr Ala Leu Asn His Phe Thr Thr Arg Phe Val Ile
                85                  90                  95

His Lys Gln Leu Asn Thr Asn Arg Ser Val Ala Asp Arg Asp Val Gln
            100                 105                 110

Phe Leu Gln Asp Ile Thr Arg Leu Ser Ser Pro Ser Arg Leu Ala Val
        115                 120                 125

Thr Pro Trp Gly Val Arg Lys Leu Leu Ala Trp Ile Arg Arg Asn Tyr
    130                 135                 140

Arg Asp Arg Asp Ile Tyr Ile Thr Ala Asn Gly Ile Asp Asp Leu Ala
145                 150                 155                 160

Leu Glu Asp Asp Gln Ile Arg Lys Tyr Tyr Leu Glu Lys Tyr Val Gln
                165                 170                 175

Glu Ala Leu Lys Ala Tyr Leu Ile Asp Lys Val Lys Ile Lys Gly Tyr
            180                 185                 190

Tyr Ala Phe Lys Leu Thr Glu Glu Lys Ser Lys Pro Arg Phe Gly Phe
        195                 200                 205

Phe Thr Ser Asp Phe Arg Ala Lys Ser Ser Val Gln Phe Tyr Ser Lys
    210                 215                 220

Leu Ile Ser Ser Ser
225

<210> 481
<211> 81
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 481
Met Lys Thr Gly Cys Ala Ala Gly Ser Pro Gly Asn Glu Trp Ile Phe
1               5                   10                  15

Phe Ser Ser Asp Glu Arg Asn Thr Arg Ser Arg Lys Thr Met Ser Asn
            20                  25                  30

Arg Ala Leu Gln Arg Ser Ala Val Leu Ser Ala Phe Val Leu Leu Arg
        35                  40                  45

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

Gln Tyr Val Ser Pro Val Asn Pro Ser Gln Leu Phe Leu Tyr Asp Thr
65 70 75 80

Phe

<210> 482
<211> 112
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 482
Pro Lys Asn Phe Ser Trp Gly Val Gly Thr Gly Ala Phe Gln Val Glu
1 5 10 15

Gly Ser Trp Lys Thr Asp Gly Arg Gly Pro Ser Ile Trp Asp Arg Tyr
20 25 30

Val Tyr Ser His Leu Arg Gly Val Asn Gly Thr Asp Arg Ser Thr Asp
35 40 45

Ser Tyr Ile Phe Leu Glu Lys Asp Leu Leu Ala Leu Asp Phe Leu Gly
50 55 60

Val Ser Phe Tyr Gln Phe Ser Ile Ser Trp Pro Arg Leu Phe Pro Asn
65 70 75 80

Gly Thr Val Ala Ala Val Asn Ala Gln Gly Leu Arg Tyr Tyr Arg Ala
85 90 95

Leu Leu Asp Ser Leu Val Leu Arg Asn Ile Glu Pro Ile Val Thr Leu
100 105 110

<210> 483
<211> 19
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES (GỐC CẢI BIẾN)
<222> (6)..(6)
<223> Thr hoặc không có mặt

<400> 483
Arg Ile Lys Ser Lys Xaa Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala Pro Val
1 5 10 15

Lys Gly