(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) **1-0030346**
(51)[8] **A61K 38/16**; C12N 9/52; A61K 38/48 (13) **B**

(21) 1-2017-05129 (22) 08/06/2016
(86) PCT/US2016/036356 08/06/2016 (87) WO 2016/200880 A1 15/12/2016
(30) 62/172,557 08/06/2015 US
(45) 25/12/2021 405 (43) 25/05/2018 362A
(73) 1. UNIVERSITY OF WASHINGTON (US)
4311 11th Avenue NE, Suite 500, Seattle, WA 98105-4608, United States of America
2. THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA (US)
1111 Franklin Street, Twelfth Floor, Oakland, CA 94607-5200, United States of America
(72) PULTZ, Ingrid, Swanson (US); WOLF, Clancey (US); SIEGEL, Justin, Bloomfield (US); TINBERG, Christine, Elaine (US); STEWART, Lance (US); BAKER, David (US).
(74) Công ty Luật TNHH WINCO (WINCO LAW FIRM)

(54) POLYPEPTIT VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA POLYPEPTIT NÀY DÙNG ĐỂ ĐIỀU TRỊ BỆNH CELIAC

(57) Sáng chế đề cập đến polypeptit và dược phẩm chứa polypeptit này dùng để điều trị bệnh Celiac. Polypeptit theo sáng chế có trình tự axit amin giống ít nhất 75% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:1, trong đó (a) polypeptit này làm thoái biến peptit PFQPQLPY (SEQ ID NO: 140) và/hoặc PFPQPQQPF (SEQ ID NO: 68) ở độ pH = 4; (b) gốc 467 là Ser, gốc 267 là Glu, và gốc 271 là Asp; và (c) polypeptit này chứa sự thay đổi axit amin từ trình tự SEQ ID NO: 1 ở một hoặc nhiều gốc được chọn từ nhóm bao gồm 221, 262E, 268, 269, 270, 319A, 320, 354E/Q/R/Y, 358S/Q/T, 368F/Q, 399, 402, 406, 424, 449, 461, 463, 105, 171, 172, 173, 174, và 456.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến polypeptit và dược phẩm dùng để điều trị bệnh Celiac.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Celiac là bệnh khá phổ biến hiện nay trong đó các protein khẩu phần được tìm thấy trong các sản phẩm lúa mì, lúa đại mạch, và lúa mạch đen được gọi là 'gluten' gây ra đáp ứng miễn dịch ở ruột non của các đối tượng có xu hướng mắc bệnh theo di truyền. Hiện tượng viêm xuất hiện có thể dẫn đến sự tổn thương của các lông nhung của ruột non, cản trở sự hấp thu các chất dinh dưỡng. Các triệu chứng có thể xuất hiện sớm trong thời thơ ấu hoặc giai đoạn muộn hơn, và bao gồm rất nhiều triệu chứng ở mức độ nặng từ tiêu chảy, mệt mỏi và giảm cân đến chướng bụng, thiếu máu, và các triệu chứng về thần kinh. Hiện nay, vẫn chưa có liệu pháp hữu hiệu để điều trị bệnh này suốt đời ngoại trừ việc loại bỏ hoàn toàn gluten ra khỏi chế độ ăn. Mặc dù bệnh Celiac vẫn chưa được chẩn đoán rộng rãi, ước tính tỷ lệ mắc bệnh này ở Mỹ và châu Âu là từ 0,5 đến 1,0% dân số. Ngoài bệnh Celiac, tỷ lệ đáng kể dân số được cho là mắc bệnh mẫn cảm với gluten không phải celiac (non-celiac gluten sensitivity: NCGS), là bệnh do ăn thức ăn chứa gluten gây ra nhưng có cơ chế khác biệt với bệnh Celiac, mặc dù thường không thể phân biệt các triệu chứng của bệnh này với bệnh Celiac. Khó xác định được các enzym có trong tự nhiên thích hợp làm liệu pháp dùng qua đường miệng để điều trị bệnh Celiac và NCGS do các yêu cầu chặt chẽ về vật lý và hóa học để làm thoái biến đặc hiệu và hiệu quả các peptit có nguồn gốc từ gluten trong môi trường có tính axit cao và khắc nghiệt của đường tiêu hóa của người. Do các peptit gluten kích thích đáp ứng miễn dịch ngay khi đi vào ruột, cần có enzym dùng qua đường miệng bất kỳ để điều trị bệnh Celiac làm thoái biến các vùng gluten gây miễn dịch này trong khoang dạ dày, nhờ đó ngăn ngừa các peptit gluten này gây tổn thương ruột do viêm.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất polypeptit chứa trình tự axit amin giống ít nhất 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, hoặc nhiều hơn với trình tự axit amin nêu trong

SEQ ID NO: 1, trong đó

(a) gốc 467 là Ser, gốc 267 là Glu, và gốc 271 là Asp; và

(b) polypeptit này chứa sự thay đổi axit amin từ trình tự SEQ ID NO: 1 ở một hoặc nhiều gốc được chọn từ nhóm bao gồm 463, 221, 262E, 268, 269, 270, 319A, 320, 354E/Q/R/Y, 358S/Q/T, 368F/Q, 399, 402, 406, 424, 449, 461, 105, 171, 172, 173, 174, và 456.

Theo một phương án, polypeptit chứa sự thay đổi axit amin từ trình tự SEQ ID NO: 1 ở một hoặc nhiều gốc được chọn từ nhóm bao gồm 463, 221, 262E, 268, 269, 270, 319A, 320, 354E/Q/R/Y, 358S/Q/T, 368F/Q, 399, 402, 406, 424, 449, và 461.

Theo phương án khác, polypeptit chứa sự thay đổi axit amin từ trình tự SEQ ID NO: 1 ở một hoặc nhiều gốc được chọn từ nhóm bao gồm 221D/N/Q/H, 262E, 268S/T/A, 269L/T, 270A/T/V, 319A, 354E/Q/R/Y, 358S/Q/T, 368F/Q, 399Q, 402S/Q, 406S, 424K, 449E/N/Q, 461R, và 463A/L/M/Q/R/T/V. Theo phương án khác, polypeptit chứa sự thay đổi axit amin từ trình tự SEQ ID NO: 1 ở 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 gốc, hoặc nhiều hơn, được chọn từ nhóm.

Theo một phương án, polypeptit này chứa sự thay đổi axit amin từ trình tự SEQ ID NO: 1 ở các gốc 399 và 449, như các thay đổi axit amin 399Q và 449Q. Theo phương án khác, polypeptit này chứa các thay đổi axit amin 358S và 463T. Theo phương án khác, polypeptit này chứa các thay đổi axit amin 262E, 269T, 354Q, 358S, 399Q, 449Q, và 463T. Theo phương án khác, polypeptit này chứa các thay đổi axit amin 319A, 368F, 399Q, 449Q, và 463T. Theo phương án khác, polypeptit này chứa các thay đổi axit amin 262E, 269T, 270V, 354Q, 358S, 399Q, và 449Q. Theo phương án khác nữa, polypeptit này chứa các thay đổi axit amin 262E, 269T, 320M, 354Q, 358S, 399Q, 449Q, và 463T. Theo phương án khác, polypeptit này chứa các thay đổi axit amin 319A, 320M, 368F, 399Q, 449Q, và 463T. Theo một phương án, polypeptit này chứa sự thay đổi axit amin từ trình tự SEQ ID NO: 1 ở một hoặc nhiều vị trí axit amin được chọn từ nhóm bao gồm 105, 171, 172, 173, 174, và 456, như các thay đổi axit amin 105H; 171R A, hoặc S; 172R, A, hoặc S; 173R hoặc S, 174S, và/hoặc 456V.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất polypeptit chứa trình tự axit amin giống ít nhất 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, hoặc nhiều hơn, với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 71, trong đó

(a) gốc 278 là Ser, gốc 78 là Glu, và gốc 82 là Asp; và

(b) polypeptit này chứa sự thay đổi axit amin từ trình tự SEQ ID NO: 71 ở một hoặc nhiều gốc được chọn từ nhóm bao gồm 274, 32, 73E, 79, 80, 81, 130A, 165E/Q/R/Y, 169S/Q/T, 179F/Q, 210, 213, 217, 235, 260, 267, và 272.

Theo một phương án, polypeptit chứa sự thay đổi axit amin từ trình tự SEQ ID NO: 71 ở một hoặc nhiều gốc được chọn từ nhóm bao gồm 274, 32, 73E, 79, 80, 81, 130A, 165E/Q/R/Y, 169S/Q/T, 179F/Q, 210, 213, 217, 235, 260, và 272.

Theo một phương án, polypeptit chứa sự thay đổi axit amin từ trình tự SEQ ID NO: 71 ở một hoặc nhiều gốc được chọn từ nhóm bao gồm 32D/N/Q/H, 73E, 79S/T/A, 80L/T, 81A/T/V, 130A, 165E/Q/R/Y, 169S/Q/T, 179F/Q, 210Q, 213S/Q, 217S, 235K, 260E/N/Q, 272R, và 274A/L/M/Q/R/T/V. Theo phương án khác, polypeptit chứa sự thay đổi axit amin từ trình tự SEQ ID NO: 71 ở 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 gốc, hoặc nhiều hơn, được chọn từ nhóm. Theo một phương án, polypeptit này chứa sự thay đổi axit amin từ trình tự SEQ ID NO: 71 ở các gốc 210 và 260, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở các thay đổi axit amin 210Q và 260Q. Theo phương án khác, polypeptit này chứa các thay đổi axit amin 169S và 274T. Theo phương án khác, polypeptit này chứa các thay đổi axit amin 73E, 80T, 165Q, 169S, 210Q, 260Q, và 274T. Theo phương án khác, polypeptit này chứa các thay đổi axit amin 130A, 179F, 210Q, 260Q, và 274T. Theo phương án khác, polypeptit này chứa các thay đổi axit amin 73E, 80T, 81V, 165Q, 169S, 210Q, và 260Q. Theo phương án khác nữa, polypeptit này chứa các thay đổi axit amin 73E, 80T, 320M, 165Q, 169S, 210Q, 260Q, và 274T. Theo một phương án, polypeptit này chứa các thay đổi axit amin 130A, 131M, 179F, 210Q, 260Q, và 274T. Theo phương án khác, polypeptit chứa sự thay đổi axit amin từ trình tự SEQ ID NO: 71 ở vị trí axit amin 267, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở 267V.

Theo phương án khác, polypeptit chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm các trình tự SEQ ID NO: 2-42, 44-60 và 72-112, và 114-130 và 150-155. Theo phương án khác, polypeptit chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm các trình tự SEQ ID NO: 2-42, 55-60 và 72-112, và 125-130 và 150-155.

Theo một phương án, polypeptit theo sáng chế có thể còn chứa đuôi histidin ở đầu tận cùng C của polypeptit này. Theo phương án khác, đuôi histidin chứa đuôi histidin có thể phân giải. Theo một phương án cụ thể, đuôi histidin có thể phân giải có thể chứa hoặc bao gồm trình tự axit amin GSTENLYFQSGALEHHHHHH (SEQ ID

NO: 139). Theo phương án khác, đuôi histidin có thể phân giải có thể chứa trình tự axit amin X_NPQ(L/Q)PX_NHHHHHH (SEQ ID NO: 131), trong đó X_N là nhóm liên kết giữa các gốc axit amin từ 1 đến 25. Theo phương án khác, đuôi histidin có thể phân giải có thể chứa trình tự axit amin GSSGSSGSQPQLPYGSSGSSGSHHHHHH (SEQ ID NO: 132).

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất axit nucleic mã hóa polypeptit theo phương án bất kỳ của sáng chế. Sáng chế còn đề xuất vectơ biểu hiện axit nucleic chứa axit nucleic theo sáng chế. Sáng chế còn đề xuất tế bào chủ tái tổ hợp chứa vectơ biểu hiện axit nucleic theo sáng chế. Sáng chế còn đề xuất dược phẩm chứa polypeptit, axit nucleic, vectơ biểu hiện axit nucleic, và/hoặc tế bào chủ tái tổ hợp theo phương án bất kỳ của sáng chế, và chất mang dược dụng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh Celiac hoặc bệnh mẫn cảm với gluten không phải celiac (NCGS), bao gồm bước cho đối tượng mắc bệnh Celiac hoặc NCGS sử dụng lượng hữu hiệu của polypeptit hoặc dược phẩm theo phương án bất kỳ của sáng chế để điều trị bệnh Celiac hoặc NCGS này. Theo một phương án, polypeptit hoặc dược phẩm này được sử dụng qua đường miệng.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1. Kuma030 có khả năng làm thoái biến nhanh chóng và hữu hiệu các vùng gây miễn dịch của gluten trong môi trường dạ dày. (Hình A) lượng gluten phát hiện được sau khi ủ trong 60 phút với nồng độ chỉ định của EPB2 và SCPEP (với tỷ lệ 1:1), Kuma010, hoặc Kuma030 trong môi trường dạ dày, khi được xác định bằng phương pháp thử nghiệm ELISA bằng cách sử dụng kháng thể G12. Nồng độ ban đầu của gluten bằng 10 mg ml^{-1} (10000 ppm). Cần lưu ý rằng trục Y được vẽ đồ thị theo thang lôgarit. (Hình B) lượng gluten phát hiện được ở thời điểm 5 hoặc 30 phút sau khi ủ với EPB2 và SCPEP ở nồng độ 400 µg ml^{-1}, hoặc Kuma030 ở nồng độ 10, 100, hoặc 400 µg ml^{-1}. Nồng độ ban đầu của gluten bằng 10 mg ml^{-1}. Các mẫu được chuẩn hóa với lượng gluten xác định được sau khi ủ với pepsin một mình. ES: tỷ lệ trọng lượng của EPB2 và SCPEP bằng 1:1. Dấu hoa thị thể hiện lượng gluten thấp hơn mức định lượng (5 ppm). (Hình C) đường HPLC thể hiện peptit có chiều dài đầy đủ (đường nét đứt màu xám) hoặc sản phẩm thoái biến (đường màu đen) của peptit trội miễn dịch từ gliadin (W02-E07, W03-E07, 33mer), hordein (B08-E2E7), hoặc secalin (R11-E4E7).

Phần dưới của hình vẽ thể hiện trình tự axit amin của peptit 33mer, vị trí của các epitop gây miễn dịch đã biết (đường nằm ngang), sự định vị vị trí có thể phân giải bằng Kuma030 như được xác định bằng phương pháp sắc ký lỏng-phổ khối (LCMS) (đường thẳng đứng), và các đỉnh rửa giải của sản phẩm thoái biến tạo thành (hình mũi tên màu xám). Các peptit trội miễn dịch thể hiện các kiểu thoái biến sau đây: B08-E2E7: PQQPIPQ||QPQPYPQ||Q (SEQ ID NO: 61); R11-E4E5: QPFPQ||QPEQIIPQ||QP (SEQ ID NO:62); W02-E7: LQPFPQPQ||LPYPQPQ (SEQ ID NO: 63); W03-E7: QPFPQPQ||QPFPWQP (SEQ ID NO: 64). Toàn bộ khối lượng peptit và thời gian rửa giải được khẳng định bằng phương pháp LCMS. Cần lưu ý rằng mặc dù peptit W03-E07 không phân giải được rửa giải gần như cùng lúc với các đoạn mạch thoái biến W03-E07, vẫn có các đỉnh riêng rẽ, như được xác định bằng phương pháp LCMS. aAU (arbitrary absorbance unit): đơn vị hấp thụ tùy ý.

Fig.2. Gliadin được xử lý bằng Kuma030 mất đi khả năng kích thích miễn dịch của nó. (Các hình vẽ từ A đến E) gliadin đã tinh chế được xử lý bằng Kuma030 với nồng độ cụ thể trong 60 phút ở độ pH = 4,0 và nhiệt độ 37°C với sự có mặt của 0,6 mg ml^{-1} pepsin. Sau pha dạ dày, độ pH của mẫu tăng lên, và mẫu được xử lý bằng chymotrypsin và TG2. Sau đó, các mẫu được cho tiếp xúc với dòng tế bào T lấy từ các bệnh nhân #1 (hình **A**), #2 (hình **B**), #3 (hình **C**), #4 (hình **D**), hoặc #5 (hình **E**), với sự có mặt của dòng tế bào B tự thân được chiếu xạ, và IFN-γ được xác định bằng phương pháp ELISA. Phytohemaglutenin (phytohemagglutenin: PHA) và sự phân giải gliadin bằng pepsin-tripsin (peptic-tryptic digest of gliadin: PT-Gliadin) được đưa vào làm đối chứng dương. Ủ dòng tế bào T với các tế bào trình diện kháng nguyên khi không có mặt các kháng nguyên có tác dụng đối chứng âm. (Hình **F**) các epitop kích thích tế bào T được nhận biết bởi tế bào T được sử dụng trong thử nghiệm này và vị trí có thể phân giải bằng Kuma030 theo dự đoán trong các epitop này. Vị trí có thể phân giải bằng Kuma030 theo dự đoán được thể hiện bằng đường thẳng đứng |. Các vị trí có thể phân giải theo dự đoán dựa trên hoạt tính của Kuma030 đối với peptit gliadin được thể hiện trên Fig.1**F** (từ trên xuống dưới: các trình tự SEQ ID NO: 141, 142, 141, 142, 143, 144, 141, 142, 143, 144, 145, 145, 146, 145).

Fig.3. Kuma030 không có độc tính với tế bào T. Hiệu quả có thể gây độc của gliadin được xử lý bằng enzym được đánh giá ở dòng tế bào đơn nhân máu ngoại vi (peripheral blood mononuclear cell: PBMC) của người, được lấy từ người cho khỏe

mạnh đã được kích thích bằng phytohemaglutinin (PHA) của tác nhân gây phân bào. (Hình A, B) sự sản sinh IFN-γ của các tế bào T được lấy từ người cho khỏe mạnh #1 (A) hoặc người cho khỏe mạnh #2 (B). (Hình C, D) sự tăng sinh tế bào T của các tế bào T được lấy từ người cho khỏe mạnh #1 (hình C) hoặc người cho khỏe mạnh #2 (hình D). Không quan sát thấy hiệu quả đối với sự sản sinh IFN-γ hoặc sự tăng sinh tế bào, ngoại trừ sự tăng sinh tế bào của người cho khỏe mạnh #2 (nhưng không sản sinh IFN- γ). Do sự giảm mức độ tăng sinh tế bào được kích thích bằng PHA là tương đương bất kể phương pháp xử lý bằng enzym, có thể kết luận rằng hiệu quả này không phải do độc tính của các mẫu.

Fig.4. Kuma030 làm thoái biến hữu hiệu gluten trong các chất nền thực phẩm phức hợp. (Hình A) Lượng gluten còn lại trong bánh mì được làm từ lúa mì nguyên hạt sau khi ủ trong 30 phút với Kuma030 hoặc hỗn hợp EPB2:SCPEP theo tỷ lệ 1:1 với nồng độ enzym quy định. Nồng độ ban đầu của gluten bằng 10000 ppm. Cần lưu ý rằng cả hai trục được vẽ đồ thị theo thang lôgarit. (Hình B) Lượng gluten còn lại trong bia làm từ lúa mì sau khi ủ với nồng độ quy định của hỗn hợp EPB2:SCPEP với tỷ lệ 1:1, hoặc Kuma030, ở nhiệt độ 37°C hoặc 4°C, trong thời gian 5, 15, hoặc 60 phút. Gluten được phát hiện bằng cách sử dụng phương pháp ELISA sử dụng kháng thể G12.

Fig.5. So sánh khả năng làm thoái biến peptit 26-mer và 33-mer của Kuma010, Kuma020, Kuma030, Kuma040, và Kuma050. Các enzym được ủ ở nồng độ 2 $\mu g\ ml^{-1}$ với peptit 33mer (hình a) hoặc peptit 26mer (hình b) nồng độ 1 $mg\ ml^{-1}$ trong 60 phút. Lấy mẫu ở các thời điểm quy định, và nồng độ của sản phẩm thoái biến peptit được xác định. Các sản phẩm thoái biến bao gồm: từ peptit 33mer (SEQ ID NO: 69), LPYPQPQF (SEQ ID NO: 137); từ peptit 26mer (SEQ ID NO: 70), QPYPQ (SEQ ID NO: 147). Mức độ hoạt tính được vẽ đồ thị theo tỷ lệ của tín hiệu m/z thích hợp với tín hiệu của chất chuẩn nội.

Fig.6. Sự đột biến G320M cải thiện hoạt tính tăng lên từ 2 đến 4 lần. Hoạt tính được thể hiện là hoạt tính làm thoái biến epitop gây miễn dịch DQ2.5-glia-α1a (chứa PQL) (hình bên trái), và DQ2.5-glia-ω1 (chứa PQQ) (hình bên phải). Các mẫu được lấy ở thời điểm quy định, và nồng độ của sản phẩm thoái biến peptit PFPQPQ (SEQ ID NO: 148) được xác định. Mức độ hoạt tính được vẽ đồ thị theo tỷ lệ của tín hiệu m/z thích hợp với tín hiệu của chất chuẩn nội.

Fig.7. Sự đột biến P171R và H172R dường như không ảnh hưởng tiêu cực đến hoạt tính. Hoạt tính của enzym được thể hiện đối với các biến thể enzym Kuma030, Kuma031, Kuma032, Kuma040, Kuma041, và Kuma042 đối với epitop gliadin gây miễn dịch DQ2.5-glia-α1a. Các mẫu được lấy ở thời điểm quy định, và nồng độ của sản phẩm thoái biến peptit PFPQPQ (SEQ ID NO: 148) được xác định. Hoạt tính được vẽ đồ thị theo tỷ lệ của tín hiệu m/z thích hợp với tín hiệu của chất chuẩn nội. Tất cả các enzym được tinh chế bằng phương pháp trao đổi anion.

Fig.8. Kuma062 có mức độ hoạt tính enzym cao hơn Kuma030 hoặc Kuma040. Hoạt tính được thể hiện là hoạt tính đối với epitop gliadin gây miễn dịch DQ2.5-glia-ω1. Hình bên trái: phát hiện DQ2.5-glia- ω1 có chiều dài đầy đủ; hình bên phải: phát hiện sản phẩm thoái biến PFPQPQ (SEQ ID NO: 148). Các mẫu được lấy ở thời điểm quy định, và nồng độ peptit có chiều dài đầy đủ, hoặc sản phẩm thoái biến PFPQPQ (SEQ ID NO: 148), được xác định. Mức độ hoạt tính được vẽ đồ thị theo tỷ lệ của tín hiệu m/z thích hợp với tín hiệu của chất chuẩn nội.

Mô tả chi tiết sáng chế

Tất cả các tài liệu viện dẫn được trích dẫn trong bản mô tả này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ nội dung của chúng. Trong bản mô tả này, trừ khi được chỉ rõ theo cách khác, các kỹ thuật được sử dụng có thể được tìm thấy trong tài liệu bất kỳ trong số các tài liệu viện dẫn đã biết rõ như: *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (Sambrook, et al., 1989, Cold Spring Harbor Laboratory Press), *Gene Expression Technology* (Methods in Enzymology, Vol. 185, edited by D. Goeddel, 1991. Academic Press, San Diego, CA), "Guide to Protein Purification" in *Methods in Enzymology* (M.P. Deutshcer, ed., (1990) Academic Press, Inc.); *PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications* (Innis, et al. 1990. Academic Press, San Diego, CA), *Culture of Animal Cells: A Manual of Basic Technique, 2nd Ed.* (R.I. Freshney. 1987. Liss, Inc. New York, NY), *Gene Transfer and Expression Protocols*, pp. 109-128, ed. E.J. Murray, The Humana Press Inc., Clifton, N.J.), và the Ambion 1998 Catalog (Ambion, Austin, TX).

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, dạng số ít bao gồm cả nghĩa số nhiều, nếu ngữ cảnh không chỉ rõ theo cách khác. Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "và" được sử dụng thay thế lẫn nhau với thuật ngữ "hoặc", trừ khi được chỉ

rõ theo cách khác.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, các gốc axit amin được viết tắt như sau: alanin (Ala; A), asparagin (Asn; N), axit aspartic (Asp; D), arginin (Arg; R), xystein (Cys; C), axit glutamic (Glu; E), glutamin (Gln; Q), glyxin (Gly; G), histidin (His; H), isoleuxin (Ile; I), leuxin (Leu; L), lysin (Lys; K), methionin (Met; M), phenylalanin (Phe; F), prolin (Pro; P), serin (Ser; S), threonin (Thr; T), tryptophan (Trp; W), tyrosin (Tyr; Y), và valin (Val; V).

Tất cả các phương án theo khía cạnh bất kỳ của sáng chế có thể được sử dụng kết hợp, trừ khi ngữ cảnh chỉ rõ theo cách khác.

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất polypeptit chứa trình tự axit amin giống ít nhất 75% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:1, trong đó

(a) gốc 467 là Ser, gốc 267 là Glu, và gốc 271 là Asp; và

(b) polypeptit này chứa sự thay đổi axit amin từ trình tự SEQ ID NO: 1 ở một hoặc nhiều gốc được chọn từ nhóm bao gồm 221, 262E, 268, 269, 270, 319A, 320, 354E/Q/R/Y, 358S/Q/T, 368F/Q, 399, 402, 406, 424, 449, 461, 463, 105, 171, 172, 173, 174, và 456. Theo một phương án, polypeptit chứa sự thay đổi axit amin từ trình tự SEQ ID NO: 1 ở một hoặc nhiều gốc được chọn từ nhóm bao gồm 221, 262E, 268, 269, 270, 319A, 320, 354E/Q/R/Y, 358S/Q/T, 368F/Q, 399, 402, 406, 424, 449, 461, và 463.

SEQ ID NO:1 (Kuma 011)

Kuma011

MSDMEKPWKE(10)GEEARAVLQG(20)HARAQAPQAV(30)DKGPVAGDER(40)MAVTVVLRRQ(50)RAGELAAHVE(60)RQAAIAPHAR(70)EHLKREAFAA(80)SHGASLDDFA(90)ELRRFADAHG(100)LALDRANVAA(110)GTAVLSGPDD(120)AINRAFGVEL(130)RHFDHPDGSY(140)RSYLGEVTVP(150)ASIAPMIEAV(160)LGLDTRPVAR(170)PH(172)FRMQRRAE(180)GGFEARSQ(188)AA(190)APTAYTPLDV(200)AQAYQFPEGL(210)DGQGQCIAII(220)E(221/32)LGGGYDEAS(230/41)LAQYFASLGV(240/51)PAPQVVSVSV(250/61)DGASNQPTGD(260/71)PK(262/73)GPDGE(267/78)V(268/79)E(269/80)L(270/81)D(271/82)IEVAGALAP(280/91)GAKFAVYFAP(290/101)DTTAGFLDAI(300/111)TTAIHDPTLK(310/121)PSVVSISWS(319/130)G(320/131)PEDSWTSAAI(330/141)AAMNRAFLDA(34

0/151)AALGVTVLAA(350/161)AGDS(354/165)GSTG(358/169)GE(360/171)QDGL YHVH(368/179)FP(370/181)AASPYVLACG(380/191)GTRLVASGGR(390/201)IA QETVWND(399/210)G(400/211)PD(402/213)GGAT(406/217)GGGV(410/221)SRIF PLPAWQ(420/231)EHAN(424/235)VPPSAN(430/241)PGASSGRGVP(440/251)DL AGNADPA(449/260)T(450/261)GYEVVIDGEA(460/271)T(461/272)VI(463/274)G GTS(467/278)AVAPLFAALVARINQKLGKAVGYLNPTLYQLPADVFHDITEGN NDIANRAQIYQAGPGWDPCTGLGSPIGVRLLQALLPSASQPQP (SEQ ID NO: 1)

Kuma010 như viện dẫn ở đây là giống với Kuma011, nhưng bao gồm trình tự đuôi histidin GSTENLYFQSGALEHHHHHH (SEQ ID NO: 139) ở đầu tận cùng C của nó.

Các gốc bôi đậm thể hiện phần đầu tận cùng N có mặt trong polypeptit không được xử lý; các chữ không bôi đậm thể hiện gốc có mặt trong phiên bản được xử lý của polypeptit. Các chữ số trong dấu ngoặc đơn thể hiện số lượng gốc; trong trường hợp có hai số được ngăn cách bằng ký hiệu "/", số bên trái là số lượng gốc trong phiên bản không được xử lý, và số bên phải là số lượng gốc trong phiên bản được xử lý. SEQ ID NO:1 là phiên bản không được xử lý của Kuma011; SEQ ID NO:71 là phiên bản được xử lý của Kuma011.

Như được bộc lộ trong các ví dụ sau đây, các polypeptit theo khía cạnh này của sáng chế là các polypeptit được cải thiện để sử dụng, ví dụ, trong việc điều trị bệnh Celiac. Các polypeptit là phiên bản được cải biến của phiên bản được xử lý hoặc phiên bản được xử lý sơ bộ của polypeptit có trình tự SEQ ID NO: 1 (KUMAMAX™, được gọi ở đây là Kuma010), được bộc lộ là thành phần hữu ích để điều trị bệnh Celiac (WO2013/023151). Các polypeptit để điều trị bệnh Celiac có khả năng làm thoái biến các thành phần giàu prolin (P) và glutamin (Q) của gluten được gọi là 'gliadin' được cho là gây ra phần lớn đáp ứng miễn dịch ở đa số bệnh nhân mắc bệnh Celiac. Các polypeptit theo sáng chế có hoạt tính làm thoái biến peptit có motif PQLP (SEQ ID NO: 65) hoặc PQQP (SEQ ID NO: 66) (như PFPQPQLPY (SEQ ID NO: 67) và/hoặc PFPQPQQPF (SEQ ID NO: 68)), là các cơ chất làm đại diện của gliadin) ở độ pH = 4 là cao hơn so với Kuma011 và các polypeptit được bộc lộ là thành phần hữu ích trong việc điều trị bệnh Celiac (WO2015/023728), và/hoặc được chứng minh là cải thiện sự sản sinh polypeptit. Do đó, polypeptit theo sáng chế góp phần đáng kể vào liệu pháp cải biến để điều trị bệnh Celiac.

Do đó, polypeptit theo sáng chế làm thoái biến peptit PFPQPQLPY (SEQ ID NO: 67) và/hoặc PFPQPQQPF (SEQ ID NO: 68) ở độ pH = 4, cũng như peptit LQLQPFPQPQLPYPQPQLPYPQPQLPYPQPQPF (SEQ ID NO: 69) và/hoặc FLQPQQPFPQQPQQPYPQQPQQPFPQ (SEQ ID NO: 70).

Các polypeptit theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế chứa phiên bản được xử lý sơ bộ của các enzym polypeptit theo sáng chế.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề xuất polypeptit chứa trình tự axit amin giống ít nhất 75% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:71, trong đó

(a) gốc 278 là Ser, gốc 78 là Glu, và gốc 82 là Asp; và

(b) polypeptit này chứa sự thay đổi axit amin từ trình tự SEQ ID NO: 71 ở một hoặc nhiều gốc được chọn từ nhóm bao gồm 32, 73E, 79, 80, 81, 130A, 131, 165E/Q/R/Y, 169S/Q/T, 179F/Q, 210, 213, 217, 235, 260, 267, 272, và 274. Theo một phương án, polypeptit chứa sự thay đổi axit amin từ trình tự SEQ ID NO: 71 ở một hoặc nhiều gốc được chọn từ nhóm bao gồm 32, 73E, 79, 80, 81, 130A, 131, 165E/Q/R/Y, 169S/Q/T, 179F/Q, 210, 213, 217, 235, 260, 272, và 274.

Polypeptit theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế chứa phiên bản được xử lý của các enzym polypeptit theo sáng chế, và cũng làm thoái biến peptit PFPQPQLPY (SEQ ID NO: 67) và/hoặc peptit PFPQPQQPF (SEQ ID NO: 68) ở độ pH = 4, cũng như LQLQPFPQPQLPYPQPQLPYPQPQLPYPQPQPF (SEQ ID NO: 69) và/hoặc FLQPQQPFPQQPQQPYPQQPQQPFPQ (SEQ ID NO: 70).

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "giống ít nhất 75%" để chỉ polypeptit khác với trình tự axit amin có chiều dài đầy đủ của nó ở mức 25% hoặc ít hơn (bao gồm cả sự thay thế, làm khuyết đoạn, thêm đoạn, hoặc chèn đoạn axit amin bất kỳ) từ polypeptit được nhận biết bằng trình tự SEQ ID NO: 1 hoặc SEQ ID NO: 71.

Theo các phương án khác nhau của khía cạnh bất kỳ của polypeptit theo sáng chế, polypeptit này chứa hoặc bao gồm trình tự axit amin giống ít nhất 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% với trình tự axit amin theo trình tự SEQ ID NO: 1 (được xử lý sơ bộ) hoặc SEQ ID NO:71 (được xử lý).

Polypeptit theo khía cạnh bất kỳ của các polypeptit theo sáng chế có thể chứa sự thay đổi axit amin từ trình tự SEQ ID NO: 1 hoặc SEQ ID NO:71 ở 2, 3, 4, 5, 6, 7,

8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, hoặc tất cả 24 gốc (tùy theo phương án) của các gốc đã nêu.

Theo một phương án của các polypeptit theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế, polypeptit này chứa một hoặc nhiều sự thay đổi axit amin từ trình tự SEQ ID NO: 1 ở một hoặc nhiều gốc được chọn từ nhóm bao gồm 221D/N/Q/H, 262E, 268S/T/A, 269L/T, 270A/T/V, 319A, 354E/Q/R/Y, 358S/Q/T, 368F/Q, 399Q, 402S/Q, 406S, 424K, 449E/N/Q, 461R, và 463A/L/M/Q/R/T/V. Khi được sử dụng trong toàn bộ bản mô tả này, chữ số thể hiện số lượng gốc trong trình tự polypeptit SEQ ID NO:1 hoặc SEQ ID NO:71, và một chữ cái viết tắt của axit amin phía bên phải của chữ số này thể hiện số lần thay thế axit amin có thể có so với gốc axit amin có mặt ở vị trí đó trong trình tự SEQ ID NO:1 hoặc 71.

Theo phương án khác của các polypeptit theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế, polypeptit này chứa sự thay đổi axit amin từ trình tự SEQ ID NO: 1 ở các gốc 399 và 449. Theo một phương án, polypeptit này chứa các thay đổi axit amin 399Q và 449Q.

Theo phương án khác của các polypeptit theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế, polypeptit này chứa các thay đổi axit amin 358S và 463T. Các polypeptit này được mô tả rộng rãi trong các ví dụ sau đây, như được ví dụ bởi polypeptit được ký hiệu là Kuma020 và các biến thể của nó.

Theo một phương án của các polypeptit theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế, polypeptit này chứa các thay đổi axit amin 262E, 269T, 354Q, 358S, 399Q, 449Q, và 463T. Các polypeptit này được mô tả rộng rãi trong các ví dụ sau đây, như được ví dụ bởi polypeptit được ký hiệu là Kuma030 và các biến thể của nó. Theo phương án khác của các polypeptit theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế, polypeptit này chứa các thay đổi axit amin 319A, 368F, 399Q, 449Q, và I463T. Các polypeptit này được mô tả rộng rãi trong các ví dụ sau đây, như được ví dụ bởi polypeptit được ký hiệu là Kuma040 và các biến thể của nó. Theo phương án khác của các polypeptit theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế, polypeptit này chứa các thay đổi axit amin 262E, 269T, 270V, 354Q, 358S, 399Q, và A449Q. Các polypeptit này được mô tả rộng rãi trong các ví dụ sau đây, như được ví dụ bởi polypeptit được ký hiệu là Kuma050 và các biến thể của nó. Theo một phương án của các polypeptit theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế, polypeptit này chứa các thay đổi axit amin 262E, 269T, 320M, 354Q, 358S, 399Q, 449Q, và 463T. Các polypeptit này được mô tả rộng rãi trong các ví dụ sau đây, như

được ví dụ bởi polypeptit được ký hiệu là Kuma060 và các biến thể của nó. Theo phương án khác nữa của các polypeptit theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế, polypeptit này chứa các thay đổi axit amin 319A, 320M, 368F, 399Q, 449Q, và 463T. Các polypeptit này được mô tả rộng rãi trong các ví dụ sau đây, như được ví dụ bởi polypeptit được ký hiệu là Kuma070 và các biến thể của nó.

Theo phương án khác của các polypeptit theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế, Các polypeptit này chứa sự thay đổi axit amin từ trình tự SEQ ID NO: 1 ở một hoặc nhiều vị trí axit amin được chọn từ nhóm bao gồm 105, 171, 172, 173, 174, và 456. Theo một phương án, sự thay đổi axit amin là 105H; 171R A, hoặc S; 172R, A, hoặc S; 173R hoặc S, 174S, và/hoặc 456V. Theo phương án khác, sự thay đổi axit amin là 171R, 172R, và/hoặc 456V.

Theo một phương án của các polypeptit theo khía cạnh thứ hai của sáng chế, polypeptit này chứa một hoặc nhiều sự thay đổi axit amin từ trình tự SEQ ID NO: 71 ở một hoặc nhiều gốc được chọn từ nhóm bao gồm 32D/N/Q/H, 73E, 79S/T/A, 80L/T, 81A/T/V, 130A, 165E/Q/R/Y, 169S/Q/T, 179F/Q, 210Q, 213S/Q, 217S, 235K, 260E/N/Q, 272R, và 274A/L/M/Q/R/T/V. Theo phương án khác của các polypeptit theo khía cạnh thứ hai của sáng chế, polypeptit này chứa sự thay đổi axit amin từ trình tự SEQ ID NO: 71 ở các gốc 210 và 260. Theo phương án khác của các polypeptit theo khía cạnh thứ hai của sáng chế, polypeptit này chứa các thay đổi axit amin 210Q và 260Q. Theo một phương án của các polypeptit theo khía cạnh thứ hai của sáng chế, polypeptit này chứa các thay đổi axit amin 169S và 274T (giống Kuma 20) Theo phương án khác của polypeptit theo khía cạnh thứ hai của sáng chế, polypeptit này chứa các thay đổi axit amin 73E, 80T, 165Q, 169S, 210Q, 260Q, và 274T (giống Kuma 30). Theo phương án khác của các polypeptit theo khía cạnh thứ hai của sáng chế, polypeptit này chứa các thay đổi axit amin 130A, 179F, 210Q, 260Q, và 274T (giống Kuma 40). Theo phương án khác nữa của polypeptit theo khía cạnh thứ hai của sáng chế, polypeptit này chứa các thay đổi axit amin 73E, 80T, 81V, 165Q, 169S, 210Q, và 260Q (giống Kuma 50). Theo một phương án của polypeptit theo khía cạnh thứ hai của sáng chế, polypeptit này chứa các thay đổi axit amin 73E, 80T, 320M, 165Q, 169S, 210Q, 260Q, và 274T (giống Kuma 60). Theo phương án khác của polypeptit theo khía cạnh thứ hai của sáng chế, polypeptit này chứa các thay đổi axit amin 130A, 131M, 179F, 210Q, 260Q, và 274T (giống Kuma 70). Theo phương án

khác nữa của polypeptit theo khía cạnh thứ hai của sáng chế, polypeptit này chứa sự thay đổi axit amin từ trình tự SEQ ID NO: 71 ở một hoặc nhiều vị trí axit amin được chọn từ nhóm bao gồm 267. Theo một phương án, sự thay đổi axit amin là 267V.

Theo phương án khác của các polypeptit theo khía cạnh bất kỳ của sáng chế, các polypeptit này còn chứa đuôi histidin ở đầu tận cùng C của polypeptit để tạo điều kiện thuận lợi cho sự phân lập polypeptit. Đuôi histidin thích hợp bất kỳ có thể được sử dụng; theo một phương án, đuôi này được liên kết với vị trí cắt bằng TEV proteaza (ENLYFQS) (SEQ ID NO: 149) để cho phép loại bỏ hữu hiệu nó bằng TEV proteaza sau khi tinh chế, ví dụ, đuôi này có thể chứa hoặc bao gồm trình tự axit amin GSTENLYFQSGALEHHHHHH (SEQ ID NO: 139). Theo phương án khác, đuôi histidin là đuôi histidin có thể phân giải để cho phép loại bỏ đuôi His dễ dàng hơn. Theo một phương án, đuôi histidin có thể phân giải chứa trình tự axit amin X_NPQ(L/Q)PX_NHHHHHH (SEQ ID NO: 131), trong đó X_N là nhóm liên kết giữa các gốc axit amin từ 1 đến 25. Theo một ví dụ không làm giới hạn, đuôi histidin có thể phân giải chứa trình tự axit amin GSSGSSGSQPQLPYGSSGSSGSHHHHHH (SEQ ID NO: 132).

Theo một phương án của khía cạnh bất kỳ của các polypeptit theo sáng chế, sự thay thế axit amin so với trình tự SEQ ID NO: 1 hoặc SEQ ID NO: 71 có thể bao gồm một hoặc nhiều sự thay thế được nêu trong Bảng 1 hoặc Bảng 2. Sự thay thế ở các vị trí này được phát hiện là thường được dung nạp tốt (nghĩa là thường không làm ảnh hưởng hoặc làm ảnh hưởng không đáng kể đến hoạt tính), và trong một số trường hợp làm tăng hoạt tính của polypeptit theo sáng chế thêm không quá 20%.

Bảng 1. Sự thay thế axit amin ở các vị trí có thể có so với Kuma10.

Số lượng gốc (được xử lý sơ bộ/được xử lý)	Gốc
221/32	D, N, Q, H
261/72	A, R, N, D, C, Q, E, G, H, I, L, K, M, S, T, W, Y, V
262/73	A, R, N, D, C, Q, E, G, H, I, L, M, F, T, W, Y, V
264/75	A, N, D, C, Q, E, G, S, T, Y
266/77	A, C, S
268/79	S, T

269/80	L, T
270/81	A, R, N, D, C, Q, E, G, I, K, S, T, V
317/128	A, N, C, G, T, V
318/129	A, R, N, D, C, Q, E, G, H, L, K, M, F, S, T, Y, V
319/130	A, N, D, C, Q, H, M, T
320/131	A, R, N, D, C, Q, K, M, S
350/161	N, D, C, G, S, T
351/162	G, S
353/164	A, R, N, C, Q, E, G, I, K, M, S, T, V
354/165	A, R, N, D, C, Q, E, G, H, L, K, M, F, T, W, Y
358/169	A, S, N, Q, T
368/179	A, R, N, C, Q, E, G, K, M, F, S, T, W, Y
397/208	A, C, F, Y
399/210	Q, N
402/213	Q, N, S
406/217	S
424/235	K
446/257	G, S
448/259	A, R, N, D, C, Q, E, G, H, I, L, K, M, F, S, T, W, Y, V
449/260	Q, E, G, N
456/267	A, N, D, C, Q, E, G, H, L, S, T, V
461/272	R
463/274	A, R, N, D, C, Q, E, G, H, L, K, M, F, S, T, W, Y, V
464/277	A, N, D, C, S,
466/279	D, C, G, S

Theo phương án khác của khía cạnh bất kỳ của các polypeptit theo sáng chế, sự thay thế axit amin so với trình tự SEQ ID NO: 1 hoặc SEQ ID NO: 71 có thể bao gồm một hoặc nhiều sự thay thế được thể hiện trong Bảng 2.

Số lượng gốc (được xử lý sơ bộ/được xử lý)	Gốc
221/32	D, N, Q, H
261/72	S

262/73	A, R, N, D, Q, E, G, L, M, T
264/75	A
268/79	S, T
269/80	L, T
270/81	A, T, V
317/128	A, T
319/130	A
354/165	A, R, N, D, Q, E, K, T, Y
358/169	A, S, N, Q, T
368/179	A, N, D, Q, E, S, T
402/213	Q, S
406/217	S
424/235	K
446/257	S
449/260	Q, N, A
456/267	V
461/272	R
463/274	A, R, Q, L, M, T, V

Theo phương án khác của khía cạnh bất kỳ của các polypeptit theo sáng chế, axit amin ở mỗi gốc của polypeptit theo sáng chế có thể là axit amin như được thể hiện trong Bảng 3, bảng này liệt kê tất cả các đột biến có thể có ở mỗi vị trí trong các enzym polypeptit như được dự đoán bằng phương pháp phân tích sự phát sinh đột biến theo tính toán. Như được mô tả trong các ví dụ sau đây, các đột biến được thử nghiệm ở mỗi vị trí được tìm thấy ở vị trí có hoạt tính (các gốc 261-264, 266-267, 270, 317-320, 350-354, 368, 397, 403-404, 446, 448, 456, và 463-468) bằng cách sử dụng các đoạn mồi làm thoái biến để thử nghiệm hiệu quả của các thay thế axit amin khác nhau đối với hoạt tính; các đoạn mồi không ảnh hưởng đến hoạt tính có thể được đưa vào polypeptit theo sáng chế, như được thể hiện trong Bảng 3.

Bảng 3. Các axit amin có thể có ở các gốc so với Kuma 010

Chiều dài đầy đủ	Trưởng thành	Axit amin có thể có

190	1	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,PRO,SER,THR,TRP,TYR,VAL
191	2	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LYS, MET, PHE,PRO,SER,THR,TRP,VAL
192	3	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,LEU,LYS, MET, PHE,PRO,SER,TRP,TYR
193	4	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,PRO,SER,THR,TRP,TYR,VAL
194	5	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,LEU,LYS, MET, PHE,SER,THR,TRP,TYR,VAL
195	6	ALA,ASN,CYS,GLN,HIS,LEU,MET,PHE,THR,TYR
196	7	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,LYS,MET, PHE, SER,THR,TRP,TYR
197	8	ALA,GLY,PRO,SER
198	9	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,SER,THR,TRP,TYR,VAL
199	10	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,LEU,LYS, MET, PHE,SER,THR,TRP,TYR
200	11	ALA,ASN,ASP,CYS,GLY,ILE,SER,THR,VAL
201	12	ALA,CYS,GLY,SER
202	13	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,SER,THR,TRP,TYR,VAL
203	14	ALA,GLY,SER
204	15	ALA,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU,LYS, MET, PHE,SER,THR,TYR
205	16	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,SER,THR,TRP,TYR,VAL
206	17	ALA,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU,LYS, MET, PHE,SER,THR,TYR,VAL
207	18	ALA,CYS,GLN,GLU,GLY,LYS,PRO,SER,THR,TRP
208	19	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,PRO,SER,THR,TRP,TYR,VAL
209	20	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,SER,THR,TRP,TYR,VAL
210	21	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,LEU,MET,SER, THR, VAL
211	22	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,LYS,MET, PHE, SER,THR,TYR

212	23	GLY
213	24	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,LEU,LYS, MET, PHE,SER,THR,TRP,TYR,VAL
214	25	GLY
215	26	ALA,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,SER,THR
216	27	ALA,ASN,ASP,CYS,GLN,GLY,SER,THR,VAL
217	28	ALA,CYS,ILE,LEU,SER,THR,VAL
218	29	ALA,GLY,SER
219	30	ALA,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU,MET, SER, THR,VAL
220	31	ALA,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,ILE,SER,THR,VAL
221	32	ALA,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,ILE,SER,THR,VAL
222	33	ALA,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,ILE,LEU,LYS,SER, THR, VAL
223	34	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLU,GLY,LYS,MET,SER
224	35	GLY
225	36	GLY
226	37	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLU,GLY,HIS,LEU,PHE,SER, THR, TRP,TYR
227	38	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,LYS,MET,SER
228	39	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,PRO,SER,THR,TRP,TYR,VAL
229	40	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,SER,THR,TRP,TYR,VAL,
230	41	ALA,GLY,SER
231	42	ALA,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,LEU,SER,THR
232	43	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,SER,THR,TRP,TYR,VAL,
233	44	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,SER,THR,TRP,TYR,VAL,
234	45	ALA,ASN,CYS,GLY,HIS,PHE,SER,TYR
235	46	ALA,ASN,ASP,CYS,HIS,MET,PHE,SER,THR,TRP,TYR
236	47	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,SER,THR,TRP,TYR,VAL,
237	48	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,SER,THR,TRP,TYR,VAL,

238	49	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, MET, SER,THR,VAL
239	50	GLY
240	51	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,LEU,LYS, MET, SER,THR,TYR,VAL
241	52	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,PRO,SER,THR,TRP,TYR,VAL
242	53	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LYS, MET, PRO,SER,THR,VAL
243	54	ALA,GLY,PRO,SER
244	55	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,PRO,SER,THR,TRP,TYR,VAL
245	56	ALA,ASN,CYS,GLY,SER,THR,VAL
246	57	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,SER,THR,TRP,TYR,VAL
247	58	ALA,ARG,ASP,CYS,GLY,ILE,LYS,MET,PRO,SER
248	59	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LYS, MET, PHE,SER,THR,TRP,TYR,VAL
249	60	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,ILE,LEU,LYS, MET, PRO,SER,THR
250	61	ALA,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,ILE,SER,THR,VAL
251	62	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,SER,THR,TYR,VAL
252	63	ASN,ASP,GLY,SER
253	64	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,LYS,MET, PHE, SER,THR,TRP
254	65	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,SER,THR,TRP,TYR,VAL
255	66	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,MET,SER,THR
256	67	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,SER,THR,TRP,TYR,VAL
257	68	ALA,ARG,ASN,CYS,GLN,GLU,GLY,ILE,LYS,MET,PRO, SER, THR,VAL
258	69	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,SER,THR,TRP,TYR,VAL
259	70	GLY
260	71	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,SER,THR,TRP,TYR,VAL

261	72	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PRO,SER,THR,TRP,TYR,VAL
262	73	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,SER,THR,TRP,TYR,VAL
263	74	GLY
264	75	ALA,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,PRO,SER,THR,TRP
265	76	ALA,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,SER,THR,VAL
266	77	ALA,CYS,GLY,SER
267	78	GLU
268	79	ALA,ASN,ASP,CYS,GLY,SER,THR,VAL
269	80	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,ILE,LEU,LYS, MET, SER,THR,VAL
270	81	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,ILE,LEU,LYS, SER, THR,VAL
271	82	ASP
272	83	ALA,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,ILE,MET,SER,THR, VAL
273	84	ALA,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,SER,THR
274	85	ALA,ASN,ASP,CYS,GLY,ILE,SER,THR,VAL
275	86	ALA,CYS,GLY,SER
276	87	GLY
277	88	ALA,GLY,SER
278	89	ALA,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,ILE,LEU,MET,SER, THR, VAL
279	90	ALA,GLY,SER
280	91	ALA,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,MET,PHE,PRO, SER, TRP,TYR
281	92	GLY
282	93	ALA,GLY,SER
283	94	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,SER,THR,TRP,TYR,VAL
284	95	CYS,HIS,ILE,LEU,MET,PHE,THR,TYR,VAL
285	96	ALA,GLY,SER
286	97	ALA,ASN,ASP,CYS,GLY,SER,THR,VAL
287	98	ALA,ASN,ASP,CYS,GLN,HIS,LEU,PHE,SER,TYR
288	99	HIS,PHE

289	100	ALA,GLY,SER
290	101	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,PRO,SER,THR,TRP,TYR,VAL
291	102	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,LEU,LYS, MET, PHE,PRO,SER,THR,TRP,TYR,VAL,
292	103	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,LEU,LYS, MET, PHE,SER,THR,TRP,TYR,VAL
293	104	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PRO,SER,THR,VAL
294	105	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,PRO,SER,THR,TRP,TYR,VAL
295	106	GLY
296	107	ALA,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,LEU,LYS,MET, PHE, SER,THR,VAL
297	108	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,LEU,LYS, MET, PHE,SER,THR,TRP,TYR
298	109	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,SER,THR,TRP,TYR,VAL,
299	110	ALA,GLY,SER
300	111	ALA,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,ILE,LEU,LYS,MET, SER, THR,VAL
301	112	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,ILE,LEU,LYS, MET, PHE,SER,THR,VAL
302	113	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,LYS,MET, SER, THR,TRP,VAL
303	114	ALA,GLY,SER
304	115	ALA,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,ILE,LEU,SER,THR, VAL
305	116	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,LEU,LYS, MET, PHE,SER,THR,TRP,TYR,VAL
306	117	ALA,ASN,ASP,SER
307	118	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,PRO,SER,THR,TRP,TYR,VAL
308	119	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,SER,THR,TRP,TYR,VAL,
309	120	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,LEU,LYS, MET, PHE,SER,THR,TRP,TYR
310	121	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,SER,THR,TRP,TYR,VAL,

311	122	ALA,CYS,GLY,PRO,SER
312	123	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,LYS,MET, PHE, SER,THR,TRP,TYR
313	124	ALA,CYS,GLY,ILE,SER,THR,VAL
314	125	ALA,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,ILE,SER,THR,VAL
315	126	ALA,CYS,GLY,SER,THR
316	127	ALA,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,ILE,LEU,MET,SER, THR, VAL
317	128	ALA,ASN,CYS,GLY,SER,THR,VAL
318	129	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,LEU,LYS, MET, PHE,SER,THR,TRP,TYR,VAL
319	130	ALA,ASN,ASP,CYS,GLN,GLY,HIS,MET,SER,THR
320	131	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLY,LYS,MET,SER
321	132	ALA,CYS,GLY,PRO,SER
322	133	ALA,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,LEU,SER
323	134	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,PRO,SER,THR,TRP,VAL,
324	135	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,SER,THR,TRP,TYR,VAL,
325	136	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,LYS,MET, PHE, SER,TRP,TYR
326	137	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,LEU,LYS, MET, PHE,SER,THR,TRP,TYR
327	138	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,PRO,SER,THR,TRP,TYR,VAL
328	139	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,SER,THR,TRP,TYR,VAL,
329	140	ALA,ASP,CYS,GLY,SER
330	141	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,ILE,LEU,LYS, MET, SER,THR,VAL
331	142	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,SER,THR,TRP,TYR,VAL,
332	143	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,SER,THR,TRP,TYR,VAL,
333	144	ALA,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU,LYS, MET, SER,THR,VAL
334	145	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLU,GLY,MET,SER,THR,VAL

335	146	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,SER,THR,TRP,TYR,VAL,
336	147	ALA,ARG,CYS,GLN,GLU,GLY,MET,SER
337	148	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,LEU,LYS, MET, PHE,SER,THR,TRP,TYR,VAL
338	149	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,SER,THR,TRP,TYR,VAL,
339	150	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,SER,THR,TRP,TYR,VAL,
340	151	ALA,ASN,ASP,GLY,SER
341	152	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LYS, MET, SER,THR,VAL
342	153	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,SER,THR,TRP,TYR,VAL,
343	154	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,SER,THR,TRP,TYR,VAL,
344	155	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,LEU,LYS, MET, PHE,SER,THR,TRP,TYR
345	156	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,SER,THR,TYR,VAL
346	157	ALA,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,LYS,MET,PHE, SER, THR
347	158	ALA,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,ILE,LYS,MET,PRO, SER, THR,VAL
348	159	ALA,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,LEU,SER,THR,VAL
349	160	ALA,CYS,GLY,SER,THR
350	161	ALA,ASN,ASP,CYS,GLY,SER,THR
351	162	ALA,GLY,SER
352	163	GLY
353	164	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,ILE,LYS,MET, SER, THR,VAL
354	165	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,LEU,LYS, MET, PHE,SER,THR,TRP,TYR
355	166	GLY
356	167	ALA,GLY,SER
357	168	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,ILE,MET,SER, THR, VAL
358	169	ALA,GLY,SER

359	170	ASN,GLY
360	171	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,ILE,LEU,LYS, MET, SER,THR,VAL
361	172	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,SER,THR,TRP,TYR,VAL,
362	173	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,SER,THR,TRP,TYR,VAL,
363	174	ASN,ASP,GLY,SER
364	175	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,LEU,LYS, MET, PHE,SER,THR,TRP,TYR
365	176	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLY,HIS,MET,PHE,SER,THR, TRP, TYR
366	177	ALA,ASN,ASP,CYS,HIS,LYS,SER
367	178	ALA,ASP,CYS,GLY,SER,THR,VAL
368	179	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,LYS,MET, PHE, SER,THR,TRP,TYR
369	180	ALA,CYS,HIS,PHE,SER,TYR
370	181	ALA,ASP,CYS,GLY,PRO,SER
371	182	ALA,GLY,SER
372	183	ALA,CYS,GLY,SER
373	184	ALA,GLY,SER
374	185	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PRO,SER,THR,TRP,VAL
375	186	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,LEU,LYS, MET, PHE,SER,THR,TRP,TYR,VAL
376	187	ALA,ASN,ASP,CYS,GLY,HIS,ILE,LEU,SER,THR,VAL
377	188	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,SER,THR,VAL
378	189	ALA,GLY,SER
379	190	ALA,ASP,CYS,GLY,SER,THR
380	191	GLY
381	192	GLY
382	193	ALA,CYS,GLY,SER,THR
383	194	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,ILE,LEU,LYS, MET, SER,THR,VAL
384	195	ALA,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,LEU,SER,THR

385	196	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,SER,THR,TRP,VAL
386	197	ALA,CYS,GLY,MET,SER,THR
387	198	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,SER,THR,TRP,TYR,VAL,
388	199	ASN,ASP,GLY,LYS,SER
389	200	GLY
390	201	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,SER,THR,TRP,TYR,VAL,
391	202	ALA,ASN,ASP,CYS,GLN,GLY,ILE,MET,PRO,SER,THR, VAL
392	203	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,LEU,LYS, MET, PHE,SER,THR,TRP,TYR
393	204	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,LEU,LYS, MET, PHE,SER,THR,TRP,TYR
394	205	ALA,CYS,GLN,GLU,GLY,SER,THR
395	206	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,ILE,LYS,MET, SER, THR,VAL
396	207	ALA,CYS,GLY,SER,THR,VAL
397	208	ALA,CYS,PHE,TRP,TYR
398	209	ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,MET,SER
399	210	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,LEU,LYS,MET, SER
400	211	GLY
401	212	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,PRO,SER,THR,TRP,TYR,VAL
402	213	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET, PHE,SER,THR,TRP,TYR,VAL,
403	214	GLY
404	215	GLY
405	216	ALA,GLY,SER
406	217	ALA,CYS,GLY,SER,THR
407	218	GLY
408	219	GLY
409	220	GLY
410	221	ALA,ASN,CYS,GLY,ILE,SER,THR,VAL

411	222	ALA,GLY,SER
412	223	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,SER,THR,VAL
413	224	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,ILE,LYS,MET, PHE, SER,THR,TYR,VAL
414	225	ALA,ASN,CYS,GLN,GLU,HIS,ILE,LEU,LYS,MET,PHE, SER, THR,TYR,VAL
415	226	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,PRO,SER,THR,TRP,TYR,VAL
416	227	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,ILE,LEU,LYS, MET, PRO,SER,THR,VAL
417	228	ALA,CYS,GLN,GLU,GLY,MET,PRO,SER,THR
418	229	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,PRO,SER,THR,TRP,TYR,VAL
419	230	ALA,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,LEU,PHE,SER, TRP, TYR
420	231	GLN,GLU
421	232	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,SER,THR,TRP,TYR,VAL,
422	233	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,PRO,SER,THR,TRP,TYR,VAL
423	234	ALA,GLY,SER
424	235	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,SER,THR,TRP,TYR,VAL,
425	236	ALA,CYS,GLY,PRO,SER,THR,VAL
426	237	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,PRO,SER,THR,TRP,TYR,VAL
427	238	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,LYS,MET, PHE, PRO,SER,THR,TRP,TYR,VAL
428	239	ALA,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,SER,THR,VAL
429	240	ALA,ASN,ASP,CYS,GLY,SER
430	241	ALA,ASN,ASP,CYS,GLY,SER,THR
431	242	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,PRO,SER,THR,TRP,TYR,VAL
432	243	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,PRO,SER,THR,TRP,TYR,VAL
433	244	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,SER,THR,TRP,TYR,VAL,

434	245	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,PRO,SER,THR,TRP,TYR,VAL
435	246	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,PRO,SER,THR,TRP,TYR,VAL
436	247	GLY
437	248	ALA,ARG,ASN,CYS,GLN,SER,THR
438	249	GLY
439	250	ALA,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,ILE,MET,SER,THR, VAL
440	251	ALA,GLY,PRO,SER
441	252	ASP
442	253	ALA,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,LEU,MET,SER,THR
443	254	ALA,GLY,SER
444	255	ALA,GLY
445	256	ALA,ASN,ASP,CYS,GLY,SER
446	257	ALA,GLY,SER
447	258	ALA,ASN,ASP,CYS,GLY,SER,THR
448	259	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,PRO,SER,THR,TRP,TYR,VAL
449	260	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,SER,THR,TRP,TYR,VAL,
450	261	ALA,ASN,ASP,CYS,GLY,HIS,SER,THR
451	262	GLY
452	263	ALA,ASN,CYS,GLN,HIS,ILE,LEU,PHE,SER,THR,TYR, VAL
453	264	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,SER,THR,TRP,TYR,VAL,
454	265	ALA,ASN,ASP,CYS,GLY,SER,THR,VAL
455	266	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLU,GLY,HIS,ILE,MET,PHE, SER, THR,TRP,TYR,VAL
456	267	ALA,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU,SER, THR, VAL
457	268	ALA,ASN,ASP,CYS,GLY,ILE,MET,SER,THR,TRP,VAL
458	269	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,LYS,MET,SER
459	270	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,SER,THR,TRP,TYR,VAL,

460	271	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,PRO,SER,THR,TYR,VAL,
461	272	ALA,ASN,ASP,CYS,GLN,GLY,HIS,LYS,MET,SER,THR
462	273	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLY,HIS,ILE,LYS,MET, PHE, SER,THR,TRP,TYR,VAL
463	274	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,SER,THR,TRP,TYR,VAL,
464	275	GLY
465	276	GLY
466	277	ALA,ASN,ASP,CYS,GLY,SER,THR
467	278	**SER**
468	279	ALA,ASP,CYS,GLY,SER
469	280	ALA,ASN,ASP,CYS,GLY,SER,THR,VAL
470	281	ALA,GLY,SER
471	282	ALA,CYS,GLY,PRO,SER
472	283	ALA,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,LEU,MET,SER, THR, VAL
473	284	ALA,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU,LYS, MET, PHE,SER,THR,TRP,TYR,VAL
474	285	ALA,GLY,SER
475	286	ALA,GLY,SER
476	287	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,LEU,LYS, MET, SER,THR,VAL
477	288	ALA,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LYS,MET, SER, THR,VAL
478	289	ALA,GLY,SER
479	290	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,SER,THR,TRP,TYR
480	291	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLU,GLY,ILE,LEU,LYS,MET, SER, THR,VAL
481	292	ALA,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,MET,SER
482	293	ALA,GLN,GLU,HIS,LYS,THR
483	294	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,LYS,MET, PHE, SER,TRP,TYR
484	295	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,ILE,LEU,LYS, MET, SER,THR,VAL

485	296	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,SER,TRP,TYR,VAL
486	297	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,SER,THR,TRP,TYR,VAL
487	298	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,LEU,LYS, MET, PRO,SER,THR,TRP,VAL
488	299	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,ILE,LEU,LYS, MET, SER,THR,VAL
489	300	GLY
490	301	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,LEU,LYS, MET, PHE,PRO,SER,THR,TRP,TYR,VAL
491	302	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,PRO,SER,THR,VAL
492	303	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PRO,SER,THR,VAL
493	304	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LYS, MET, PHE,PRO,SER,THR,TRP,TYR,VAL
494	305	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,PRO,SER,THR,TRP,TYR,VAL
495	306	ALA,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,LEU,MET,SER, THR
496	307	ALA,HIS,PHE,SER,THR,TYR
497	308	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,SER,THR,TRP,TYR
498	309	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,LEU,MET,SER, THR
499	310	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,LEU,LYS, MET, PHE,PRO,SER,THR,TRP,TYR
500	311	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,PRO,SER,THR,TRP,TYR,VAL
501	312	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,SER,THR,TRP,TYR,VAL
502	313	ALA,ASN,ASP,CYS,GLY,ILE,MET,SER,THR,VAL
503	314	ALA,ASN,ASP,CYS,HIS,LEU,MET,PHE,SER,THR,TYR, VAL
504	315	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LYS, MET, PHE,SER,THR,TRP,TYR,VAL
505	316	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PRO,SER,THR,TRP,VAL

506	317	ALA,ASN,ASP,CYS,GLN,GLY,ILE,SER,THR,VAL
507	318	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LYS, MET, PHE,SER,THR,TRP,TYR,VAL
508	319	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,SER,THR,TRP,TYR,VAL
509	320	GLY
510	321	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,LYS,MET, SER, THR,TRP,TYR
511	322	ALA,ASN,ASP,CYS,GLY,SER
512	323	ALA,ASN,ASP,CYS
513	324	ALA,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,ILE,LYS,MET,SER, THR, VAL
514	325	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LYS, MET, PHE,SER,THR,TRP,TYR,VAL
515	326	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,LYS,MET, SER
516	327	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,PRO,SER,THR,TRP,TYR,VAL
517	328	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,SER,THR,TRP,TYR,VAL
518	329	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,LEU,LYS, MET, PHE,SER,THR,TRP,TYR
519	330	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,SER,THR,TRP,TYR,VAL
520	331	HIS,PHE,THR,TRP,TYR
521	332	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,SER,THR,TYR,VAL
522	333	ALA,GLY,SER
523	334	CYS,GLY,HIS,LYS,MET,PHE,SER,TYR
524	335	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,PRO,SER,THR,TRP,TYR,VAL
525	336	GLY
526	337	HIS,PHE,TRP
527	338	ALA,ASN,ASP,CYS,SER
528	339	ALA,GLY,PRO,SER
529	340	ALA,ASP,CYS,GLY,SER,THR
530	341	ALA,ASN,CYS,GLY,SER,THR,VAL

531	342	GLY
532	343	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,LEU,LYS,MET, SER
533	344	GLY
534	345	ALA,CYS,GLY,SER,THR
535	346	ALA,CYS,GLY,PRO,SER,THR
536	347	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,ILE,LEU,LYS, MET, PHE,SER,THR,TYR,VAL
537	348	GLY
538	349	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,SER,THR,TRP,TYR,VAL
539	350	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,LEU,LYS, MET, PHE,SER,THR,TRP,TYR
540	351	ALA,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,LEU,LYS,SER,THR, VAL
541	352	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,LEU,LYS,MET, SER, THR
542	353	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS, MET,PHE,SER,THR,TRP,TYR,VAL
543	354	ALA,ARG,CYS,GLN,GLU,GLY,MET,SER,THR
544	355	ALA,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,LEU,MET,SER,THR
545	356	ALA,ARG,ASN,ASP,CYS,GLN,GLU,GLY,HIS,ILE,LEU, LYS,MET,PHE,SER,THR,TRP
546	357	Gốc bất kỳ
547	358	Gốc bất kỳ
548	359	Gốc bất kỳ
549	360	Gốc bất kỳ
550	361	Gốc bất kỳ
551	362	Gốc bất kỳ
552	363	Gốc bất kỳ
553	364	Gốc bất kỳ

Theo phương án khác, polypeptit theo sáng chế chứa hoặc bao gồm trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm các trình tự SEQ ID NO: 2-42, 44-60 và 72-112, và 114-130 và 150-155, được thể hiện dưới đây. Các polypeptit này có hoạt tính tăng lên so với Kuma010, như được thể hiện trong các ví dụ sau đây, hoặc tạo ra sự sản sinh

polypeptit được cải thiện. Theo một phương án, các polypeptit chứa hoặc bao gồm trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm các trình tự SEQ ID NO: 2-42, 55-60 và 72-112, và 125-130 và 150-155; tất cả các polypeptit này đều có hoạt tính được cải thiện so với Kuma010.

Vùng đầu tận cùng N được bôi đậm, và các thay đổi so với Kuma 011 được ghi chú bên cạnh tên polypeptit. Trong mọi trường hợp, các polypeptit được mô tả dưới đây có thể còn chứa đuôi histidin ở đầu tận cùng C. Đuôi histidin thích hợp bất kỳ có thể được sử dụng; theo một phương án, đuôi này được liên kết với vị trí cắt bằng TEV proteaza (ENLYFQS) (SEQ ID NO: 149) để cho phép loại bỏ hữu hiệu nó bằng TEV proteaza sau khi tinh chế, ví dụ, đuôi này có thể chứa hoặc bao gồm trình tự axit amin GSTENLYFQSGALEHHHHHH (SEQ ID NO: 139). Theo phương án khác, đuôi histidin có thể phân giải có thể được kết hợp ở đầu tận cùng C, chứa trình tự axit amin X_NPQ(L/Q)PX_NHHHHHH (SEQ ID NO: 131), trong đó X_N là nhóm liên kết giữa các gốc axit amin từ 1 đến 25. Theo một ví dụ không làm giới hạn, đuôi histidin có thể phân giải có thể chứa trình tự axit amin GSSGSSGSQPQLPYGSSGSSGSHHHHHH (SEQ ID NO: 132).

Kuma011 – K262E

MSDMEKPWKEGEEARAVLQGHARAQAPQAVDKGPVAGDERMAVTVVL
RRQRAGELAAHVERQAAIAPHAREHLKREAFAASHGASLDDFAELRRFA
DAHGLALDRANVAAGTAVLSGPDDAINRAFGVELRHFDHPDGSYRSYLGE
VTVPASIAPMIEAVLGLDTRPVARPHFRMQRRAEGGFEARSQA
AAPTAYTPLDVAQAYQFPEGLDGQGQCIAIIELGGGYDEASLAQYFASLGVPA
PQVVSVSVDGASNQPTGDPEGPDGEVELDIEVAGALAPGAKFAVYFAPDTTA
GFLDAITTAIHDPTLKPSVVSISWSGPEDSWTSAAIAAMNRAFLDAAALGVTV
LAAAGDSGSTGGEQDGLYHVHFPAASPYVLACGGTRLVASGGRIAQETVWN
DGPDGGATGGGVSRIFPLPAWQEHANVPPSANPGASSGRGVPDLAGNADPAT
GYEVVIDGEATVIGGTSAVAPLFAALVARINQKLGKAVGYLNPTLYQLPADVF
HDITEGNNDIANRAQIYQAGPGWDPCTGLGSPIGVRLLQALLPSASQPQP (SEQ
ID NO: 2 (không được xử lý), SEQ ID NO: 72 (được xử lý))

Kuma011 – V268A

MSDMEKPWKEGEEARAVLQGHARAQAPQAVDKGPVAGDERMAVTVVL
RRQRAGELAAHVERQAAIAPHAREHLKREAFAASHGASLDDFAELRRFA
DAHGLALDRANVAAGTAVLSGPDDAINRAFGVELRHFDHPDGSYRSYLGE
VTVPASIAPMIEAVLGLDTRPVARPHFRMQRRAEGGFEARSQA
AAPTAYTPLDVAQAYQFPEGLDGQGQCIAIIELGGGYDEASLAQYFASLGVPA
PQVVSVSVDGASNQPTGDPKGPDGEAELDIEVAGALAPGAKFAVYFAPDTTA
GFLDAITTAIHDPTLKPSVVSISWSGPEDSWTSAAIAAMNRAFLDAAALGVTV
LAAAGDSGSTGGEQDGLYHVHFPAASPYVLACGGTRLVASGGRIAQETVWN
DGPDGGATGGGVSRIFPLPAWQEHANVPPSANPGASSGRGVPDLAGNADPAT
GYEVVIDGEATVIGGTSAVAPLFAALVARINQKLGKAVGYLNPTLYQLPADVF
HDITEGNNDIANRAQIYQAGPGWDPCTGLGSPIGVRLLQALLPSASQPQP (SEQ
ID NO: 3 (không được xử lý), SEQ ID NO: 73 (được xử lý))

Kuma011 – V268S

MSDMEKPWKEGEEARAVLQGHARAQAPQAVDKGPVAGDERMAVTVVL
RRQRAGELAAHVERQAAIAPHAREHLKREAFAASHGASLDDFAELRRFA
DAHGLALDRANVAAGTAVLSGPDDAINRAFGVELRHFDHPDGSYRSYLGE
VTVPASIAPMIEAVLGLDTRPVARPHFRMQRRAEGGFEARSQA
AAPTAYTPLDVAQAYQFPEGLDGQGQCIAIIELGGGYDEASLAQYFASLGVPA
PQVVSVSVDGASNQPTGDPKGPDGESELDIEVAGALAPGAKFAVYFAPDTTA
GFLDAITTAIHDPTLKPSVVSISWSGPEDSWTSAAIAAMNRAFLDAAALGVTV
LAAAGDSGSTGGEQDGLYHVHFPAASPYVLACGGTRLVASGGRIAQETVWN
DGPDGGATGGGVSRIFPLPAWQEHANVPPSANPGASSGRGVPDLAGNADPAT
GYEVVIDGEATVIGGTSAVAPLFAALVARINQKLGKAVGYLNPTLYQLPADVF
HDITEGNNDIANRAQIYQAGPGWDPCTGLGSPIGVRLLQALLPSASQPQP (SEQ
ID NO: 4 (không được xử lý), SEQ ID NO: 74 (được xử lý))

Kuma011 – V268T

MSDMEKPWKEGEEARAVLQGHARAQAPQAVDKGPVAGDERMAVTVVL
RRQRAGELAAHVERQAAIAPHAREHLKREAFAASHGASLDDFAELRRFA
DAHGLALDRANVAAGTAVLSGPDDAINRAFGVELRHFDHPDGSYRSYLGE
VTVPASIAPMIEAVLGLDTRPVARPHFRMQRRAEGGFEARSQA

AAPTAYTPLDVAQAYQFPEGLDGQGQCIAIIELGGGYDEASLAQYFASLGVPA
PQVVSVSVDGASNQPTGDPKGPDGETELDIEVAGALAPGAKFAVYFAPDTTA
GFLDAITTAIHDPTLKPSVVSISWSGPEDSWTSAAIAAMNRAFLDAAALGVTV
LAAAGDSGSTGGEQDGLYHVHFPAASPYVLACGGTRLVASGGRIAQETVWN
DGPDGGATGGGVSRIFPLPAWQEHANVPPSANPGASSGRGVPDLAGNADPAT
GYEVVIDGEATVIGGTSAVAPLFAALVARINQKLGKAVGYLNPTLYQLPADVF
HDITEGNNDIANRAQIYQAGPGWDPCTGLGSPIGVRLLQALLPSASQPQP (SEQ
ID NO: 5 (không được xử lý), SEQ ID NO: 75 (được xử lý))

Kuma011 – E269L

MSDMEKPWKEGEEARAVLQGHARAQAPQAVDKGPVAGDERMAVTVVL
RRQRAGELAAHVERQAAIAPHAREHLKREAFAASHGASLDDFAELRRFA
DAHGLALDRANVAAGTAVLSGPDDAINRAFGVELRHFDHPDGSYRSYLGE
VTVPASIAPMIEAVLGLDTRPVARPHFRMQRRAEGGFEARSQA
AAPTAYTPLDVAQAYQFPEGLDGQGQCIAIIELGGGYDEASLAQYFASLGVPA
PQVVSVSVDGASNQPTGDPKGPDGEVLLDIEVAGALAPGAKFAVYFAPDTTA
GFLDAITTAIHDPTLKPSVVSISWSGPEDSWTSAAIAAMNRAFLDAAALGVTV
LAAAGDSGSTGGEQDGLYHVHFPAASPYVLACGGTRLVASGGRIAQETVWN
DGPDGGATGGGVSRIFPLPAWQEHANVPPSANPGASSGRGVPDLAGNADPAT
GYEVVIDGEATVIGGTSAVAPLFAALVARINQKLGKAVGYLNPTLYQLPADVF
HDITEGNNDIANRAQIYQAGPGWDPCTGLGSPIGVRLLQALLPSASQPQP (SEQ
ID NO: 6 (không được xử lý), SEQ ID NO: 76 (được xử lý))

Kuma011 – E269T

MSDMEKPWKEGEEARAVLQGHARAQAPQAVDKGPVAGDERMAVTVVL
RRQRAGELAAHVERQAAIAPHAREHLKREAFAASHGASLDDFAELRRFA
DAHGLALDRANVAAGTAVLSGPDDAINRAFGVELRHFDHPDGSYRSYLGE
VTVPASIAPMIEAVLGLDTRPVARPHFRMQRRAEGGFEARSQA
AAPTAYTPLDVAQAYQFPEGLDGQGQCIAIIELGGGYDEASLAQYFASLGVPA
PQVVSVSVDGASNQPTGDPKGPDGEVTLDIEVAGALAPGAKFAVYFAPDTTA
GFLDAITTAIHDPTLKPSVVSISWSGPEDSWTSAAIAAMNRAFLDAAALGVTV
LAAAGDSGSTGGEQDGLYHVHFPAASPYVLACGGTRLVASGGRIAQETVWN

DGPDGGATGGGVSRIFPLPAWQEHANVPPSANPGASSGRGVPDLAGNADPAT
GYEVVIDGEATVIGGTSAVAPLFAALVARINQKLGKAVGYLNPTLYQLPADVF
HDITEGNNDIANRAQIYQAGPGWDPCTGLGSPIGVRLLQALLPSASQPQP (SEQ ID NO: 7 (không được xử lý), SEQ ID NO: 77 (được xử lý))

Kuma011 – L270A

MSDMEKPWKEGEEARAVLQGHARAQAPQAVDKGPVAGDERMAVTVVL
RRQRAGELAAHVERQAAIAPHAREHLKREAFAASHGASLDDFAELRRFA
DAHGLALDRANVAAGTAVLSGPDDAINRAFGVELRHFDHPDGSYRSYLGE
VTVPASIAPMIEAVLGLDTRPVARPHFRMQRRAEGGFEARSQA
AAPTAYTPLDVAQAYQFPEGLDGQGQCIAIIELGGGYDEASLAQYFASLGVPA
PQVVSVSVDGASNQPTGDPKGPDGEVEADIEVAGALAPGAKFAVYFAPDTTA
GFLDAITTAIHDPTLKPSVVSISWSGPEDSWTSAAIAAMNRAFLDAAALGVTV
LAAAGDSGSTGGEQDGLYHVHFPAASPYVLACGGTRLVASGGRIAQETVWN
DGPDGGATGGGVSRIFPLPAWQEHANVPPSANPGASSGRGVPDLAGNADPAT
GYEVVIDGEATVIGGTSAVAPLFAALVARINQKLGKAVGYLNPTLYQLPADVF
HDITEGNNDIANRAQIYQAGPGWDPCTGLGSPIGVRLLQALLPSASQPQP (SEQ ID NO: 8 (không được xử lý), SEQ ID NO: 78 (được xử lý))

Kuma011 – L270T

MSDMEKPWKEGEEARAVLQGHARAQAPQAVDKGPVAGDERMAVTVVL
RRQRAGELAAHVERQAAIAPHAREHLKREAFAASHGASLDDFAELRRFA
DAHGLALDRANVAAGTAVLSGPDDAINRAFGVELRHFDHPDGSYRSYLGE
VTVPASIAPMIEAVLGLDTRPVARPHFRMQRRAEGGFEARSQA
AAPTAYTPLDVAQAYQFPEGLDGQGQCIAIIELGGGYDEASLAQYFASLGVPA
PQVVSVSVDGASNQPTGDPKGPDGEVETDIEVAGALAPGAKFAVYFAPDTTA
GFLDAITTAIHDPTLKPSVVSISWSGPEDSWTSAAIAAMNRAFLDAAALGVTV
LAAAGDSGSTGGEQDGLYHVHFPAASPYVLACGGTRLVASGGRIAQETVWN
DGPDGGATGGGVSRIFPLPAWQEHANVPPSANPGASSGRGVPDLAGNADPAT
GYEVVIDGEATVIGGTSAVAPLFAALVARINQKLGKAVGYLNPTLYQLPADVF
HDITEGNNDIANRAQIYQAGPGWDPCTGLGSPIGVRLLQALLPSASQPQP (SEQ ID NO: 9 (không được xử lý), SEQ ID NO: 79 (được xử lý))

Kuma011 – L270V

MSDMEKPWKEGEEARAVLQGHARAQAPQAVDKGPVAGDERMAVTVVL
RRQRAGELAAHVERQAAIAPHAREHLKREAFAASHGASLDDFAELRRFA
DAHGLALDRANVAAGTAVLSGPDDAINRAFGVELRHFDHPDGSYRSYLGE
VTVPASIAPMIEAVLGLDTRPVARPHFRMQRRAEGGFEARSQA
AAPTAYTPLDVAQAYQFPEGLDGQGQCIAIIELGGGYDEASLAQYFASLGVPA
PQVVSVSVDGASNQPTGDPKGPDGEVEVDIEVAGALAPGAKFAVYFAPDTTA
GFLDAITTAIHDPTLKPSVVSISWSGPEDSWTSAAIAAMNRAFLDAAALGVTV
LAAAGDSGSTGGEQDGLYHVHFPAASPYVLACGGTRLVASGGRIAQETVWN
DGPDGGATGGGVSRIFPLPAWQEHANVPPSANPGASSGRGVPDLAGNADPAT
GYEVVIDGEATVIGGTSAVAPLFAALVARINQKLGKAVGYLNPTLYQLPADVF
HDITEGNNDIANRAQIYQAGPGWDPCTGLGSPIGVRLLQALLPSASQPQP (SEQ
ID NO: 10 (không được xử lý), SEQ ID NO: 80 (được xử lý))

Kuma011 – G319A

MSDMEKPWKEGEEARAVLQGHARAQAPQAVDKGPVAGDERMAVTVVL
RRQRAGELAAHVERQAAIAPHAREHLKREAFAASHGASLDDFAELRRFA
DAHGLALDRANVAAGTAVLSGPDDAINRAFGVELRHFDHPDGSYRSYLGE
VTVPASIAPMIEAVLGLDTRPVARPHFRMQRRAEGGFEARSQA
AAPTAYTPLDVAQAYQFPEGLDGQGQCIAIIELGGGYDEASLAQYFASLGVPA
PQVVSVSVDGASNQPTGDPKGPDGEVELDIEVAGALAPGAKFAVYFAPDTTA
GFLDAITTAIHDPTLKPSVVSISWAGPEDSWTSAAIAAMNRAFLDAAALGVTV
LAAAGDSGSTGGEQDGLYHVHFPAASPYVLACGGTRLVASGGRIAQETVWN
DGPDGGATGGGVSRIFPLPAWQEHANVPPSANPGASSGRGVPDLAGNADPAT
GYEVVIDGEATVIGGTSAVAPLFAALVARINQKLGKAVGYLNPTLYQLPADVF
HDITEGNNDIANRAQIYQAGPGWDPCTGLGSPIGVRLLQALLPSASQPQP (SEQ
ID NO: 11 (không được xử lý), SEQ ID NO: 81 (được xử lý))

Kuma011 – S354A

MSDMEKPWKEGEEARAVLQGHARAQAPQAVDKGPVAGDERMAVTVVL
RRQRAGELAAHVERQAAIAPHAREHLKREAFAASHGASLDDFAELRRFA

DAHGLALDRANVAAGTAVLSGPDDAINRAFGVELRHFDHPDGSYRSYLGE
VTVPASIAPMIEAVLGLDTRPVARPHFRMQRRAEGGFEARSQA
AAPTAYTPLDVAQAYQFPEGLDGQGQCIAIIELGGGYDEASLAQYFASLGVPA
PQVVSVSVDGASNQPTGDPKGPDGEVELDIEVAGALAPGAKFAVYFAPDTTA
GFLDAITTAIHDPTLKPSVVSISWSGPEDSWTSAAIAAMNRAFLDAAALGVTV
LAAAGDAGSTGGEQDGLYHVHFPAASPYVLACGGTRLVASGGRIAQETVWN
DGPDGGATGGGVSRIFPLPAWQEHANVPPSANPGASSGRGVPDLAGNADPAT
GYEVVIDGEATVIGGTSAVAPLFAALVARINQKLGKAVGYLNPTLYQLPADVF
HDITEGNNDIANRAQIYQAGPGWDPCTGLGSPIGVRLLQALLPSASQPQP (SEQ
ID NO: 12 (không được xử lý), SEQ ID NO: 82 (được xử lý))

Kuma011 – S354E

MSDMEKPWKEGEEARAVLQGHARAQAPQAVDKGPVAGDERMAVTVVL
RRQRAGELAAHVERQAAIAPHAREHLKREAFAASHGASLDDFAELRRFA
DAHGLALDRANVAAGTAVLSGPDDAINRAFGVELRHFDHPDGSYRSYLGE
VTVPASIAPMIEAVLGLDTRPVARPHFRMQRRAEGGFEARSQA
AAPTAYTPLDVAQAYQFPEGLDGQGQCIAIIELGGGYDEASLAQYFASLGVPA
PQVVSVSVDGASNQPTGDPKGPDGEVELDIEVAGALAPGAKFAVYFAPDTTA
GFLDAITTAIHDPTLKPSVVSISWSGPEDSWTSAAIAAMNRAFLDAAALGVTV
LAAAGDEGSTGGEQDGLYHVHFPAASPYVLACGGTRLVASGGRIAQETVWN
DGPDGGATGGGVSRIFPLPAWQEHANVPPSANPGASSGRGVPDLAGNADPAT
GYEVVIDGEATVIGGTSAVAPLFAALVARINQKLGKAVGYLNPTLYQLPADVF
HDITEGNNDIANRAQIYQAGPGWDPCTGLGSPIGVRLLQALLPSASQPQP (SEQ
ID NO: 13 (không được xử lý), SEQ ID NO: 83 (được xử lý))

Kuma011 – S354Q

MSDMEKPWKEGEEARAVLQGHARAQAPQAVDKGPVAGDERMAVTVVL
RRQRAGELAAHVERQAAIAPHAREHLKREAFAASHGASLDDFAELRRFA
DAHGLALDRANVAAGTAVLSGPDDAINRAFGVELRHFDHPDGSYRSYLGE
VTVPASIAPMIEAVLGLDTRPVARPHFRMQRRAEGGFEARSQA
AAPTAYTPLDVAQAYQFPEGLDGQGQCIAIIELGGGYDEASLAQYFASLGVPA

PQVVSVSVDGASNQPTGDPKGPDGEVELDIEVAGALAPGAKFAVYFAPDTTA
GFLDAITTAIHDPTLKPSVVSISWSGPEDSWTSAAIAAMNRAFLDAAALGVTV
LAAAGDQGSTGGEQDGLYHVHFPAASPYVLACGGTRLVASGGRIAQETVWN
DGPDGGATGGGVSRIFPLPAWQEHANVPPSANPGASSGRGVPDLAGNADPAT
GYEVVIDGEATVIGGTSAVAPLFAALVARINQKLGKAVGYLNPTLYQLPADVF
HDITEGNNDIANRAQIYQAGPGWDPCTGLGSPIGVRLLQALLPSASQPQP (SEQ ID NO: 14 (không được xử lý), SEQ ID NO: 84 (được xử lý))

Kuma011 – S354R

MSDMEKPWKEGEEARAVLQGHARAQAPQAVDKGPVAGDERMAVTVVL
RRQRAGELAAHVERQAAIAPHAREHLKREAFAASHGASLDDFAELRRFA
DAHGLALDRANVAAGTAVLSGPDDAINRAFGVELRHFDHPDGSYRSYLGE
VTVPASIAPMIEAVLGLDTRPVARPHFRMQRRAEGGFEARSQA
AAPTAYTPLDVAQAYQFPEGLDGQGQCIAIIELGGGYDEASLAQYFASLGVPA
PQVVSVSVDGASNQPTGDPKGPDGEVELDIEVAGALAPGAKFAVYFAPDTTA
GFLDAITTAIHDPTLKPSVVSISWSGPEDSWTSAAIAAMNRAFLDAAALGVTV
LAAAGDRGSTGGEQDGLYHVHFPAASPYVLACGGTRLVASGGRIAQETVWN
DGPDGGATGGGVSRIFPLPAWQEHANVPPSANPGASSGRGVPDLAGNADPAT
GYEVVIDGEATVIGGTSAVAPLFAALVARINQKLGKAVGYLNPTLYQLPADVF
HDITEGNNDIANRAQIYQAGPGWDPCTGLGSPIGVRLLQALLPSASQPQP (SEQ ID NO: 15 (không được xử lý), SEQ ID NO: 85 (được xử lý))

Kuma011 – S354Y

MSDMEKPWKEGEEARAVLQGHARAQAPQAVDKGPVAGDERMAVTVVL
RRQRAGELAAHVERQAAIAPHAREHLKREAFAASHGASLDDFAELRRFA
DAHGLALDRANVAAGTAVLSGPDDAINRAFGVELRHFDHPDGSYRSYLGE
VTVPASIAPMIEAVLGLDTRPVARPHFRMQRRAEGGFEARSQA
AAPTAYTPLDVAQAYQFPEGLDGQGQCIAIIELGGGYDEASLAQYFASLGVPA
PQVVSVSVDGASNQPTGDPKGPDGEVELDIEVAGALAPGAKFAVYFAPDTTA
GFLDAITTAIHDPTLKPSVVSISWSGPEDSWTSAAIAAMNRAFLDAAALGVTV
LAAAGDYGSTGGEQDGLYHVHFPAASPYVLACGGTRLVASGGRIAQETVWN
DGPDGGATGGGVSRIFPLPAWQEHANVPPSANPGASSGRGVPDLAGNADPAT

GYEVVIDGEATVIGGTSAVAPLFAALVARINQKLGKAVGYLNPTLYQLPADVF HDITEGNNDIANRAQIYQAGPGWDPCTGLGSPIGVRLLQALLPSASQPQP (SEQ ID NO: 16 (không được xử lý), SEQ ID NO: 86 (được xử lý))

Kuma011 – G358N

MSDMEKPWKEGEEARAVLQGHARAQAPQAVDKGPVAGDERMAVTVVL RRQRAGELAAHVERQAAIAPHAREHLKREAFAASHGASLDDFAELRRFA DAHGLALDRANVAAGTAVLSGPDDAINRAFGVELRHFDHPDGSYRSYLGE VTVPASIAPMIEAVLGLDTRPVARPHFRMQRRAEGGFEARSQA

AAPTAYTPLDVAQAYQFPEGLDGQGQCIAIIELGGGYDEASLAQYFASLGVPA PQVVSVSVDGASNQPTGDPKGPDGEVELDIEVAGALAPGAKFAVYFAPDTTA GFLDAITTAIHDPTLKPSVVSISWSGPEDSWTSAAIAAMNRAFLDAAALGVTV LAAAGDSGSTNGEQDGLYHVHFPAASPYVLACGGTRLVASGGRIAQETVWN DGPDGGATGGGVSRIFPLPAWQEHANVPPSANPGASSGRGVPDLAGNADPAT GYEVVIDGEATVIGGTSAVAPLFAALVARINQKLGKAVGYLNPTLYQLPADVF HDITEGNNDIANRAQIYQAGPGWDPCTGLGSPIGVRLLQALLPSASQPQP (SEQ ID NO: 17 (không được xử lý), SEQ ID NO: 87 (được xử lý))

Kuma011 – G358S

MSDMEKPWKEGEEARAVLQGHARAQAPQAVDKGPVAGDERMAVTVVL RRQRAGELAAHVERQAAIAPHAREHLKREAFAASHGASLDDFAELRRFA DAHGLALDRANVAAGTAVLSGPDDAINRAFGVELRHFDHPDGSYRSYLGE VTVPASIAPMIEAVLGLDTRPVARPHFRMQRRAEGGFEARSQA

AAPTAYTPLDVAQAYQFPEGLDGQGQCIAIIELGGGYDEASLAQYFASLGVPA PQVVSVSVDGASNQPTGDPKGPDGEVELDIEVAGALAPGAKFAVYFAPDTTA GFLDAITTAIHDPTLKPSVVSISWSGPEDSWTSAAIAAMNRAFLDAAALGVTV LAAAGDSGSTSGEQDGLYHVHFPAASPYVLACGGTRLVASGGRIAQETVWND GPDGGATGGGVSRIFPLPAWQEHANVPPSANPGASSGRGVPDLAGNADPATG YEVVIDGEATVIGGTSAVAPLFAALVARINQKLGKAVGYLNPTLYQLPADVFH DITEGNNDIANRAQIYQAGPGWDPCTGLGSPIGVRLLQALLPSASQPQP (SEQ ID NO: 18 (không được xử lý), SEQ ID NO: 88 (được xử lý))

Kuma011 – G358Q

MSDMEKPWKEGEEARAVLQGHARAQAPQAVDKGPVAGDERMAVTVVL
RRQRAGELAAHVERQAAIAPHAREHLKREAFAASHGASLDDFAELRRFA
DAHGLALDRANVAAGTAVLSGPDDAINRAFGVELRHFDHPDGSYRSYLGE
VTVPASIAPMIEAVLGLDTRPVARPHFRMQRRAEGGFEARSQA
AAPTAYTPLDVAQAYQFPEGLDGQGQCIAIIELGGGYDEASLAQYFASLGVPA
PQVVSVSVDGASNQPTGDPKGPDGEVELDIEVAGALAPGAKFAVYFAPDTTA
GFLDAITTAIHDPTLKPSVVSISWSGPEDSWTSAAIAAMNRAFLDAAALGVTV
LAAAGDSGSTQGEQDGLYHVHFPAASPYVLACGGTRLVASGGRIAQETVWN
DGPDGGATGGGVSRIFPLPAWQEHANVPPSANPGASSGRGVPDLAGNADPAT
GYEVVIDGEATVIGGTSAVAPLFAALVARINQKLGKAVGYLNPTLYQLPADVF
HDITEGNNDIANRAQIYQAGPGWDPCTGLGSPIGVRLLQALLPSASQPQP (SEQ
ID NO: 19 (không được xử lý), SEQ ID NO: 89 (được xử lý))

Kuma011 – G358T

MSDMEKPWKEGEEARAVLQGHARAQAPQAVDKGPVAGDERMAVTVVL
RRQRAGELAAHVERQAAIAPHAREHLKREAFAASHGASLDDFAELRRFA
DAHGLALDRANVAAGTAVLSGPDDAINRAFGVELRHFDHPDGSYRSYLGE
VTVPASIAPMIEAVLGLDTRPVARPHFRMQRRAEGGFEARSQA
AAPTAYTPLDVAQAYQFPEGLDGQGQCIAIIELGGGYDEASLAQYFASLGVPA
PQVVSVSVDGASNQPTGDPKGPDGEVELDIEVAGALAPGAKFAVYFAPDTTA
GFLDAITTAIHDPTLKPSVVSISWSGPEDSWTSAAIAAMNRAFLDAAALGVTV
LAAAGDSGSTTGEQDGLYHVHFPAASPYVLACGGTRLVASGGRIAQETVWN
DGPDGGATGGGVSRIFPLPAWQEHANVPPSANPGASSGRGVPDLAGNADPAT
GYEVVIDGEATVIGGTSAVAPLFAALVARINQKLGKAVGYLNPTLYQLPADVF
HDITEGNNDIANRAQIYQAGPGWDPCTGLGSPIGVRLLQALLPSASQPQP (SEQ
ID NO: 20 (không được xử lý), SEQ ID NO: 90 (được xử lý))

Kuma011 – H368F

MSDMEKPWKEGEEARAVLQGHARAQAPQAVDKGPVAGDERMAVTVVL
RRQRAGELAAHVERQAAIAPHAREHLKREAFAASHGASLDDFAELRRFA
DAHGLALDRANVAAGTAVLSGPDDAINRAFGVELRHFDHPDGSYRSYLGE

VTVPASIAPMIEAVLGLDTRPVARPHFRMQRRAEGGFEARSQA
AAPTAYTPLDVAQAYQFPEGLDGQGQCIAIIELGGGYDEASLAQYFASLGVPA
PQVVSVSVDGASNQPTGDPKGPDGEVELDIEVAGALAPGAKFAVYFAPDTTA
GFLDAITTAIHDPTLKPSVVSISWSGPEDSWTSAAIAAMNRAFLDAAALGVTV
LAAAGDSGSTGGEQDGLYHVFFPAASPYVLACGGTRLVASGGRIAQETVWND
GPDGGATGGGVSRIFPLPAWQEHANVPPSANPGASSGRGVPDLAGNADPATG
YEVVIDGEATVIGGTSAVAPLFAALVARINQKLGKAVGYLNPTLYQLPADVFH
DITEGNNDIANRAQIYQAGPGWDPCTGLGSPIGVRLLQALLPSASQPQP (SEQ
ID NO: 21 (không được xử lý), SEQ ID NO: 91 (được xử lý))

Kuma011 – H368Q
MSDMEKPWKEGEEARAVLQGHARAQAPQAVDKGPVAGDERMAVTVVL
RRQRAGELAAHVERQAAIAPHAREHLKREAFAASHGASLDDFAELRRFA
DAHGLALDRANVAAGTAVLSGPDDAINRAFGVELRHFDHPDGSYRSYLGE
VTVPASIAPMIEAVLGLDTRPVARPHFRMQRRAEGGFEARSQA
AAPTAYTPLDVAQAYQFPEGLDGQGQCIAIIELGGGYDEASLAQYFASLGVPA
PQVVSVSVDGASNQPTGDPKGPDGEVELDIEVAGALAPGAKFAVYFAPDTTA
GFLDAITTAIHDPTLKPSVVSISWSGPEDSWTSAAIAAMNRAFLDAAALGVTV
LAAAGDSGSTGGEQDGLYHVQFPAASPYVLACGGTRLVASGGRIAQETVWN
DGPDGGATGGGVSRIFPLPAWQEHANVPPSANPGASSGRGVPDLAGNADPAT
GYEVVIDGEATVIGGTSAVAPLFAALVARINQKLGKAVGYLNPTLYQLPADVF
HDITEGNNDIANRAQIYQAGPGWDPCTGLGSPIGVRLLQALLPSASQPQP (SEQ
ID NO: 22 (không được xử lý), SEQ ID NO: 92 (được xử lý))

Kuma011 – D399Q
MSDMEKPWKEGEEARAVLQGHARAQAPQAVDKGPVAGDERMAVTVVL
RRQRAGELAAHVERQAAIAPHAREHLKREAFAASHGASLDDFAELRRFA
DAHGLALDRANVAAGTAVLSGPDDAINRAFGVELRHFDHPDGSYRSYLGE
VTVPASIAPMIEAVLGLDTRPVARPHFRMQRRAEGGFEARSQA
AAPTAYTPLDVAQAYQFPEGLDGQGQCIAIIELGGGYDEASLAQYFASLGVPA
PQVVSVSVDGASNQPTGDPKGPDGEVELDIEVAGALAPGAKFAVYFAPDTTA
GFLDAITTAIHDPTLKPSVVSISWSGPEDSWTSAAIAAMNRAFLDAAALGVTV

LAAAGDSGSTGGEQDGLYHVHFPAASPYVLACGGTRLVASGGRIAQETVWN
QGPDGGATGGGVSRIFPLPAWQEHANVPPSANPGASSGRGVPDLAGNADPAT
GYEVVIDGEATVIGGTSAVAPLFAALVARINQKLGKAVGYLNPTLYQLPADVF
HDITEGNNDIANRAQIYQAGPGWDPCTGLGSPIGVRLLQALLPSASQPQP (SEQ
ID NO: 23 (không được xử lý), SEQ ID NO: 93 (được xử lý))

Kuma011 – D402S

MSDMEKPWKEGEEARAVLQGHARAQAPQAVDKGPVAGDERMAVTVVL
RRQRAGELAAHVERQAAIAPHAREHLKREAFAASHGASLDDFAELRRFA
DAHGLALDRANVAAGTAVLSGPDDAINRAFGVELRHFDHPDGSYRSYLGE
VTVPASIAPMIEAVLGLDTRPVARPHFRMQRRAEGGFEARSQA
AAPTAYTPLDVAQAYQFPEGLDGQGQCIAIIELGGGYDEASLAQYFASLGVPA
PQVVSVSVDGASNQPTGDPKGPDGEVELDIEVAGALAPGAKFAVYFAPDTTA
GFLDAITTAIHDPTLKPSVVSISWSGPEDSWTSAAIAAMNRAFLDAAALGVTV
LAAAGDSGSTGGEQDGLYHVHFPAASPYVLACGGTRLVASGGRIAQETVWN
QGPSGGATGGGVSRIFPLPAWQEHANVPPSANPGASSGRGVPDLAGNADPAT
GYEVVIDGEATVIGGTSAVAPLFAALVARINQKLGKAVGYLNPTLYQLPADVF
HDITEGNNDIANRAQIYQAGPGWDPCTGLGSPIGVRLLQALLPSASQPQP (SEQ
ID NO: 24 (không được xử lý), SEQ ID NO: 94 (được xử lý))

Kuma011 – D402Q

MSDMEKPWKEGEEARAVLQGHARAQAPQAVDKGPVAGDERMAVTVVL
RRQRAGELAAHVERQAAIAPHAREHLKREAFAASHGASLDDFAELRRFA
DAHGLALDRANVAAGTAVLSGPDDAINRAFGVELRHFDHPDGSYRSYLGE
VTVPASIAPMIEAVLGLDTRPVARPHFRMQRRAEGGFEARSQA
AAPTAYTPLDVAQAYQFPEGLDGQGQCIAIIELGGGYDEASLAQYFASLGVPA
PQVVSVSVDGASNQPTGDPKGPDGEVELDIEVAGALAPGAKFAVYFAPDTTA
GFLDAITTAIHDPTLKPSVVSISWSGPEDSWTSAAIAAMNRAFLDAAALGVTV
LAAAGDSGSTGGEQDGLYHVHFPAASPYVLACGGTRLVASGGRIAQETVWN
QGPQGGATGGGVSRIFPLPAWQEHANVPPSANPGASSGRGVPDLAGNADPAT
GYEVVIDGEATVIGGTSAVAPLFAALVARINQKLGKAVGYLNPTLYQLPADVF

HDITEGNNDIANRAQIYQAGPGWDPCTGLGSPIGVRLLQALLPSASQPQP (SEQ ID NO: 25 (không được xử lý), SEQ ID NO: 95 (được xử lý))

Kuma011 – T406S

MSDMEKPWKEGEEARAVLQGHARAQAPQAVDKGPVAGDERMAVTVVL RRQRAGELAAHVERQAAIAPHAREHLKREAFAASHGASLDDFAELRRFA DAHGLALDRANVAAGTAVLSGPDDAINRAFGVELRHFDHPDGSYRSYLGE VTVPASIAPMIEAVLGLDTRPVARPHFRMQRRAEGGFEARSQA
AAPTAYTPLDVAQAYQFPEGLDGQGQCIAIIELGGGYDEASLAQYFASLGVPA PQVVSVSVDGASNQPTGDPKGPDGEVELDIEVAGALAPGAKFAVYFAPDTTA GFLDAITTAIHDPTLKPSVVSISWSGPEDSWTSAAIAAMNRAFLDAAALGVTV LAAAGDSGSTGGEQDGLYHVHFPAASPYVLACGGTRLVASGGRIAQETVWN QGPQGGASGGGVSRIFPLPAWQEHANVPPSANPGASSGRGVPDLAGNADPAT GYEVVIDGEATVIGGTSAVAPLFAALVARINQKLGKAVGYLNPTLYQLPADVF HDITEGNNDIANRAQIYQAGPGWDPCTGLGSPIGVRLLQALLPSASQPQP (SEQ ID NO: 26 (không được xử lý), SEQ ID NO: 96 (được xử lý))

Kuma011 – N424K

MSDMEKPWKEGEEARAVLQGHARAQAPQAVDKGPVAGDERMAVTVVL RRQRAGELAAHVERQAAIAPHAREHLKREAFAASHGASLDDFAELRRFA DAHGLALDRANVAAGTAVLSGPDDAINRAFGVELRHFDHPDGSYRSYLGE VTVPASIAPMIEAVLGLDTRPVARPHFRMQRRAEGGFEARSQA
AAPTAYTPLDVAQAYQFPEGLDGQGQCIAIIELGGGYDEASLAQYFASLGVPA PQVVSVSVDGASNQPTGDPKGPDGEVELDIEVAGALAPGAKFAVYFAPDTTA GFLDAITTAIHDPTLKPSVVSISWSGPEDSWTSAAIAAMNRAFLDAAALGVTV LAAAGDSGSTGGEQDGLYHVHFPAASPYVLACGGTRLVASGGRIAQETVWN QGPQGGASGGGVSRIFPLPAWQEHANVPPSANPGASSGRGVPDLAGNADPAT GYEVVIDGEATVIGGTSAVAPLFAALVARINQKLGKAVGYLNPTLYQLPADVF HDITEGNNDIANRAQIYQAGPGWDPCTGLGSPIGVRLLQALLPSASQPQP (SEQ ID NO: 27 (không được xử lý), SEQ ID NO: 97 (được xử lý))

Kuma011 – A449E

MSDMEKPWKEGEEARAVLQGHARAQAPQAVDKGPVAGDERMAVTVVL
RRQRAGELAAHVERQAAIAPHAREHLKREAFAASHGASLDDFAELRRFA
DAHGLALDRANVAAGTAVLSGPDDAINRAFGVELRHFDHPDGSYRSYLGE
VTVPASIAPMIEAVLGLDTRPVARPHFRMQRRAEGGFEARSQA
AAPTAYTPLDVAQAYQFPEGLDGQGQCIAIIELGGGYDEASLAQYFASLGVPA
PQVVSVSVDGASNQPTGDPKGPDGEVELDIEVAGALAPGAKFAVYFAPDTTA
GFLDAITTAIHDPTLKPSVVSISWSGPEDSWTSAAIAAMNRAFLDAAALGVTV
LAAAGDSGSTGGEQDGLYHVHFPAASPYVLACGGTRLVASGGRIAQETVWN
DGPDGGATGGGVSRIFPLPAWQEHANVPPSANPGASSGRGVPDLAGNADPET
GYEVVIDGEATVIGGTSAVAPLFAALVARINQKLGKAVGYLNPTLYQLPADVF
HDITEGNNDIANRAQIYQAGPGWDPCTGLGSPIGVRLLQALLPSASQPQP (SEQ
ID NO: 28 (không được xử lý), SEQ ID NO: 98 (được xử lý))

Kuma011 – A449Q

MSDMEKPWKEGEEARAVLQGHARAQAPQAVDKGPVAGDERMAVTVVL
RRQRAGELAAHVERQAAIAPHAREHLKREAFAASHGASLDDFAELRRFA
DAHGLALDRANVAAGTAVLSGPDDAINRAFGVELRHFDHPDGSYRSYLGE
VTVPASIAPMIEAVLGLDTRPVARPHFRMQRRAEGGFEARSQA
AAPTAYTPLDVAQAYQFPEGLDGQGQCIAIIELGGGYDEASLAQYFASLGVPA
PQVVSVSVDGASNQPTGDPKGPDGEVELDIEVAGALAPGAKFAVYFAPDTTA
GFLDAITTAIHDPTLKPSVVSISWSGPEDSWTSAAIAAMNRAFLDAAALGVTV
LAAAGDSGSTGGEQDGLYHVHFPAASPYVLACGGTRLVASGGRIAQETVWN
DGPDGGATGGGVSRIFPLPAWQEHANVPPSANPGASSGRGVPDLAGNADPQT
GYEVVIDGEATVIGGTSAVAPLFAALVARINQKLGKAVGYLNPTLYQLPADVF
HDITEGNNDIANRAQIYQAGPGWDPCTGLGSPIGVRLLQALLPSASQPQP (SEQ
ID NO: 29 (không được xử lý), SEQ ID NO: 99 (được xử lý))

Kuma011 – I456V

MSDMEKPWKEGEEARAVLQGHARAQAPQAVDKGPVAGDERMAVTVVL
RRQRAGELAAHVERQAAIAPHAREHLKREAFAASHGASLDDFAELRRFA
DAHGLALDRANVAAGTAVLSGPDDAINRAFGVELRHFDHPDGSYRSYLGE
VTVPASIAPMIEAVLGLDTRPVARPHFRMQRRAEGGFEARSQA

AAPTAYTPLDVAQAYQFPEGLDGQGQCIAIIELGGGYDEASLAQYFASLGVPA
PQVVSVSVDGASNQPTGDPKGPDGEVELDIEVAGALAPGAKFAVYFAPDTTA
GFLDAITTAIHDPTLKPSVVSISWSGPEDSWTSAAIAAMNRAFLDAAALGVTV
LAAAGDSGSTGGEQDGLYHVHFPAASPYVLACGGTRLVASGGRIAQETVWN
DGPDGGATGGGVSRIFPLPAWQEHANVPPSANPGASSGRGVPDLAGNADPAT
GYEVVVDGEATVTGGTSAVAPLFAALVARINQKLGKAVGYLNPTLYQLPAD
VFHDITEGNNDIANRAQIYQAGPGWDPCTGLGSPIGVRLLQALLPSASQPQP
(SEQ ID NO: 30 (không được xử lý), SEQ ID NO: 100 (được xử lý))

Kuma011 – T461R

MSDMEKPWKEGEEARAVLQGHARAQAPQAVDKGPVAGDERMAVTVVL
RRQRAGELAAHVERQAAIAPHAREHLKREAFAASHGASLDDFAELRRFA
DAHGLALDRANVAAGTAVLSGPDDAINRAFGVELRHFDHPDGSYRSYLGE
VTVPASIAPMIEAVLGLDTRPVARPHFRMQRRAEGGFEARSQA
AAPTAYTPLDVAQAYQFPEGLDGQGQCIAIIELGGGYDEASLAQYFASLGVPA
PQVVSVSVDGASNQPTGDPKGPDGEVELDIEVAGALAPGAKFAVYFAPDTTA
GFLDAITTAIHDPTLKPSVVSISWSGPEDSWTSAAIAAMNRAFLDAAALGVTV
LAAAGDSGSTGGEQDGLYHVHFPAASPYVLACGGTRLVASGGRIAQETVWN
DGPDGGATGGGVSRIFPLPAWQEHANVPPSANPGASSGRGVPDLAGNADPAT
GYEVVIDGEARVTGGTSAVAPLFAALVARINQKLGKAVGYLNPTLYQLPADV
FHDITEGNNDIANRAQIYQAGPGWDPCTGLGSPIGVRLLQALLPSASQPQP
(SEQ ID NO: 31 (không được xử lý), SEQ ID NO: 101 (được xử lý))

Kuma011 – I463A

MSDMEKPWKEGEEARAVLQGHARAQAPQAVDKGPVAGDERMAVTVVL
RRQRAGELAAHVERQAAIAPHAREHLKREAFAASHGASLDDFAELRRFA
DAHGLALDRANVAAGTAVLSGPDDAINRAFGVELRHFDHPDGSYRSYLGE
VTVPASIAPMIEAVLGLDTRPVARPHFRMQRRAEGGFEARSQA
AAPTAYTPLDVAQAYQFPEGLDGQGQCIAIIELGGGYDEASLAQYFASLGVPA
PQVVSVSVDGASNQPTGDPKGPDGEVELDIEVAGALAPGAKFAVYFAPDTTA
GFLDAITTAIHDPTLKPSVVSISWSGPEDSWTSAAIAAMNRAFLDAAALGVTV
LAAAGDSGSTGGEQDGLYHVHFPAASPYVLACGGTRLVASGGRIAQETVWN

DGPDGGATGGGVSRIFPLPAWQEHANVPPSANPGASSGRGVPDLAGNADPAT
GYEVVIDGEATVAGGTSAVAPLFAALVARINQKLGKAVGYLNPTLYQLPADV
FHDITEGNNDIANRAQIYQAGPGWDPCTGLGSPIGVRLLQALLPSASQPQP
(SEQ ID NO: 32 (không được xử lý), SEQ ID NO: 102 (được xử lý))

Kuma011 – I463L

MSDMEKPWKEGEEARAVLQGHARAQAPQAVDKGPVAGDERMAVTVVL
RRQRAGELAAHVERQAAIAPHAREHLKREAFAASHGASLDDFAELRRFA
DAHGLALDRANVAAGTAVLSGPDDAINRAFGVELRHFDHPDGSYRSYLGE
VTVPASIAPMIEAVLGLDTRPVARPHFRMQRRAEGGFEARSQA
AAPTAYTPLDVAQAYQFPEGLDGQGQCIAIIELGGGYDEASLAQYFASLGVPA
PQVVSVSVDGASNQPTGDPKGPDGEVELDIEVAGALAPGAKFAVYFAPDTTA
GFLDAITTAIHDPTLKPSVVSISWSGPEDSWTSAAIAAMNRAFLDAAALGVTV
LAAAGDSGSTGGEQDGLYHVHFPAASPYVLACGGTRLVASGGRIAQETVWN
DGPDGGATGGGVSRIFPLPAWQEHANVPPSANPGASSGRGVPDLAGNADPAT
GYEVVIDGEATVLGGTSAVAPLFAALVARINQKLGKAVGYLNPTLYQLPADV
FHDITEGNNDIANRAQIYQAGPGWDPCTGLGSPIGVRLLQALLPSASQPQP
(SEQ ID NO: 33 (không được xử lý), SEQ ID NO: 103 (được xử lý))

Kuma011 – I463M

MSDMEKPWKEGEEARAVLQGHARAQAPQAVDKGPVAGDERMAVTVVL
RRQRAGELAAHVERQAAIAPHAREHLKREAFAASHGASLDDFAELRRFA
DAHGLALDRANVAAGTAVLSGPDDAINRAFGVELRHFDHPDGSYRSYLGE
VTVPASIAPMIEAVLGLDTRPVARPHFRMQRRAEGGFEARSQA
AAPTAYTPLDVAQAYQFPEGLDGQGQCIAIIELGGGYDEASLAQYFASLGVPA
PQVVSVSVDGASNQPTGDPKGPDGEVELDIEVAGALAPGAKFAVYFAPDTTA
GFLDAITTAIHDPTLKPSVVSISWSGPEDSWTSAAIAAMNRAFLDAAALGVTV
LAAAGDSGSTGGEQDGLYHVHFPAASPYVLACGGTRLVASGGRIAQETVWN
DGPDGGATGGGVSRIFPLPAWQEHANVPPSANPGASSGRGVPDLAGNADPAT
GYEVVIDGEATVMGGTSAVAPLFAALVARINQKLGKAVGYLNPTLYQLPADV
FHDITEGNNDIANRAQIYQAGPGWDPCTGLGSPIGVRLLQALLPSASQPQP
(SEQ ID NO: 34 (không được xử lý), SEQ ID NO: 104 (được xử lý))

Kuma011 – I463Q

MSDMEKPWKEGEEARAVLQGHARAQAPQAVDKGPVAGDERMAVTVVL
RRQRAGELAAHVERQAAIAPHAREHLKREAFAASHGASLDDFAELRRFA
DAHGLALDRANVAAGTAVLSGPDDAINRAFGVELRHFDHPDGSYRSYLGE
VTVPASIAPMIEAVLGLDTRPVARPHFRMQRRAEGGFEARSQA
AAPTAYTPLDVAQAYQFPEGLDGQGQCIAIIELGGGYDEASLAQYFASLGVPA
PQVVSVSVDGASNQPTGDPKGPDGEVELDIEVAGALAPGAKFAVYFAPDTTA
GFLDAITTAIHDPTLKPSVVSISWSGPEDSWTSAAIAAMNRAFLDAAALGVTV
LAAAGDSGSTGGEQDGLYHVHFPAASPYVLACGGTRLVASGGRIAQETVWN
DGPDGGATGGGVSRIFPLPAWQEHANVPPSANPGASSGRGVPDLAGNADPAT
GYEVVIDGEATVQGGTSAVAPLFAALVARINQKLGKAVGYLNPTLYQLPADV
FHDITEGNNDIANRAQIYQAGPGWDPCTGLGSPIGVRLLQALLPSASQPQP
(SEQ ID NO: 35 (không được xử lý), SEQ ID NO: 105 (được xử lý))

Kuma011 – I463R

MSDMEKPWKEGEEARAVLQGHARAQAPQAVDKGPVAGDERMAVTVVL
RRQRAGELAAHVERQAAIAPHAREHLKREAFAASHGASLDDFAELRRFA
DAHGLALDRANVAAGTAVLSGPDDAINRAFGVELRHFDHPDGSYRSYLGE
VTVPASIAPMIEAVLGLDTRPVARPHFRMQRRAEGGFEARSQA
AAPTAYTPLDVAQAYQFPEGLDGQGQCIAIIELGGGYDEASLAQYFASLGVPA
PQVVSVSVDGASNQPTGDPKGPDGEVELDIEVAGALAPGAKFAVYFAPDTTA
GFLDAITTAIHDPTLKPSVVSISWSGPEDSWTSAAIAAMNRAFLDAAALGVTV
LAAAGDSGSTGGEQDGLYHVHFPAASPYVLACGGTRLVASGGRIAQETVWN
DGPDGGATGGGVSRIFPLPAWQEHANVPPSANPGASSGRGVPDLAGNADPAT
GYEVVIDGEATVRGGTSAVAPLFAALVARINQKLGKAVGYLNPTLYQLPADV
FHDITEGNNDIANRAQIYQAGPGWDPCTGLGSPIGVRLLQALLPSASQPQP
(SEQ ID NO: 36 (không được xử lý), SEQ ID NO: 106 (được xử lý))

Kuma011 – I463T

MSDMEKPWKEGEEARAVLQGHARAQAPQAVDKGPVAGDERMAVTVVL

RRQRAGELAAHVERQAAIAPHAREHLKREAFAASHGASLDDFAELRRFA
DAHGLALDRANVAAGTAVLSGPDDAINRAFGVELRHFDHPDGSYRSYLGE
VTVPASIAPMIEAVLGLDTRPVARPHFRMQRRAEGGFEARSQA
AAPTAYTPLDVAQAYQFPEGLDGQGQCIAIIELGGGYDEASLAQYFASLGVPA
PQVVSVSVDGASNQPTGDPKGPDGEVELDIEVAGALAPGAKFAVYFAPDTTA
GFLDAITTAIHDPTLKPSVVSISWSGPEDSWTSAAIAAMNRAFLDAAALGVTV
LAAAGDSGSTGGEQDGLYHVHFPAASPYVLACGGTRLVASGGRIAQETVWN
DGPDGGATGGGVSRIFPLPAWQEHANVPPSANPGASSGRGVPDLAGNADPAT
GYEVVIDGEATVTGGTSAVAPLFAALVARINQKLGKAVGYLNPTLYQLPADV
FHDITEGNNDIANRAQIYQAGPGWDPCTGLGSPIGVRLLQALLPSASQPQP
(SEQ ID NO: 37 (không được xử lý), SEQ ID NO: 107 (được xử lý))

Kuma011 – I463V

MSDMEKPWKEGEEARAVLQGHARAQAPQAVDKGPVAGDERMAVTVVL
RRQRAGELAAHVERQAAIAPHAREHLKREAFAASHGASLDDFAELRRFA
DAHGLALDRANVAAGTAVLSGPDDAINRAFGVELRHFDHPDGSYRSYLGE
VTVPASIAPMIEAVLGLDTRPVARPHFRMQRRAEGGFEARSQA
AAPTAYTPLDVAQAYQFPEGLDGQGQCIAIIELGGGYDEASLAQYFASLGVPA
PQVVSVSVDGASNQPTGDPKGPDGEVELDIEVAGALAPGAKFAVYFAPDTTA
GFLDAITTAIHDPTLKPSVVSISWSGPEDSWTSAAIAAMNRAFLDAAALGVTV
LAAAGDSGSTGGEQDGLYHVHFPAASPYVLACGGTRLVASGGRIAQETVWN
DGPDGGATGGGVSRIFPLPAWQEHANVPPSANPGASSGRGVPDLAGNADPAT
GYEVVIDGEATVVGGTSAVAPLFAALVARINQKLGKAVGYLNPTLYQLPADV
FHDITEGNNDIANRAQIYQAGPGWDPCTGLGSPIGVRLLQALLPSASQPQP
(SEQ ID NO: 38 (không được xử lý), SEQ ID NO: 108 (được xử lý))

Kuma023: G368S; I463T

MSDMEKPWKEGEEARAVLQGHARAQAPQAVDKGPVAGDERMAVTVVL
RRQRAGELAAHVERQAAIAPHAREHLKREAFAASHGASLDDFAELRRFA
DAHGLALDRANVAAGTAVLSGPDDAINRAFGVELRHFDHPDGSYRSYLGE
VTVPASIAPMIEAVLGLDTRPVARPHFRMQRRAEGGFEARSQA
AAPTAYTPLDVAQAYQFPEGLDGQGQCIAIIELGGGYDEASLAQYFASLGVPA

PQVVSVSVDGASNQPTGDPKGPDGEVELDIEVAGALAPGAKFAVYFAPDTTA
GFLDAITTAIHDPTLKPSVVSISWSGPEDSWTSAAIAAMNRAFLDAAALGVTV
LAAAGDSGSTSGEQDGLYHVHFPAASPYVLACGGTRLVASGGRIAQETVWND
GPDGGATGGGVSRIFPLPAWQEHANVPPSANPGASSGRGVPDLAGNADPATG
YEVVIDGEATVTGGTSAVAPLFAALVARINQKLGKAVGYLNPTLYQLPADVF
HDITEGNNDIANRAQIYQAGPGWDPCTGLGSPIGVRLLQALLPSASQPQP (SEQ ID NO: 39 (không được xử lý), SEQ ID NO: 109 (được xử lý))

Kuma 020 như được viện dẫn trong các ví dụ là polypeptit Kuma023 chứa đuôi histidin ở đầu tận cùng C sau đây: GSTENLYFQSGALEHHHHHH (SEQ ID NO: 139).

Kuma021: G368S; D399Q; A449Q; I463T

MSDMEKPWKEGEEARAVLQGHARAQAPQAVDKGPVAGDERMAVTVVL
RRQRAGELAAHVERQAAIAPHAREHLKREAFAASHGASLDDFAELRRFA
DAHGLALDRANVAAGTAVLSGPDDAINRAFGVELRHFDHPDGSYRSYLGE
VTVPASIAPMIEAVLGLDTRPVARPHFRMQRRAEGGFEARSQA
AAPTAYTPLDVAQAYQFPEGLDGQGQCIAIIELGGGYDEASLAQYFASLGVPA
PQVVSVSVDGASNQPTGDPKGPDGEVELDIEVAGALAPGAKFAVYFAPDTTA
GFLDAITTAIHDPTLKPSVVSISWSGPEDSWTSAAIAAMNRAFLDAAALGVTV
LAAAGDSGSTSGEQDGLYHVHFPAASPYVLACGGTRLVASGGRIAQETVWNQ
GPDGGATGGGVSRIFPLPAWQEHANVPPSANPGASSGRGVPDLAGNADPQTG
YEVVIDGEATVTGGTSAVAPLFAALVARINQKLGKAVGYLNPTLYQLPADVF
HDITEGNNDIANRAQIYQAGPGWDPCTGLGSPIGVRLLQALLPSASQPQP (SEQ ID NO: 154 (không được xử lý), SEQ ID NO: 155 (được xử lý))

Kuma031: K262E; E269T; S354Q; G358S; D399Q; A449Q; I463T

MSDMEKPWKEGEEARAVLQGHARAQAPQAVDKGPVAGDERMAVTVVL
RRQRAGELAAHVERQAAIAPHAREHLKREAFAASHGASLDDFAELRRFA
DAHGLALDRANVAAGTAVLSGPDDAINRAFGVELRHFDHPDGSYRSYLGE
VTVPASIAPMIEAVLGLDTRPVARPHFRMQRRAEGGFEARSQA
AAPTAYTPLDVAQAYQFPEGLDGQGQCIAIIELGGGYDEASLAQYFASLGVPA
PQVVSVSVDGASNQPTGDPEGPDGEVTLDIEVAGALAPGAKFAVYFAPDTTA

GFLDAITTAIHDPTLKPSVVSISWSGPEDSWTSAAIAAMNRAFLDAAALGVTV
LAAAGDQGSTSGEQDGLYHVHFPAASPYVLACGGTRLVASGGRIAQETVWN
QGPDGGATGGGVSRIFPLPAWQEHANVPPSANPGASSGRGVPDLAGNADPQT
GYEVVIDGEATVTGGTSAVAPLFAALVARINQKLGKAVGYLNPTLYQLPADV
FHDITEGNNDIANRAQIYQAGPGWDPCTGLGSPIGVRLLQALLPSASQPQP
(SEQ ID NO: 40 (không được xử lý), SEQ ID NO: 110 (được xử lý))

Kuma 030 như được viện dẫn trong các ví dụ là polypeptit Kuma031 chứa đuôi histidin ở đầu tận cùng C sau: GSTENLYFQSGALEHHHHHH (SEQ ID NO: 139).

Kuma041: S319A; H368F; D399Q; A449Q; I463T

MSDMEKPWKEGEEARAVLQGHARAQAPQAVDKGPVAGDERMAVTVVL
RRQRAGELAAHVERQAAIAPHAREHLKREAFAASHGASLDDFAELRRFA
DAHGLALDRANVAAGTAVLSGPDDAINRAFGVELRHFDHPDGSYRSYLGE
VTVPASIAPMIEAVLGLDTRPVARPHFRMQRRAEGGFEARSQA
AAPTAYTPLDVAQAYQFPEGLDGQGQCIAIIELGGGYDEASLAQYFASLGVPA
PQVVSVSVDGASNQPTGDPKGPDGEVTLDIEVAGALAPGAKFAVYFAPDTTA
GFLDAITTAIHDPTLKPSVVSISWAGPEDSWTSAAIAAMNRAFLDAAALGVTV
LAAAGDSGSTGGEQDGLYHVFFPAASPYVLACGGTRLVASGGRIAQETVWNQ
GPDGGATGGGVSRIFPLPAWQEHANVPPSANPGASSGRGVPDLAGNADPQTG
YEVVIDGEATVTGGTSAVAPLFAALVARINQKLGKAVGYLNPTLYQLPADVF
HDITEGNNDIANRAQIYQAGPGWDPCTGLGSPIGVRLLQALLPSASQPQP (SEQ
ID NO: 41 (không được xử lý), SEQ ID NO: 111 (được xử lý))

Kuma 040 như được viện dẫn trong các ví dụ là polypeptit Kuma041 chứa đuôi histidin ở đầu tận cùng C sau: GSTENLYFQSGALEHHHHHH (SEQ ID NO: 139).

Kuma051: K262E; E269T; L270V; S354Q; G358S; D399Q; A449Q

MSDMEKPWKEGEEARAVLQGHARAQAPQAVDKGPVAGDERMAVTVVL
RRQRAGELAAHVERQAAIAPHAREHLKREAFAASHGASLDDFAELRRFA
DAHGLALDRANVAAGTAVLSGPDDAINRAFGVELRHFDHPDGSYRSYLGE
VTVPASIAPMIEAVLGLDTRPVARPHFRMQRRAEGGFEARSQA
AAPTAYTPLDVAQAYQFPEGLDGQGQCIAIIELGGGYDEASLAQYFASLGVPA
PQVVSVSVDGASNQPTGDPEGPDGEVTVDIEVAGALAPGAKFAVYFAPDTTA

GFLDAITTAIHDPTLKPSVVSISWSGPEDSWTSAAIAAMNRAFLDAAALGVTV
LAAAGDQGSTSGEQDGLYHVHFPAASPYVLACGGTRLVASGGRIAQETVWN
QGPDGGATGGGVSRIFPLPAWQEHANVPPSANPGASSGRGVPDLAGNADPQT
GYEVVIDGEATVIGGTSAVAPLFAALVARINQKLGKAVGYLNPTLYQLPADVF
HDITEGNNDIANRAQIYQAGPGWDPCTGLGSPIGVRLLQALLPSASQPQP (SEQ ID NO: 42 (không được xử lý), SEQ ID NO: 112 (được xử lý))

Kuma 050 như được viện dẫn trong các ví dụ là polypeptit Kuma051 chứa đuôi histidin ở đầu tận cùng C sau : GSTENLYFQSGALEHHHHHH (SEQ ID NO: 139).

Kuma022: P171R; H172R; G368S; I463T

MSDMEKPWKEGEEARAVLQGHARAQAPQAVDKGPVAGDERMAVTVVL
RRQRAGELAAHVERQAAIAPHAREHLKREAFAASHGASLDDFAELRRFA
DAHGLALDRANVAAGTAVLSGPDDAINRAFGVELRHFDHPDGSYRSYLGE
VTVPASIAPMIEAVLGLDTRPVARRRFRMQRRAEGGFEARSQA
AAPTAYTPLDVAQAYQFPEGLDGQGQCIAIIELGGGYDEASLAQYFASLGVPA
PQVVSVSVDGASNQPTGDPKGPDGEVELDIEVAGALAPGAKFAVYFAPDTTA
GFLDAITTAIHDPTLKPSVVSISWSGPEDSWTSAAIAAMNRAFLDAAALGVTV
LAAAGDSGSTSGEQDGLYHVHFPAASPYVLACGGTRLVASGGRIAQETVWND
GPDGGATGGGVSRIFPLPAWQEHANVPPSANPGASSGRGVPDLAGNADPATG
YEVVIDGEATVTGGTSAVAPLFAALVARINQKLGKAVGYLNPTLYQLPADVF
HDITEGNNDIANRAQIYQAGPGWDPCTGLGSPIGVRLLQALLPSASQPQP (SEQ ID NO: 55 (không được xử lý), SEQ ID NO: 125 (được xử lý))

Kuma032: P171R; H172R; K262E; E269T; S354Q; G358S; D399Q; A449Q; I463T

MSDMEKPWKEGEEARAVLQGHARAQAPQAVDKGPVAGDERMAVTVVL
RRQRAGELAAHVERQAAIAPHAREHLKREAFAASHGASLDDFAELRRFA
DAHGLALDRANVAAGTAVLSGPDDAINRAFGVELRHFDHPDGSYRSYLGE
VTVPASIAPMIEAVLGLDTRPVARRRFRMQRRAEGGFEARSQA
AAPTAYTPLDVAQAYQFPEGLDGQGQCIAIIELGGGYDEASLAQYFASLGVPA
PQVVSVSVDGASNQPTGDPEGPDGEVTLDIEVAGALAPGAKFAVYFAPDTTA
GFLDAITTAIHDPTLKPSVVSISWSGPEDSWTSAAIAAMNRAFLDAAALGVTV
LAAAGDQGSTSGEQDGLYHVHFPAASPYVLACGGTRLVASGGRIAQETVWN

QGPDGGATGGGVSRIFPLPAWQEHANVPPSANPGASSGRGVPDLAGNADPQT
GYEVVIDGEATVTGGTSAVAPLFAALVARINQKLGKAVGYLNPTLYQLPADV
FHDITEGNNDIANRAQIYQAGPGWDPCTGLGSPIGVRLLQALLPSASQPQP
(SEQ ID NO: 56 (không được xử lý), SEQ ID NO: 126 (được xử lý))

Kuma042: P171R; H172R; S319A; H368F; D399Q; A449Q; I463T
MSDMEKPWKEGEEARAVLQGHARAQAPQAVDKGPVAGDERMAVTVVL
RRQRAGELAAHVERQAAIAPHAREHLKREAFAASHGASLDDFAELRRFA
DAHGLALDRANVAAGTAVLSGPDDAINRAFGVELRHFDHPDGSYRSYLGE
VTVPASIAPMIEAVLGLDTRPVARRRFRMQRRAEGGFEARSQA
AAPTAYTPLDVAQAYQFPEGLDGQGQCIAIIELGGGYDEASLAQYFASLGVPA
PQVVSVSVDGASNQPTGDPKGPDGEVTLDIEVAGALAPGAKFAVYFAPDTTA
GFLDAITTAIHDPTLKPSVVSISWAGPEDSWTSAAIAAMNRAFLDAAALGVTV
LAAAGDSGSTGGEQDGLYHVFFPAASPYVLACGGTRLVASGGRIAQETVWNQ
GPDGGATGGGVSRIFPLPAWQEHANVPPSANPGASSGRGVPDLAGNADPQTG
YEVVIDGEATVTGGTSAVAPLFAALVARINQKLGKAVGYLNPTLYQLPADVF
HDITEGNNDIANRAQIYQAGPGWDPCTGLGSPIGVRLLQALLPSASQPQP (SEQ
ID NO: 57 (không được xử lý), SEQ ID NO: 127 (được xử lý))

Kuma052: P171R; H172R; K262E; E269T; L270V; S354Q; G358S; D399Q; A449Q
MSDMEKPWKEGEEARAVLQGHARAQAPQAVDKGPVAGDERMAVTVVL
RRQRAGELAAHVERQAAIAPHAREHLKREAFAASHGASLDDFAELRRFA
DAHGLALDRANVAAGTAVLSGPDDAINRAFGVELRHFDHPDGSYRSYLGE
VTVPASIAPMIEAVLGLDTRPVARRRFRMQRRAEGGFEARSQA
AAPTAYTPLDVAQAYQFPEGLDGQGQCIAIIELGGGYDEASLAQYFASLGVPA
PQVVSVSVDGASNQPTGDPEGPDGEVTVDIEVAGALAPGAKFAVYFAPDTTA
GFLDAITTAIHDPTLKPSVVSISWSGPEDSWTSAAIAAMNRAFLDAAALGVTV
LAAAGDQGSTSGEQDGLYHVHFPAASPYVLACGGTRLVASGGRIAQETVWN
QGPDGGATGGGVSRIFPLPAWQEHANVPPSANPGASSGRGVPDLAGNADPQT
GYEVVIDGEATVIGGTSAVAPLFAALVARINQKLGKAVGYLNPTLYQLPADVF
HDITEGNNDIANRAQIYQAGPGWDPCTGLGSPIGVRLLQALLPSASQPQP (SEQ
ID NO: 58 (không được xử lý), SEQ ID NO: 128 (được xử lý))

Kuma061: K262E; E269T; S354Q; G358S; D399Q; A449Q; I463T

MSDMEKPWKEGEEARAVLQGHARAQAPQAVDKGPVAGDERMAVTVVL
RRQRAGELAAHVERQAAIAPHAREHLKREAFAASHGASLDDFAELRRFA
DAHGLALDRANVAAGTAVLSGPDDAINRAFGVELRHFDHPDGSYRSYLGE
VTVPASIAPMIEAVLGLDTRPVARPHFRMQRRAEGGFEARSQA
AAPTAYTPLDVAQAYQFPEGLDGQGQCIAIIELGGGYDEASLAQYFASLGVPA
PQVVSVSVDGASNQPTGDPEGPDGEVTLDIEVAGALAPGAKFAVYFAPDTTA
GFLDAITTAIHDPTLKPSVVSISWSMPEDSWTSAAIAAMNRAFLDAAALGVTV
LAAAGDQGSTSGEQDGLYHVHFPAASPYVLACGGTRLVASGGRIAQETVWN
QGPDGGATGGGVSRIFPLPAWQEHANVPPSANPGASSGRGVPDLAGNADPQT
GYEVVIDGEATVTGGTSAVAPLFAALVARINQKLGKAVGYLNPTLYQLPADV
FHDITEGNNDIANRAQIYQAGPGWDPCTGLGSPIGVRLLQALLPSASQPQP
(SEQ ID NO: 150 (không được xử lý), SEQ ID NO: 151 (được xử lý))

Kuma 060 như được viện dẫn trong các ví dụ là polypeptit Kuma061 chứa đuôi histidin ở đầu tận cùng C sau: GSTENLYFQSGALEHHHHHH (SEQ ID NO: 139).

Kuma062: P171R; H172R; K262E; E269T; S354Q; G358S; D399Q; A449Q; I463T

MSDMEKPWKEGEEARAVLQGHARAQAPQAVDKGPVAGDERMAVTVVL
RRQRAGELAAHVERQAAIAPHAREHLKREAFAASHGASLDDFAELRRFA
DAHGLALDRANVAAGTAVLSGPDDAINRAFGVELRHFDHPDGSYRSYLGE
VTVPASIAPMIEAVLGLDTRPVARRRFRMQRRAEGGFEARSQA
AAPTAYTPLDVAQAYQFPEGLDGQGQCIAIIELGGGYDEASLAQYFASLGVPA
PQVVSVSVDGASNQPTGDPEGPDGEVTLDIEVAGALAPGAKFAVYFAPDTTA
GFLDAITTAIHDPTLKPSVVSISWSMPEDSWTSAAIAAMNRAFLDAAALGVTV
LAAAGDQGSTSGEQDGLYHVHFPAASPYVLACGGTRLVASGGRIAQETVWN
QGPDGGATGGGVSRIFPLPAWQEHANVPPSANPGASSGRGVPDLAGNADPQT
GYEVVIDGEATVTGGTSAVAPLFAALVARINQKLGKAVGYLNPTLYQLPADV
FHDITEGNNDIANRAQIYQAGPGWDPCTGLGSPIGVRLLQALLPSASQPQP
(SEQ ID NO: 59 (không được xử lý), SEQ ID NO: 129 (được xử lý))

Kuma071: S319A; H368F; D399Q; A449Q; I463T

MSDMEKPWKEGEEARAVLQGHARAQAPQAVDKGPVAGDERMAVTVVL
RRQRAGELAAHVERQAAIAPHAREHLKREAFAASHGASLDDFAELRRFA
DAHGLALDRANVAAGTAVLSGPDDAINRAFGVELRHFDHPDGSYRSYLGE
VTVPASIAPMIEAVLGLDTRPVARPHFRMQRRAEGGFEARSQA
AAPTAYTPLDVAQAYQFPEGLDGQGQCIAIIELGGGYDEASLAQYFASLGVPA
PQVVSVSVDGASNQPTGDPKGPDGEVTLDIEVAGALAPGAKFAVYFAPDTTA
GFLDAITTAIHDPTLKPSVVSISWAMPEDSWTSAAIAAMNRAFLDAAALGVTV
LAAAGDSGSTGGEQDGLYHVFFPAASPYVLACGGTRLVASGGRIAQETVWNQ
GPDGGATGGGVSRIFPLPAWQEHANVPPSANPGASSGRGVPDLAGNADPQTG
YEVVIDGEATVTGGTSAVAPLFAALVARINQKLGKAVGYLNPTLYQLPADVF
HDITEGNNDIANRAQIYQAGPGWDPCTGLGSPIGVRLLQALLPSASQPQP (SEQ
ID NO: 152(không được xử lý), SEQ ID NO: 153 (được xử lý))

Kuma 070 như được viện dẫn trong các ví dụ là polypeptit Kuma071 chứa đuôi histidin ở đầu tận cùng C sau: GSTENLYFQSGALEHHHHHH (SEQ ID NO: 139).

Kuma072: P171R; H172R; S319A; H368F; D399Q; A449Q; I463T
MSDMEKPWKEGEEARAVLQGHARAQAPQAVDKGPVAGDERMAVTVVL
RRQRAGELAAHVERQAAIAPHAREHLKREAFAASHGASLDDFAELRRFA
DAHGLALDRANVAAGTAVLSGPDDAINRAFGVELRHFDHPDGSYRSYLGE
VTVPASIAPMIEAVLGLDTRPVARRRFRMQRRAEGGFEARSQA
AAPTAYTPLDVAQAYQFPEGLDGQGQCIAIIELGGGYDEASLAQYFASLGVPA
PQVVSVSVDGASNQPTGDPKGPDGEVTLDIEVAGALAPGAKFAVYFAPDTTA
GFLDAITTAIHDPTLKPSVVSISWAMPEDSWTSAAIAAMNRAFLDAAALGVTV
LAAAGDSGSTGGEQDGLYHVFFPAASPYVLACGGTRLVASGGRIAQETVWNQ
GPDGGATGGGVSRIFPLPAWQEHANVPPSANPGASSGRGVPDLAGNADPQTG
YEVVIDGEATVTGGTSAVAPLFAALVARINQKLGKAVGYLNPTLYQLPADVF
HDITEGNNDIANRAQIYQAGPGWDPCTGLGSPIGVRLLQALLPSASQPQP (SEQ
ID NO: 60 (không được xử lý), SEQ ID NO: 130 (được xử lý))

Như được mô tả trong Bảng 4, các thay đổi được thực hiện với Kuma010/011 có hiệu quả đáng kể đối với hoạt tính xúc tác của các protein thiết kế. Bảng 4 liệt kê hiệu quả của các đột biến riêng biệt trong quá trình xúc tác sự thoái biến của các trình

tự peptit gliadin khác nhau. Các ví dụ cung cấp thêm số liệu về các thể đột biến riêng biệt cụ thể và thể đột biến kết hợp.

Bảng 5

Vị trí (chiều dài đầy đủ)	Vị trí (được cắt cụt)	A.A. của Kuma010	A.A. so với Kuma010/011	Tỷ lệ % cải thiện đối với PFPQPQLPY (SEQ ID NO: 67)	Tỷ lệ % cải thiện đối với PFPQPQQPF (SEQ ID NO: 68)
221	32	E	D,N,Q,H	105%	không xác định
262	73	K	E	109%	110%
268	79	V	A	107%	89%
268	79	V	S	104%	83%
268	79	V	T	127%	105%
269	80	E	L	113%	84%
269	80	E	T	263%	191%
270	81	L	A	203%	92%
270	81	L	T	307%	29%
270	81	L	V	474%	61%
319	130	S	A	154%	184%
354	165	S	A	152%	140%
354	165	S	E	124%	120%
354	165	S	Q	145%	141%
354	165	S	R	109%	82%
354	165	S	Y	46%	105%
358	169	G	N	120%	99%
358	169	G	S	331%	224%
358	169	G	Q	147%	149%
358	169	G	T	283%	128%
368	179	H	F	334%	104%
368	179	H	Q	199%	195%
399	210	D	Q	149%	208%
402	213	D	S	94%	108%
402	213	D	Q	164%	111%
406	217	T	S	84%	101%

424	235	N	K	285%	không xác định
449	260	A	E	149%	208%
449	260	A	N	119%	118%
461	272	T	R	120%	86%
463	274	I	A	51%	234%
463	274	I	L	124%	22%
463	274	I	M	123%	53%
463	274	I	Q	129%	69%
463	274	I	R	29%	110%
463	274	I	T	130%	239%
463	274	I	V	256%	141%

Sự đột biến cải thiện sản lượng

Sự đột biến cải thiện sản lượng có thể tạo ra sự cải thiện theo một trong ba loại: 1. thay đổi phương pháp tinh chế; 2. làm tăng sản lượng; và 3. làm giảm khả năng tự xử lý bằng enzym sẽ xảy ra trong quá trình tinh chế, nhờ đó làm đơn giản hóa quá trình phân tích. Việc bổ sung đuôi His là đuôi có thể được loại bỏ bằng hoạt tính phân giải protein của polypeptit được bộc lộ ở đây thuộc về loại thứ 1; thể đột biến R105H dường như cải thiện năng suất ~2 lần, làm cho sự đột biến này thuộc về loại thứ 2; và sự đột biến ở các vị trí 171-174 làm cho các đột biến này thuộc về loại thứ 3.

Kuma010 với Kuma010-đuôi His có thể phân giải

MSDMEKPWKEGEEARAVLQGHARAQAPQAVDKGPVAGDERMAVTVVL
RRQRAGELAAHVERQAAIAPHAREHLKREAFAASHGASLDDFAELRRFA
DAHGLALDRANVAAGTAVLSGPDDAINRAFGVELRHFDHPDGSYRSYLGE
VTVPASIAPMIEAVLGLDTRPVARPHFRMQRRAEGGFEARSQA
AAPTAYTPLDVAQAYQFPEGLDGQGQCIAIIELGGGYDEASLAQYFASLGVPA
PQVVSVSVDGASNQPTGDPKGPDGEVELDIEVAGALAPGAKFAVYFAPDTTA
GFLDAITTAIHDPTLKPSVVSISWSGPEDSWTSAAIAAMNRAFLDAAALGVTV
LAAAGDSGSTGGEQDGLYHVHFPAASPYVLACGGTRLVASGGRIAQETVWN
DGPDGGATGGGVSRIFPLPAWQEHANVPPSANPGASSGRGVPDLAGNADPAT
GYEVVIDGEATVIGGTSAVAPLFAALVARINQKLGKAVGYLNPTLYQLPADVF
HDITEGNNDIANRAQIYQAGPGWDPCTGLGSPIGVRLLQALLPSASQPQPGSSG

SSGSQPQLPYGSSGSSGSHHHHHH (SEQ ID NO: 43 (không được xử lý), SEQ ID NO: 113 (được xử lý))

Kuma011 – R105H

MSDMEKPWKEGEEARAVLQGHARAQAPQAVDKGPVAGDERMAVTVVL
RRQRAGELAAHVERQAAIAPHAREHLKREAFAASHGASLDDFAELRRFA
DAHGLALDRANVAAGTAVLSGPDDAINRAFGVELRHFDHPDGSYRSYLGE
VTVPASIAPMIEAVLGLDTRPVARPHFRMQRRAEGGFEARSQA
AAPTAYTPLDVAQAYQFPEGLDGQGQCIAIIELGGGYDEASLAQYFASLGVPA
PQVVSVSVDGASNQPTGDPEGPDGEVELDIEVAGALAPGAKFAVYFAPDTTA
GFLDAITTAIHDPTLKPSVVSISWSGPEDSWTSAAIAAMNRAFLDAAALGVTV
LAAAGDSGSTGGEQDGLYHVHFPAASPYVLACGGTRLVASGGRIAQETVWN
DGPDGGATGGGVSRIFPLPAWQEHANVPPSANPGASSGRGVPDLAGNADPAT
GYEVVIDGEATVIGGTSAVAPLFAALVARINQKLGKAVGYLNPTLYQLPADVF
HDITEGNNDIANRAQIYQAGPGWDPCTGLGSPIGVRLLQALLPSASQPQP (SEQ ID NO: 44 (không được xử lý), SEQ ID NO: 114 (được xử lý))

Kuma011 – P171A

MSDMEKPWKEGEEARAVLQGHARAQAPQAVDKGPVAGDERMAVTVVL
RRQRAGELAAHVERQAAIAPHAREHLKREAFAASHGASLDDFAELRRFA
DAHGLALDRANVAAGTAVLSGPDDAINRAFGVELRHFDHPDGSYRSYLGE
VTVPASIAPMIEAVLGLDTRPVARAHFRMQRRAEGGFEARSQA
AAPTAYTPLDVAQAYQFPEGLDGQGQCIAIIELGGGYDEASLAQYFASLGVPA
PQVVSVSVDGASNQPTGDPEGPDGEVELDIEVAGALAPGAKFAVYFAPDTTA
GFLDAITTAIHDPTLKPSVVSISWSGPEDSWTSAAIAAMNRAFLDAAALGVTV
LAAAGDSGSTGGEQDGLYHVHFPAASPYVLACGGTRLVASGGRIAQETVWN
DGPDGGATGGGVSRIFPLPAWQEHANVPPSANPGASSGRGVPDLAGNADPAT
GYEVVIDGEATVIGGTSAVAPLFAALVARINQKLGKAVGYLNPTLYQLPADVF
HDITEGNNDIANRAQIYQAGPGWDPCTGLGSPIGVRLLQALLPSASQPQP (SEQ ID NO: 45 (không được xử lý), SEQ ID NO: 115 (được xử lý))

Kuma011 – P171R

MSDMEKPWKEGEEARAVLQGHARAQAPQAVDKGPVAGDERMAVTVVL
RRQRAGELAAHVERQAAIAPHAREHLKREAFAASHGASLDDFAELRRFA
DAHGLALDRANVAAGTAVLSGPDDAINRAFGVELRHFDHPDGSYRSYLGE
VTVPASIAPMIEAVLGLDTRPVARRHFRMQRRAEGGFEARSQA
AAPTAYTPLDVAQAYQFPEGLDGQGQCIAIIELGGGYDEASLAQYFASLGVPA
PQVVSVSVDGASNQPTGDPEGPDGEVELDIEVAGALAPGAKFAVYFAPDTTA
GFLDAITTAIHDPTLKPSVVSISWSGPEDSWTSAAIAAMNRAFLDAAALGVTV
LAAAGDSGSTGGEQDGLYHVHFPAASPYVLACGGTRLVASGGRIAQETVWN
DGPDGGATGGGVSRIFPLPAWQEHANVPPSANPGASSGRGVPDLAGNADPAT
GYEVVIDGEATVIGGTSAVAPLFAALVARINQKLGKAVGYLNPTLYQLPADVF
HDITEGNNDIANRAQIYQAGPGWDPCTGLGSPIGVRLLQALLPSASQPQP (SEQ
ID NO: 46 (không được xử lý), SEQ ID NO: 116 (được xử lý))

Kuma011 – P171S

MSDMEKPWKEGEEARAVLQGHARAQAPQAVDKGPVAGDERMAVTVVL
RRQRAGELAAHVERQAAIAPHAREHLKREAFAASHGASLDDFAELRRFA
DAHGLALDRANVAAGTAVLSGPDDAINRAFGVELRHFDHPDGSYRSYLGE
VTVPASIAPMIEAVLGLDTRPVARSHFRMQRRAEGGFEARSQA
AAPTAYTPLDVAQAYQFPEGLDGQGQCIAIIELGGGYDEASLAQYFASLGVPA
PQVVSVSVDGASNQPTGDPEGPDGEVELDIEVAGALAPGAKFAVYFAPDTTA
GFLDAITTAIHDPTLKPSVVSISWSGPEDSWTSAAIAAMNRAFLDAAALGVTV
LAAAGDSGSTGGEQDGLYHVHFPAASPYVLACGGTRLVASGGRIAQETVWN
DGPDGGATGGGVSRIFPLPAWQEHANVPPSANPGASSGRGVPDLAGNADPAT
GYEVVIDGEATVIGGTSAVAPLFAALVARINQKLGKAVGYLNPTLYQLPADVF
HDITEGNNDIANRAQIYQAGPGWDPCTGLGSPIGVRLLQALLPSASQPQP (SEQ
ID NO: 47 (không được xử lý), SEQ ID NO: 117 (được xử lý))

Kuma011 – H172A

MSDMEKPWKEGEEARAVLQGHARAQAPQAVDKGPVAGDERMAVTVVL
RRQRAGELAAHVERQAAIAPHAREHLKREAFAASHGASLDDFAELRRFA
DAHGLALDRANVAAGTAVLSGPDDAINRAFGVELRHFDHPDGSYRSYLGE

VTVPASIAPMIEAVLGLDTRPVARPAFRMQRRAEGGFEARSQA
AAPTAYTPLDVAQAYQFPEGLDGQGQCIAIIELGGGYDEASLAQYFASLGVPA
PQVVSVSVDGASNQPTGDPEGPDGEVELDIEVAGALAPGAKFAVYFAPDTTA
GFLDAITTAIHDPTLKPSVVSISWSGPEDSWTSAAIAAMNRAFLDAAALGVTV
LAAAGDSGSTGGEQDGLYHVHFPAASPYVLACGGTRLVASGGRIAQETVWN
DGPDGGATGGGVSRIFPLPAWQEHANVPPSANPGASSGRGVPDLAGNADPAT
GYEVVIDGEATVIGGTSAVAPLFAALVARINQKLGKAVGYLNPTLYQLPADVF
HDITEGNNDIANRAQIYQAGPGWDPCTGLGSPIGVRLLQALLPSASQPQP (SEQ
ID NO: 48 (không được xử lý), SEQ ID NO: 118 (được xử lý))

Kuma011 – H172R
MSDMEKPWKEGEEARAVLQGHARAQAPQAVDKGPVAGDERMAVTVVL
RRQRAGELAAHVERQAAIAPHAREHLKREAFAASHGASLDDFAELRRFA
DAHGLALDRANVAAGTAVLSGPDDAINRAFGVELRHFDHPDGSYRSYLGE
VTVPASIAPMIEAVLGLDTRPVARPRFRMQRRAEGGFEARSQA
AAPTAYTPLDVAQAYQFPEGLDGQGQCIAIIELGGGYDEASLAQYFASLGVPA
PQVVSVSVDGASNQPTGDPEGPDGEVELDIEVAGALAPGAKFAVYFAPDTTA
GFLDAITTAIHDPTLKPSVVSISWSGPEDSWTSAAIAAMNRAFLDAAALGVTV
LAAAGDSGSTGGEQDGLYHVHFPAASPYVLACGGTRLVASGGRIAQETVWN
DGPDGGATGGGVSRIFPLPAWQEHANVPPSANPGASSGRGVPDLAGNADPAT
GYEVVIDGEATVIGGTSAVAPLFAALVARINQKLGKAVGYLNPTLYQLPADVF
HDITEGNNDIANRAQIYQAGPGWDPCTGLGSPIGVRLLQALLPSASQPQP (SEQ
ID NO: 49 (không được xử lý), SEQ ID NO: 119 (được xử lý))

Kuma011 – H172S
MSDMEKPWKEGEEARAVLQGHARAQAPQAVDKGPVAGDERMAVTVVL
RRQRAGELAAHVERQAAIAPHAREHLKREAFAASHGASLDDFAELRRFA
DAHGLALDRANVAAGTAVLSGPDDAINRAFGVELRHFDHPDGSYRSYLGE
VTVPASIAPMIEAVLGLDTRPVARPSFRMQRRAEGGFEARSQA
AAPTAYTPLDVAQAYQFPEGLDGQGQCIAIIELGGGYDEASLAQYFASLGVPA
PQVVSVSVDGASNQPTGDPEGPDGEVELDIEVAGALAPGAKFAVYFAPDTTA
GFLDAITTAIHDPTLKPSVVSISWSGPEDSWTSAAIAAMNRAFLDAAALGVTV

LAAAGDSGSTGGEQDGLYHVHFPAASPYVLACGGTRLVASGGRIAQETVWN
DGPDGGATGGGVSRIFPLPAWQEHANVPPSANPGASSGRGVPDLAGNADPAT
GYEVVIDGEATVIGGTSAVAPLFAALVARINQKLGKAVGYLNPTLYQLPADVF
HDITEGNNDIANRAQIYQAGPGWDPCTGLGSPIGVRLLQALLPSASQPQP (SEQ
ID NO: 50 (không được xử lý), SEQ ID NO: 120 (được xử lý))

Kuma011 – F173R

MSDMEKPWKEGEEARAVLQGHARAQAPQAVDKGPVAGDERMAVTVVL
RRQRAGELAAHVERQAAIAPHAREHLKREAFAASHGASLDDFAELRRFA
DAHGLALDRANVAAGTAVLSGPDDAINRAFGVELRHFDHPDGSYRSYLGE
VTVPASIAPMIEAVLGLDTRPVARPHRRMQRRAEGGFEARSQA
AAPTAYTPLDVAQAYQFPEGLDGQGQCIAIIELGGGYDEASLAQYFASLGVPA
PQVVSVSVDGASNQPTGDPEGPDGEVELDIEVAGALAPGAKFAVYFAPDTTA
GFLDAITTAIHDPTLKPSVVSISWSGPEDSWTSAAIAAMNRAFLDAAALGVTV
LAAAGDSGSTGGEQDGLYHVHFPAASPYVLACGGTRLVASGGRIAQETVWN
DGPDGGATGGGVSRIFPLPAWQEHANVPPSANPGASSGRGVPDLAGNADPAT
GYEVVIDGEATVIGGTSAVAPLFAALVARINQKLGKAVGYLNPTLYQLPADVF
HDITEGNNDIANRAQIYQAGPGWDPCTGLGSPIGVRLLQALLPSASQPQP (SEQ
ID NO: 51 (không được xử lý), SEQ ID NO: 121 (được xử lý))

Kuma011 – F173S

MSDMEKPWKEGEEARAVLQGHARAQAPQAVDKGPVAGDERMAVTVVL
RRQRAGELAAHVERQAAIAPHAREHLKREAFAASHGASLDDFAELRRFA
DAHGLALDRANVAAGTAVLSGPDDAINRAFGVELRHFDHPDGSYRSYLGE
VTVPASIAPMIEAVLGLDTRPVARPHSRMQRRAEGGFEARSQA
AAPTAYTPLDVAQAYQFPEGLDGQGQCIAIIELGGGYDEASLAQYFASLGVPA
PQVVSVSVDGASNQPTGDPEGPDGEVELDIEVAGALAPGAKFAVYFAPDTTA
GFLDAITTAIHDPTLKPSVVSISWSGPEDSWTSAAIAAMNRAFLDAAALGVTV
LAAAGDSGSTGGEQDGLYHVHFPAASPYVLACGGTRLVASGGRIAQETVWN
DGPDGGATGGGVSRIFPLPAWQEHANVPPSANPGASSGRGVPDLAGNADPAT
GYEVVIDGEATVIGGTSAVAPLFAALVARINQKLGKAVGYLNPTLYQLPADVF
HDITEGNNDIANRAQIYQAGPGWDPCTGLGSPIGVRLLQALLPSASQPQP (SEQ

ID NO: 52 (không được xử lý), SEQ ID NO: 122 (được xử lý))

Kuma011 – R174S

MSDMEKPWKEGEEARAVLQGHARAQAPQAVDKGPVAGDERMAVTVVL
RRQRAGELAAHVERQAAIAPHAREHLKREAFAASHGASLDDFAELRRFA
DAHGLALDRANVAAGTAVLSGPDDAINRAFGVELRHFDHPDGSYRSYLGE
VTVPASIAPMIEAVLGLDTRPVARPHFSMQRRAEGGFEARSQA
AAPTAYTPLDVAQAYQFPEGLDGQGQCIAIIELGGGYDEASLAQYFASLGVPA
PQVVSVSVDGASNQPTGDPEGPDGEVELDIEVAGALAPGAKFAVYFAPDTTA
GFLDAITTAIHDPTLKPSVVSISWSGPEDSWTSAAIAAMNRAFLDAAALGVTV
LAAAGDSGSTGGEQDGLYHVHFPAASPYVLACGGTRLVASGGRIAQETVWN
DGPDGGATGGGVSRIFPLPAWQEHANVPPSANPGASSGRGVPDLAGNADPAT
GYEVVIDGEATVIGGTSAVAPLFAALVARINQKLGKAVGYLNPTLYQLPADVF
HDITEGNNDIANRAQIYQAGPGWDPCTGLGSPIGVRLLQALLPSASQPQP (SEQ
ID NO: 53 (không được xử lý), SEQ ID NO: 123 (được xử lý))

Kuma012: P171R; H172R

MSDMEKPWKEGEEARAVLQGHARAQAPQAVDKGPVAGDERMAVTVVL
RRQRAGELAAHVERQAAIAPHAREHLKREAFAASHGASLDDFAELRRFA
DAHGLALDRANVAAGTAVLSGPDDAINRAFGVELRHFDHPDGSYRSYLGE
VTVPASIAPMIEAVLGLDTRPVARRRFRMQRRAEGGFEARSQA
AAPTAYTPLDVAQAYQFPEGLDGQGQCIAIIELGGGYDEASLAQYFASLGVPA
PQVVSVSVDGASNQPTGDPKGPDGEVELDIEVAGALAPGAKFAVYFAPDTTA
GFLDAITTAIHDPTLKPSVVSISWSGPEDSWTSAAIAAMNRAFLDAAALGVTV
LAAAGDSGSTGGEQDGLYHVHFPAASPYVLACGGTRLVASGGRIAQETVWN
DGPDGGATGGGVSRIFPLPAWQEHANVPPSANPGASSGRGVPDLAGNADPAT
GYEVVIDGEATVIGGTSAVAPLFAALVARINQKLGKAVGYLNPTLYQLPADVF
HDITEGNNDIANRAQIYQAGPGWDPCTGLGSPIGVRLLQALLPSASQPQP (SEQ
ID NO: 54 (không được xử lý), SEQ ID NO: 124 (được xử lý))

Khi được sử dụng trong toàn bộ bản mô tả này, thuật ngữ "polypeptit" được sử dụng với nghĩa rộng nhất của nó để chỉ trình tự của các axit amin của cấu trúc dưới phân tử, bất kể có nguồn gốc tự nhiên hoặc tổng hợp. Polypeptit theo sáng chế có thể

chứa L-axit amin, D-axit amin (kháng với proteaza đặc hiệu L-axit amin *in vivo*), hoặc hỗn hợp của D- axit amin và L-axit amin. Các polypeptit được mô tả ở đây có thể được tổng hợp bằng phương pháp hóa học hoặc được biểu hiện tái tổ hợp. Các polypeptit này có thể được liên kết với các hợp chất khác để làm cho thời gian bán hủy *in vivo* tăng lên, như bằng cách PEGyl hóa, HESyl hóa, PASyl hóa, hoặc glycosyl hóa. Liên kết này có thể liên kết cộng hóa trị hoặc liên kết không cộng hóa trị như người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết. Các polypeptit có thể được liên kết với các nhóm liên kết thích hợp khác bất kỳ, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, nhóm liên kết bất kỳ có thể được dùng để tinh chế hoặc phát hiện (như FLAG hoặc đuôi His).

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất axit nucleic phân lập mã hóa polypeptit theo khía cạnh hoặc phương án bất kỳ của sáng chế. Trình tự của axit nucleic phân lập này có thể chứa ARN hoặc ADN. Khi được sử dụng trong bản mô tả này, "các axit nucleic phân lập" là các axit đã được loại bỏ ra khỏi các trình tự axit nucleic xung quanh bình thường của chúng trong hệ gen hoặc trong trình tự ADN bổ trợ. Các trình tự axit nucleic phân lập này có thể chứa các trình tự bổ sung hữu ích để kích thích sự biểu hiện và/hoặc tinh chế của protein được mã hóa, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, các trình tự polyA, trình tự Kozak được cải biến, và các trình tự mã hóa đuôi epitop, các tín hiệu truyền đi, và tín hiệu tiết, tín hiệu khu trú nhân, và tín hiệu khu trú màng sinh chất. Dựa vào phần bộc lộ ở đây, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu cơ chế mà các trình tự axit nucleic sẽ mã hóa polypeptit theo sáng chế.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất vectơ biểu hiện axit nucleic chứa axit nucleic phân lập được theo phương án bất kỳ của sáng chế được liên kết khi hoạt động với trình tự kiểm soát thích hợp. "Vectơ biểu hiện tái tổ hợp" bao gồm các vectơ liên kết khi hoạt động vùng mã hóa axit nucleic hoặc gen với trình tự kiểm soát bất kỳ có khả năng biểu hiện có hiệu quả sản phẩm gen. "Các trình tự kiểm soát" liên kết khi hoạt động với các trình tự axit nucleic theo sáng chế là các trình tự axit nucleic có khả năng biểu hiện có hiệu quả các phân tử axit nucleic. Các trình tự kiểm soát này không cần là trình tự liền kề với trình tự axit nucleic, miễn là chúng có tác dụng định hướng sự biểu hiện của nó. Do đó, ví dụ, việc can thiệp vào các trình tự đã mô tả vẫn chưa chưa dịch mã có thể có mặt giữa trình tự của gen khởi đầu và các trình tự của axit nucleic và các trình tự của gen khởi đầu này có thể vẫn được cho là "liên kết khi hoạt động" với trình tự mã hóa. Các trình tự kiểm soát khác này bao gồm, nhưng không chỉ

giới hạn ở, các tín hiệu polyadenyl hóa, tín hiệu kết thúc, và các vị trí gắn kết ribosom. Các vectơ biểu hiện này có thể loại bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, vectơ plasmit và vectơ biểu hiện trên cơ sở virut. Trình tự kiểm soát được dùng để định hướng sự biểu hiện của trình tự axit nucleic được bộc lộ trong hệ động vật có vú có thể là trình tự cấu trúc (được định hướng bởi gen khởi đầu bất kỳ trong số nhiều loại gen khởi đầu, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, CMV, SV40, RSV, actin, EF) hoặc trình tự cảm ứng (được định hướng bởi gen khởi đầu bất kỳ trong số nhiều loại gen khởi đầu cảm ứng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, gen đáp ứng với tetraxyclin, ecdyson, steroit). Cấu trúc của các vectơ biểu hiện để sử dụng trong việc chuyển nhiễm các tế bào không nhân cũng đã được biết rõ trong lĩnh vực này, và do đó có thể được thực hiện bằng các kỹ thuật tiêu chuẩn. (Ví dụ, xem tài liệu: Sambrook, Fritsch, and Maniatis, Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989; *Gene Transfer and Expression Protocols*, pp. 109-128, ed. E.J. Murray, The Humana Press Inc., Clifton, N.J.), và the Ambion 1998 Catalog (Ambion, Austin, TX). Vectơ biểu hiện phải có thể sao chép trong các sinh vật chủ hoặc dưới dạng episom hoặc bằng cách hợp nhất vào ADN nhiễm sắc thể của vật chủ. Theo một phương án được ưu tiên, vectơ biểu hiện chứa plasmit. Tuy nhiên, sáng chế dự định bao gồm cả các vectơ biểu hiện khác có chức năng tương đương, như vectơ của virut.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất tế bào chủ tái tổ hợp chứa vectơ biểu hiện axit nucleic theo sáng chế. Các tế bào chủ có thể là tế bào không nhân hoặc tế bào có nhân điển hình. Các tế bào này có thể được chuyển nhiễm hoặc tải nạp tạm thời hoặc ổn định. Sự chuyển nhiễm và tải nạp của các vectơ biểu hiện này vào các tế bào không nhân và có nhân điển hình có thể được thực hiện bằng kỹ thuật bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, kỹ thuật biến nạp vi khuẩn tiêu chuẩn, đồng kết tủa canxi phosphat, đánh thủng bằng điện, hoặc chuyển nhiễm qua trung gian liposom, chuyển nhiễm qua trung gian DEAE dextran, chuyển nhiễm qua trung gian polycation, hoặc chuyển nhiễm qua trung gian virut. (Ví dụ, xem tài liệu: *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (Sambrook, et al., 1989, Cold Spring Harbor Laboratory Press; *Culture of Animal Cells: A Manual of Basic Technique, 2nd Ed.* (R.I. Freshney. 1987. Liss, Inc. New York, NY). Phương pháp tạo ra polypeptit theo sáng chế là phần bổ sung của sáng chế. Phương pháp này bao gồm các bước: (a)

nuôi cấy vật chủ theo khía cạnh này của sáng chế trong các điều kiện có lợi cho sự biểu hiện của polypeptit, và (b) tùy ý, thu hồi polypeptit đã biểu hiện. Polypeptit đã biểu hiện này có thể được thu hồi từ dịch chiết không chứa tế bào, viên vón tế bào, hoặc được thu hồi từ môi trường nuôi cấy. Các phương pháp tinh chế polypeptit biểu hiện tái tổ hợp là đã được biết rõ với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa polypeptit, axit nucleic, vectơ biểu hiện axit nucleic, và/hoặc tế bào chủ tái tổ hợp theo khía cạnh hoặc phương án bất kỳ của sáng chế, và chất mang dược dụng. Dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng, ví dụ, trong các phương pháp theo sáng chế được mô tả dưới đây. Ngoài các polypeptit, axit nucleic, v.v. theo sáng chế, dược phẩm này có thể chứa (a) chất bảo quản đông khô; (b) chất hoạt động bề mặt; (c) chất độn; (d) chất điều chỉnh độ đẳng trương; (e) chất ổn định; (f) chất bảo quản và/hoặc (g) chất đệm.

Theo một số phương án, chất đệm trong dược phẩm là chất đệm Tris, chất đệm histidin, chất đệm phosphat, chất đệm xitrat hoặc chất đệm axetat. Dược phẩm này cũng có thể chứa chất bảo quản đông khô, ví dụ, sucroza, sorbitol hoặc trehaloza. Theo một số phương án, dược phẩm chứa chất bảo quản, ví dụ, benzalkoni clorua, benzethoni, clohexidin, phenol, m-cresol, rượu benzylic, metylparaben, propylparaben, clobutanol, o-cresol, p-cresol, clocresol, phenylmercuric nitrat, thimerosal, axit benzoic, và các hỗn hợp khác nhau của chúng. Theo các phương án khác, dược phẩm chứa chất độn, như glyxin. Theo các phương án khác nữa, dược phẩm chứa chất hoạt động bề mặt ví dụ, polysorbat-20, polysorbat-40, polysorbat- 60, polysorbat-65, polysorbat-80, polysorbat-85, poloxame-188, sorbitan monolaurat, sorbitan monopalmitat, sorbitan monostearat, sorbitan monooleat, sorbitan trilaurat, sorbitan tristearat, sorbitan trioleast, hoặc hỗn hợp của chúng. Dược phẩm cũng có thể chứa chất điều chỉnh độ đẳng trương, ví dụ, hợp chất làm cho sản phẩm gần như đẳng trương hoặc đồng thẩm thấu với máu của người. Các chất điều chỉnh độ đẳng trương làm ví dụ bao gồm sucroza, sorbitol, glyxin, methionin, manitol, dextroza, inositol, natri clorua, arginin và arginin hydroclorua. Theo các phương án khác, dược phẩm còn chứa chất ổn định, ví dụ, phân tử àm khi được kết hợp với protein quan tâm sẽ ngăn ngừa hoặc làm giảm đáng kể tính không ổn định hóa học và/hoặc lý học của protein quan tâm này ở dạng đông khô hoặc dạng lỏng. Các chất ổn đinh làm ví dụ bao gồm sucroza, sorbitol, glyxin, inositol, natri clorua, methionin, arginin, và arginin

hydroclorua.

Các polypeptit, axit nucleic, v.v. theo sáng chế có thể là thành phần có hoạt tính duy nhất trong dược phẩm, hoặc dược phẩm này có thể chứa thêm một hoặc nhiều thành phần có hoạt tính khác thích hợp cho mục đích dự định.

Các dược phẩm được mô tả ở đây thường chứa hỗn hợp của hợp chất được mô tả ở đây và chất mang, chất pha loãng, hoặc tá dược dược dụng. Các dược phẩm này gần như không chứa các thành phần không dược dụng, nghĩa là chứa lượng của các thành phần không dược dụng thấp hơn lượng cho phép theo quy định của cơ quan chức năng Mỹ ở thời điểm nộp đơn của đơn sáng chế này. Theo một số phương án của khía cạnh này, nếu hợp chất được hòa tan hoặc tạo hỗn dịch trong nước, dược phẩm này còn tùy ý chứa chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược dược dụng bổ sung. Theo các phương án khác, các dược phẩm được mô tả ở đây là dược phẩm dạng rắn (ví dụ, viên nén, viên nang, v.v.).

Các dược phẩm được mô tả ở đây cũng có thể được bào chế dưới dạng thực phẩm chức năng như được mô tả bởi các cơ quan chức năng Mỹ.

Các dược phẩm này có thể được bào chế theo cách đã biết rõ trong lĩnh vực dược phẩm, và có thể được sử dụng qua đường thích hợp bất kỳ. Theo một phương án được ưu tiên, các dược phẩm và sản phẩm được thiết kế để sử dụng qua đường miệng. Các chất mang, chất nền dạng nước, bột hoặc dầu, chất làm đặc dược dụng thông thường và chất tương tự có thể là cần thiết hoặc mong muốn.

Dược phẩm có thể ở dạng thích hợp bất kỳ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, viên nén, viên tròn, bột, viên thuốc hình thoi, túi nhỏ, viên nhện, cồn ngọt, hỗn dịch, nhũ tương, dung dịch, sirô, khí dung (dưới dạng chất rắn hoặc trong môi trường lỏng), pomat chứa, ví dụ, tối đa là 10% trọng lượng của hợp chất có hoạt tính, viên nang gelatin cứng và mềm, dung dịch tiêm vô khuẩn, và bột được bao gói vô khuẩn.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh Celiac hoặc bệnh mẫn cảm với gluten không phải celiac (NCGS), bao gồm bước cho đối tượng mắc bệnh Celiac hoặc NCGS sử dụng lượng hữu hiệu một hoặc nhiều polypeptit được chọn từ nhóm bao gồm các polypeptit theo sáng chế để điều trị bệnh Celiac hoặc NCGS, hoặc sử dụng một hoặc nhiều polypeptit này để chế biến thực phẩm cho đối tượng mắc bệnh Celiac hoặc NCGS sử dụng.

Các tác giả sáng chế đã phát hiện được rằng polypeptit theo sáng chế có khả

năng làm thoái biến các thành phần giàu prolin (P) và glutamin (Q) của gluten được gọi là 'gliadin' được cho là gây ra phần lớn đáp ứng miễn dịch ở đa số bệnh nhân mắc bệnh Celiac. Các polypeptit theo sáng chế có hoạt tính làm thoái biến các peptit có motif PQLP (SEQ ID NO: 65) hoặc PQQP (SEQ ID NO: 66) (như PFPQPQLPY (SEQ ID NO: 67) và/hoặc PFPQPQQPF (SEQ ID NO: 68)), là các cơ chất làm đại diện của gliadin) ở độ pH = 4 cao hơn so với Kuma010/011 và các polypeptit khác đã được bộc lộ là hữu ích để điều trị bệnh Celiac (WO2015/023728). Do đó, polypeptit theo sáng chế góp phần đáng kể vào liệu pháp cải biến để điều trị bệnh Celiac.

Bệnh Celiac (còn được gọi là bệnh spru Celiac hoặc bệnh không dung nạp gluten) là bệnh khá phổ biến hiện nay trong đó các protein khẩu phần được tìm thấy trong các sản phẩm lúa mì, lúa đại mạch, và lúa mạch đen được gọi là 'gluten' gây ra đáp ứng miễn dịch ở ruột non của các đối tượng có xu hướng mắc bệnh theo di truyền. Hiện tượng viêm xuất hiện có thể dẫn đến sự tổn thương của các lông nhung của ruột non, cản trở sự hấp thu các chất dinh dưỡng. Các triệu chứng có thể xuất hiện sớm trong thời thơ ấu hoặc giai đoạn muộn hơn, và bao gồm rất nhiều triệu chứng ở mức độ nặng từ tiêu chảy, mệt mỏi, giảm cân, đau bụng, đầy bụng, đầy hơi, khó tiêu, táo bón, chướng bụng, buồn nôn/nôn, thiếu máu, dễ bầm tím, trầm cảm, chứng lo âu, chứng chậm phát triển ở trẻ em, chứng rụng tóc, bệnh viêm da, mất chu kỳ kinh nguyệt, loét miệng, co cứng cơ, đau khớp, chảy máu cam, cơn động kinh, ngứa ran hoặc tê tay hoặc tê chân, chứng dậy thì muộn, các khiếm khuyết ở men răng, và các triệu chứng về thần kinh như chứng mất điều hòa cơ hoặc chứng dị cảm. Hiện nay, vẫn chưa có liệu pháp hữu hiệu để điều trị bệnh này suốt đời ngoại trừ việc loại bỏ hoàn toàn gluten ra khỏi chế độ ăn. Mặc dù bệnh Celiac vẫn chưa được chẩn đoán rộng rãi, ước tính tỷ lệ mắc bệnh này ở Mỹ và châu Âu là từ 0,5 đến 1,0% dân số. Ngoài bệnh Celiac, tỷ lệ đáng kể dân số được cho là mắc bệnh mẫn cảm với gluten không phải celiac (NCGS), là bệnh do ăn thức ăn chứa gluten gây ra nhưng có cơ chế khác biệt với bệnh Celiac, mặc dù thường không thể phân biệt các triệu chứng của bệnh này với bệnh Celiac.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "điều trị bệnh Celiac hoặc NCGS" có nghĩa là việc thực hiện một hoặc nhiều việc sau: (a) làm giảm mức độ nặng của bệnh Celiac hoặc NCGS; (b) hạn chế hoặc ngăn ngừa sự phát triển các triệu chứng đặc trưng của bệnh Celiac hoặc NCGS; (c) ức chế tình trạng xấu đi của các triệu chứng đặc trưng của bệnh Celiac hoặc NCGS; (d) hạn chế hoặc ngăn ngừa sự tái phát của

bệnh Celiac hoặc NCGS ở các bệnh nhân mà trước đó đã có rối loạn; (e) hạn chế hoặc ngăn ngừa sự tái phát của các triệu chứng ở bệnh nhân mà trước đó có các triệu chứng của bệnh Celiac hoặc NCGS; và (f) hạn chế sự phát triển của bệnh Celiac hoặc NCGS ở các đối tượng có nguy cơ phát triển bệnh Celiac hoặc NCGS, hoặc vẫn chưa có các hiệu quả lâm sàng đối với bệnh Celiac hoặc NCGS.

Đối tượng cần được điều trị theo phương pháp của sáng chế có thể là đối tượng bất kỳ mắc bệnh Celiac hoặc NCGS, kể cả người. Đối tượng này có thể đối tượng đã có các triệu chứng bệnh hoặc đối tượng không có triệu chứng bệnh.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "lượng hữu hiệu" để chỉ lượng polypeptit có hiệu quả để điều trị bệnh Celiac. Các polypeptit thường được bào chế dưới dạng dược phẩm, như các polypeptit đã được bộc lộ trên đây, và có thể được sử dụng qua đường thích hợp bất kỳ, bao gồm qua đường miệng, ngoài đường tiêu hóa, bằng cách phun khí dung, hoặc qua đường khu trú của sản phẩm dạng đơn vị liều chứa các chất mang, chất phụ trợ và chất dẫn thuốc dược dụng thông thường. Theo một phương án được ưu tiên, dược phẩm và sản phẩm này được sử dụng qua đường miệng, như ở dạng viên nén, viên tròn, viên thuốc hình thoi, cồn ngọt, hỗn dịch, nhũ tương, dung dịch, hoặc sirô.

Chế độ liều có thể được điều chỉnh để tạo ra đáp ứng mong muốn tối ưu (ví dụ, đáp ứng điều trị hoặc phòng bệnh). Khoảng liều dùng thích hợp có thể nằm trong khoảng, ví dụ, từ 0,1 ug/kg đến 100 mg/kg thể trọng; theo phương án khác, liều dùng có thể nằm trong khoảng từ 0,5 ug/kg đến 50 mg/kg; từ 1 ug/kg đến 25 mg/kg, hoặc 5 ug/kg đến 10 mg/kg thể trọng. Các polypeptit có thể được cung cấp ở dạng viên lớn duy nhất, hoặc có thể được sử dụng nhiều hơn một lần (ví dụ, 2, 3, 4, 5 lần hoặc nhiều hơn) như được xác định bởi bác sĩ điều trị.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Gliadin là thành phần chứa prolin (P) và glutamin (Q) với hàm lượng cao, làm cho nó cản trở sự thoái biến bởi các enzym tiêu hóa của người. Các phân eptit giàu PQ thu được từ sự phân giải một phần gliadin được loại nhóm amit trong khoang ruột, nhờ đó cho phép gắn kết với HLA-DQ2 hoặc DQ8, và sự kích thích đáp ứng viêm Th1 ở người bằng CD^3. Gliadin endopeptidaza KUMAMAX^{TM} (sau đây được gọi là

Kuma011, hoặc Kuma 010 nếu liên quan đến Kuma011 chứa đuôi histidin ở đầu tận cùng C: GSTENLYFQSGALEHHHHHH (SEQ ID NO: 139)), có tính ổn định và chức năng trong môi trường dạ dày, đã được thiết kế để làm thoái biến các peptit chứa motif của dipeptit PQ[4]. Dựa vào cấu trúc tinh thể của Kuma010 (PDB ID 4NE7), tác giả sáng chế thiết kế lại vị trí có hoạt tính của Kuma010 chọn lọc đột biến để làm gia tăng hoạt tính đối với peptit gliadin gây miễn dịch. Sau đó, các thể đột biến thiết kế được được sàng lọc về hoạt tính gia tăng đối với các peptit gliadin 33mer (LQLQPFPQPQLPYPQPQLPYPQPQLPYPQPQPF (SEQ ID NO: 69)) và 26mer (FLQPQQPFPQQPQQPYPQQPQQPFPQ (SEQ ID NO: 70)) gây miễn dịch ở mức cao[6,7]. Các peptit này chứa motif của tripeptit PQL hoặc PQQ, đại diện cho tất cả các epitop gliadin của tế bào T được chứng minh là có độc tính đối với đại đa số bệnh nhân mắc bệnh Celiac[8]. Theo cách này, biến thể Kuma030 được thiết kế. Kuma030 có hoạt tính đối với peptit chứa PQQ cao hơn 44 lần, và có hoạt tính đối với peptit chứa PQL cao hơn 11 lần, so với Kuma010.

Dựa vào việc lập mô hình phân tử, mặt phân cách gắn kết peptit S1' giả định của Kuma010 gồm toàn bộ các gốc kỵ nước, và do đó cần ưu tiên các gốc kỵ nước như leuxin, và không ưu tiên các gốc phân cực như glutamin, ở vị trí P1'. Túi gắn kết S1' của Kuma030 đưa isoleuxin vào sự đột biến threonin (I463T), được cho là tạo ra liên kết hydro với glutamin P1', để cho phép enzym này thích ứng với cả leuxin và glutamin ở vị trí phụ S1' và nhờ đó hướng đích cả tripeptit PQL và PQQ. Kuma030 cũng kết hợp sáu đột biến bổ sung (K262E, E269T, S354Q, G358S, D399Q, A449Q) để tạo ra hiệu quả xúc tăng lên đối với peptit 26mer và 33mer. G358S được cho là làm ổn định vòng chứa histidin thiết kế được đưa vào Kuma010, được cho là tạo ra liên kết hydro với gốc glutamin P1. Các đột biến còn lại được cho là làm ổn định cấu trúc protein theo mô hình được lập.

Trong khi hàng chục epitop giàu PQ đã được liên kết với CD, vài peptit có nguồn gốc từ gliadin (lúa mì), hordein (lúa đại mạch), và secalin (lúa mạch đen) đã được chứng minh là chiếm đại đa số đáp ứng miễn dịch trong CD và do đó được phân loại là trội miễn dịch[8]. Ở lúa mì, các peptit này bao gồm peptit W02-E07 (LQPFPQPQLPYPQPQ (SEQ ID NO: 133)), W03-E07 (QPFPQPQQPFPWQP (SEQ ID NO: 134)), và peptit 33mer, chứa trình tự W02-E07[6,9]. Các peptit này chứa vài epitop đã được chứng minh là có tính sinh miễn dịch ở mức cao[9-11]. Để đánh giá khả

năng phân hủy các epitop này của Kuma030 trong toàn bộ gluten, gluten toàn phần đã tinh chế được ủ với Kuma030 trong điều kiện dạ dày mô phỏng (độ pH = 4,0 ở nhiệt độ 37°C với 0,6mg ml^{-1} pepsin)[12]. Phân đoạn gluten còn lại sau khi thoái biến được định lượng bằng cách sử dụng thử nghiệm ELISA dựa trên các kháng thể R5 hoặc G12 nhận biết các motif axit amin QQPFP (SEQ ID NO: 135) và QPQLPY (SEQ ID NO: 136), tương ứng, phân đoạn này bao gồm toàn bộ các epitop trội miễn dịch trong các peptit trên đây[13,14]. Để so sánh hoạt tính của Kuma030 với hoạt tính của glutenaza đã công bố, các tác giả sáng chế cũng đánh giá các enzym glutenaza EPB2 và SCPEP, là các chất hàng đầu hiện nay với tỷ lệ 1:1 dưới dạng hỗn hợp enzym điều trị đối với CD[15]. Các enzym EPB2 và SCPEP được tạo ra theo cách này được chứng minh là có hoạt tính tương đương với hoạt tính của các giá trị đã công bố[16,17]. Khi ủ với gluten, đã quan sát được mức độ giảm phụ thuộc liều dùng đối với gánh nặng QQPFP (SEQ ID NO: 135) hoặc QPQLPY (SEQ ID NO: 136) bằng cách sử dụng Kuma030, Kuma010, hoặc hỗn hợp của EPB2 và SCPEP với tỷ lệ 1:1 (Fig.1A). Với tỷ lệ theo trọng lượng của enzym:gluten bằng 1:25, EPB2 và SCPEP làm thoái biến 84,8% gluten có mặt, điều này phù hợp với các báo cáo đã công bố trước đây của hỗn hợp enzym này[18,19]. Kuma030 có hiệu quả cao trong việc loại bỏ các epitop peptit này trong toàn bộ gluten, với tỷ lệ theo trọng lượng của enzym:gluten bằng 1:400 là đủ để làm giảm lượng gluten gây miễn dịch có mặt ở mức trên 99,5% trong 60 phút, khi được định lượng bằng cả hai phương pháp sử dụng (Fig.1A). Sự giảm gánh nặng gluten gây miễn dịch phụ thuộc Kuma030 nhanh, với tỷ lệ thoái biến đạt được trong 5 phút là >98% với tỷ lệ theo trọng lượng bằng 1:25 (Fig.1B). Phổ khối lượng của sản phẩm phân giải bằng Kuma030 cho thấy rằng Kuma030 phân giải mỗi peptit sau khi motif của dipeptit PQ trong các epitop trội miễn dịch từ lúa mì (33mer, W02-E07, và W03-E07), và cả các epitop trội miễn dịch từ lúa đại mạch B08-E2E7 (PQQPIPQQPQPYPQQ (SEQ ID NO: 61)) và lúa mạch đen R11-E2E7 (QPFPQQPEQIIPQQP)[9] (SEQ ID NO: 62) (Fig.1C). Trong khi các peptit nguyên vẹn này có tính kích thích miễn dịch ở mức cao, các sản phẩm thoái biến peptit không được cho là kích thích hệ miễn dịch, do tác dụng của Kuma030 làm loại bỏ epitop 9mer trong nhân được cho là gây đáp ứng miễn dịch[20]. Khả năng phân giải các peptit chứa motif của tripeptit PQL hoặc PQQ của Kuma030, và làm giảm gánh nặng gliadin được xác định bằng cả hai kháng thể G12 và R5, là phù hợp với giả thuyết rằng Kuma030 có thể gắn kết và phân giải các peptit

bằng leuxin hoặc glutamin trong túi gắn kết S1'.

Khả năng làm thoái biến hữu hiệu các epitop gliadin gây miễn dịch của Kuma030 gợi ý rằng việc ủ gliadin với Kuma030 có thể làm giảm khả năng kích thích đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào T. Các thử nghiệm tế bào T sử dụng tế bào thu được từ các mẫu sinh thiết ruột của các bệnh nhân mắc bệnh Celiac là tiêu chuẩn vàng cho đánh giá này. Để đánh giá trực tiếp, giả thuyết rằng việc ủ với Kuma030 sẽ làm giảm hoặc loại bỏ khả năng kích thích miễn dịch của gliadin, các tác giả sáng chế đã tiến hành thử nghiệm tế bào T trong đó các tế bào được cho tiếp xúc với gliadin được xử lý bằng Kuma030 và phản ứng của tế bào T tạo thành được đánh giá. Dòng tế bào T $CD4^+$ của ruột có khả năng phản ứng cao với gliadin sử dụng trong nghiên cứu này được tạo ra từ trước từ màng nhầy ruột và đã được chứng minh là phản ứng với nhiều epitop của các họ gliadin khác nhau[21]. Kuma030 và pepsin được ủ với gliadin lúa mì đã tinh chế trong môi trường dạ dày mô phỏng trong phòng thí nghiệm trong 60 phút. Để bắt chước sự di chuyển vào khoang ruột, độ pH của mẫu được tăng lên sau đó, và các mẫu được xử lý bằng chymotrypsin và được loại amit bằng TG2 để thể hiện epitop gây miễn dịch. Các mẫu gliadin tạo thành được cho tiếp xúc với dòng tế bào T, và mức độ kích thích được đánh giá bằng cách xác định mức độ sản sinh IFN-γ (Fig. 2A-2E) và sự tăng sinh tế bào T (Fig.3A-3D). Sự tiếp xúc của dòng tế bào T với gliadin được xử lý bằng pepsin có tác dụng kích thích sự sản sinh IFN-γ, và việc xử lý đồng thời gliadin bằng pepsin và Kuma030 làm giảm đáp ứng này, loại bỏ nó với nồng độ cao hơn. Quan sát thấy sự giảm mức độ sản sinh IFN-γ không phải là do tính độc của Kuma030. Điều quan trọng là Kuma030 loại bỏ được đáp ứng của tế bào T với gliadin trong tất cả các dòng tế bào T được thử nghiệm, bất kể tính đặc hiệu epitop của tế bào T, điều này cho thấy rằng Kuma030 có hiệu quả đối với tất cả các epitop được nhận biết bởi dòng tế bào T được sử dụng trong thử nghiệm này. Do các epitop này liên quan đến ba họ gliadin chính là: α-, β-, và γ-gliadin, điều này gợi ý rằng Kuma030 có khả năng làm thoái biến epitop gây miễn dịch trong toàn bộ các vùng liên quan của gliadin.

Các thử nghiệm trên đây chứng minh khả năng của của Kuma030 làm thoái biến các epitop gliadin gây miễn dịch trong trường hợp gluten toàn phần đã tinh chế hoặc gliadin. Tuy nhiên, để đánh giá khả năng áp dụng thực tế, điều quan trọng là cần đánh giá hiệu quả của Kuma030 trong các nền của thực phẩm và đồ uống liên quan về

mặt sinh lý. Để đánh giá hoạt tính của Kuma030 theo mô hình tiêu hóa ở dạ dày, các tác giả sáng chế đã thử nghiệm khả năng của Kuma030 trong việc làm thoái biến gluten trong hỗn dịch bánh mì được axit hóa và trong bia làm từ lúa mì. Bánh mì làm từ lúa mì nguyên hạt được nghiền nát trong nước bọt nhân tạo để mô phỏng hiện tượng nhai với độ sệt của bánh mì tương đương với độ sệt trong dạ dày sau khi tiêu hóa một lát bánh mì. Sau đó, hỗn hợp này được axit hóa bằng cách cho thêm HCl và pepsin, và glutenaza với nồng độ khác nhau được thêm vào. Tiếp đó, lượng gluten còn lại được định lượng sau khi tiêu hóa 30 phút, đây là thời gian trễ trung bình của thực phẩm trong dạ dày sau khi bắt đầu giải phóng tổng lượng thức ăn vào tá tràng qua lỗ môn vị[22]. Với nồng độ glutenaza cao nhất được thử nghiệm (1000 $\mu g\ ml^{-1}$), việc xử lý bằng EPB2 và SCPEP làm thoái biến 84,4% gluten (Fig.4A). Kết quả này là tương đương với kết quả đã công bố từ thử nghiệm pha I cho thấy rằng EPB2 và SCPEP loại bỏ 70-79% gluten trong bữa ăn thử nghiệm với tỷ lệ enzym:gluten bằng 1:10 trong dạ dày của người sau khi ủ trong 30 phút[23]. Với nồng độ bằng 62,5 $\mu g\ ml^{-1}$ (tỷ lệ theo trọng lượng bằng 1:160), Kuma030 làm giảm nồng độ gluten trong bánh mì đến mức thấp hơn 20 ppm (ngưỡng để đánh dấu là "không chứa gluten" của Cơ quan quản lý thực phẩm và dược phẩm Mỹ (Food and Drug Administration – FDA). Cuối cùng, khả năng làm thoái biến gluten của Kuma030 được thử nghiệm trực tiếp trong bia làm từ lúa mì, do bia làm từ lúa mì có nồng độ gluten tương đối cao[24]. Bia được ủ với Kuma030 ở nhiệt độ 37°C hoặc 4°C với hai nồng độ enzym. Các mẫu được lấy ở các thời điểm khác nhau và nồng độ gluten còn lại được định lượng. Các tác giả sáng chế đã phát hiện được rằng việc ủ bia có nồng độ gluten ~764 ppm, với Kuma030 làm giảm nồng độ gluten đến mức thấp hơn 20 ppm chỉ trong 5 phút (Fig.4B). Hiệu quả nhanh chóng này là đặc biệt quan trọng do các chất lỏng đi qua dạ dày nhanh hơn đáng kể so với chất rắn[25]. Bất ngờ là Kuma030 làm giảm đáng kể gánh nặng gluten của bia làm từ lúa mì thậm chí ở nhiệt độ 4°C, khi ủ với Kuma030 với nồng độ 700 $\mu g\ mL^{-1}$ làm giảm nồng độ gluten đến mức thấp hơn 20 ppm trong thời gian 5 hút.

Ở thời điểm này, liệu pháp duy nhất đối với bệnh Celiac là chế độ ăn hoàn toàn không chứa gluten suốt đời. Liệu pháp sử dụng enzym qua đường miệng được cho là lựa chọn điều trị hấp dẫn đối với bệnh CD do việc nhận biết epitop gliadin gây miễn dịch giàu PQ sẽ kích thích đáp ứng miễn dịch[3]. Đặc tính hữu ích của liệu pháp sử dụng enzym qua đường miệng bất kỳ đối với bệnh CD là khả năng làm thoái biến peptit gây

miễn dịch trong môi trường dạ dày, do đáp ứng miễn dịch gây viêm với gliadin xuất hiện ngay khi đi vào ruột[26]. Nghiên cứu thử nghiệm gluten ở các bệnh nhân CD cho thấy rằng gánh nặng gluten ăn vào phải được duy trì ở mức 10mg hoặc ít hơn để ngăn ngừa sự tổn thương ruột[27,28]. Thật vậy, hiện nay, cơ quan FDA quy định thực phẩm bất kỳ được ghi nhãn là "không chứa gluten" phải có hàm lượng gluten nhỏ hơn 20 ppm, do việc tuân thủ chặt chẽ tiêu chuẩn này được cho là dẫn đến lượng sử dụng hàng ngày bằng 10mg hoặc nhỏ hơn. Do đó, việc sử dụng ngẫu nhiên 1g gluten (tương ứng với lượng gluten có trong bánh mì nướng dùng với xúp) phải được giảm đi 99% hoặc cao hơn trong khoang dạ dày để ngăn ngừa sự tổn thương ruột và các triệu chứng sẽ xuất hiện do việc tiếp xúc với gluten. Do đó, rõ ràng là cần có enzym glutenaza để có thể phân hủy nhanh chóng epitop gliadin gây miễn dịch trong môi trường dạ dày. Trong mô hình huyền phù đặc bánh mì tương ứng với việc ăn vào 4g gluten, Kuma030 được phát hiện là làm thoái biến >99,8% gánh nặng gliadin trong 30 phút với tỷ lệ theo trọng lượng bằng 1:160. Ngoài ra, Kuma030 phân hủy hữu hiệu các peptit có motif dipeptit PQ, thường được phát hiện trong khắp các vùng gây miễn dịch của gluten. Thật vậy, Kuma030 có khả năng làm thoái biến toàn bộ các peptit trội miễn dịch được thử nghiệm, và gliadin được xử lý bằng Kuma030 không kích thích sự sản sinh IFN-γ bởi tất cả các dòng tế bào T được thử nghiệm, điều này có ý nghĩa do các bệnh nhân CD có vô số đáp ứng với các epitop gây miễn dịch khác nhau.

Tài liệu tham khảo cho ví dụ 1

1. Rubio-Tapia, A., Ludvigsson, J.F., Brantner, T.L., Murray, J.A. & Everhart, J.E. The prevalence of celiac disease in the United States. Am J Gastroenterol 107, 1538-1544; quiz 1537, 1545 (2012).

2. Catassi, C., Gatti, S. & Lionetti, E. World perspective and celiac disease epidemiology. Dig Dis 33, 141-146 (2015).

3. Sollid, L.M. Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. Nat Rev Immunol 2, 647-655 (2002).

4. Gordon, S.R., et al. COMPUTATIONAL DESIGN OF AN alpha-GLIADIN PEPTIDASE. J Am Chem Soc (2012).

5. Richter, F., Leaver-Fay, A., Khare, S.D., Bjelic, S. & Baker, D. De novo enzyme design using Rosetta3. PLoS One 6, e19230 (2011).

6. Shan, L., et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. Science 297, 2275-2279 (2002).

7. Shan, L. Identification and analysis of multivalent proteolytically resistant peptides from gluten: implications for celiac sprue. Journal of Proteome Research (2005).

8. Sollid, L.M., Qiao, S.W., Anderson, R.P., Gianfrani, C. & Koning, F. Nomenclature and listing of celiac disease relevant gluten T-cell epitopes restricted by HLA-DQ molecules. Immunogenetics 64, 455-460 (2012).

9. Tye-Din, J.A., et al. Comprehensive, quantitative mapping of T cell epitopes in gluten in celiac disease. Sci Transl Med 2, 41ra51 (2010).

10. Arentz-Hansen, H., et al. The intestinal T cell response to alpha-gliadin in adult celiac disease is focused on a single deamidated glutamine targeted by tissue transglutaminase. J Exp Med 191, 603-612 (2000).

11. Arentz-Hansen, H., et al. Celiac lesion T cells recognize epitopes that cluster in regions of gliadins rich in proline residues. Gastroenterology 123, 803-809 (2002).

12. Chang, J.H., et al. A novel placement method of the Bravo wireless pH monitoring capsule for measuring intragastric pH. Dig Dis Sci 54, 578-585 (2009).

13. Lupo, A., Roebuck, C., Walsh, A., Mozola, M. & Abouzied, M. Validation study of the Veratox R5 rapid ELISA for detection of gliadin. J AOAC Int 96, 121-132 (2013).

14. Moron, B., et al. Sensitive detection of cereal fractions that are toxic to celiac disease patients by using monoclonal antibodies to a main immunogenic wheat peptide. Am J Clin Nutr 87, 405-414 (2008).

15. Lahdeaho, M.L., et al. The Glutenase ALV003 Attenuates Gluten-Induced Mucosal Injury in Patients with Celiac Disease. Gastroenterology (2014).

16. Bethune, M.T., Strop, P., Tang, Y., Sollid, L.M. & Khosla, C. Heterologous expression, purification, refolding, and structural-functional characterization of EP-B2, a self-activating barley cysteine endoprotease. Chem Biol 13, 637-647 (2006).

17. Ehren, J., Govindarajan, S., Moron, B., Minshull, J. & Khosla, C. Protein engineering of improved prolyl endopeptidases for celiac sprue therapy. Protein Eng Des Sel 21, 699-707 (2008).

18. Siegel, M., et al. Rational design of combination enzyme therapy for celiac sprue. Chem Biol 13, 649-658 (2006).

19. Gass, J., Bethune, M.T., Siegel, M., Spencer, A. & Khosla, C. Combination enzyme therapy for gastric digestion of dietary gluten in patients with celiac sprue. Gastroenterology 133, 472-480 (2007).

20. Petersen, J., et al. T-cell receptor recognition of HLA-DQ2-gliadin complexes associated with celiac disease. Nat Struct Mol Biol 21, 480-488 (2014).

21. Camarca, A., et al. Intestinal T cell responses to gluten peptides are largely heterogeneous: implications for a peptide-based therapy in celiac disease. J Immunol 182, 4158-4166 (2009).

22. Pera, P., et al. Influence of mastication on gastric emptying. J Dent Res 81, 179-181 (2002).

23. Siegel, M., et al. Safety, tolerability, and activity of ALV003: results from two phase 1 single, escalating-dose clinical trials. Dig Dis Sci 57, 440-450 (2012).

24. Picariello, G., et al. Proteomics, peptidomics, and immunogenic potential of wheat beer (weissbier). J Agric Food Chem 63, 3579-3586 (2015).

25. Houghton, L.A., et al. Relationship of the motor activity of the antrum, pylorus, and duodenum to gastric emptying of a solid-liquid mixed meal. Gastroenterology 94, 1285-1291 (1988).

26. Castillo, N.E., Theethira, T.G. & Leffler, D.A. The present and the future in the diagnosis and management of celiac disease. Gastroenterol Rep (Oxf) 3, 3-11 (2015).

27. Catassi, C., et al. A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease. Am J Clin Nutr 85, 160-166 (2007).

28. Akobeng, A.K. & Thomas, A.G. Systematic review: tolerable amount of gluten for people with coeliac disease. Aliment Pharmacol Ther 27, 1044-1052 (2008).

Ví dụ 2

Các enzym thiết kế theo tính toán được tạo ra và thử nghiệm về khả năng của chúng trong việc làm thoái biến peptit gliadin gây miễn dịch. Các đột biến đã được chứng minh là cải thiện khả năng hướng đích của các enzym đối với các peptit liên

quan được kết hợp và thử nghiệm sau đó theo quy trình lặp lại để làm tăng thêm hoạt tính. Gần đây hơn, mô hình được mở rộng với túi gắn kết S1' để ưu tiên L axit amin hoặc Q axit amin. Nỗ lực thiết kết này làm tăng đáng kể hoạt tính đối với các peptit chứa tripeptit PQL hoặc PQQ, nằm trong epitop nhân của gần như toàn bộ các peptit gliadin gây miễn dịch.

Một vài biến thể Kuma010 được sử dụng. Sự khác biệt đột biến đặc hiệu và hiệu quả tương đối của chúng đối với hoạt tính được liệt kê trong Bảng 6 dưới đây.

Bảng 6

Biến thể	Nền[a]	Sự đột biến[b]	Mức độ cải thiện hoạt tính so với nền[c]
Kuma010	Kumamolisin-As	V119D S262K N291D D293T G319S D358G D368H	116x
Kuma020	Kuma010	G358S I463T	7-19x (PQL) 15-35x (PQQ)
Kuma021	Kuma020	D399Q A449Q	1-2x (PQL) 1,2-2,5x (PQQ)
Kuma030	Kuma021	K262E E267T S354Q	1,2-2x (PQL) 1,2-2x (PQQ)
Kuma031	Kuma030	GSTENLYFQSGALEHHHHHH (SEQ ID NO: 139) Loại bỏ ra khỏi đầu tận cùng C	Không thay đổi (PQL); tạo ra thể đột biến
Kuma032	Kuma031	P171R H172R	Không thay đổi (PQL)); tạo ra thể đột biến
Kuma040	Kuma010	S319A H368F D399Q A449Q I463T	35-50x (PQL) 30-40x (PQQ); Kuma030 có hoạt tính đối với PQQ cao hơn 2 lần, và có hoạt tính đối với PQL ít hơn 2 lần, so với Kuma040

Kuma041	Kuma040	GSTENLYFQSGALEHHHHHH (SEQ ID NO: 139) Loại bỏ ra khỏi đầu tận cùng C	1,0-1,2x (PQL)
Kuma042	Kuma041	P171R H172R	1,2-1,5x (PQL)
Kuma050	Kuma021	K262E E267T S354Q L270V T463I	1,5-2x (PQL) 0,01-0,2x (PQQ)
Kuma060	Kuma030	G320M	Trong thử nghiệm với bánh mì, Kuma060 có hoạt tính cao hơn khoảng hai lần so với Kuma030
Kuma061	Kuma060	GSTENLYFQSGALEHHHHHH (SEQ ID NO: 139) Loại bỏ ra khỏi đầu tận cùng C	có hoạt tính tương đương với Kuma060.
Kuma062	Kuma061	P171R H172R	ND[d]; có hoạt tính gần bằng hoạt tính của Kuma060
Kuma070	Kuma040	G320M	2-3x (PQL) 2-4x (PQQ)
Kuma071	Kuma070	GSTENLYFQSGALEHHHHHH (SEQ ID NO: 139) Loại bỏ ra khỏi đầu tận cùng C	ND[d]; có hoạt tính bằng khoảng 0,2X so với hoạt tính của Kuma 070
Kuma072	Kuma070	GSTENLYFQSGALEHHHHHH (SEQ ID NO: 139) Loại bỏ ra khỏi đầu tận cùng C P171R H172R	có hoạt tính bằng khoảng 0,7X so với hoạt tính của Kuma 070;

[a]Biến thể Kuma010 đặc hiệu được dùng làm nền mà các đột biến đã liệt kê được tiến hành trên đó.

[b]Các vị trí đột biến được thể hiện so với enzym Kuma010 có chiều dài đầy đủ.

[c]Mức độ cải thiện hoạt tính được tính toán đối với mỗi biến thể về mức độ hoạt tính tăng lên theo số lần so với hoạt tính của enzym "nền", enzym khuôn được sử dụng để tạo ra biến thể này. Hoạt tính được xác định đối với một hoặc nhiều cơ chất sau: cơ chất PQPQLP được đánh

dấu huỳnh quang (SEQ ID NO: 156), peptit 33mer[5] (chứa PQL) hoặc peptit 26mer[6] (chứa PQQ), hoặc peptit DQ2.5-glia-α1a (chứa PQL) hoặc DQ2.5-glia-ω1 (chứa PQQ)[7]. Điều quan trọng là cần lưu ý rằng do hàng trăm biến thể Kuma010 được thử nghiệm, sẽ không thể thu được hằng số động học của mỗi biến thể, do đó mức độ cải thiện theo số lần được thể hiện chỉ là ước tính thay vì giá trị chính xác. Mức độ cải thiện theo số lần được thể hiện ở đây được tính từ lượng sản phẩm thoái biến peptit phát hiện được trong thử nghiệm làm thoái biến bằng phương pháp LC-MS.

[d]ND: không xác định. Hoạt tính của các sản phẩm hàng đầu Kuma060, Kuma061, và Kuma062; và Kuma070, Kuma071, và Kuma072; được so sánh trực tiếp với nhau trong các thử nghiệm làm thoái biến đối với bánh mì hoặc bữa ăn thay vì đánh giá sự thoái biến peptit ở đối tượng để khẳng định rằng không có sự giảm hoạt tính enzym khi không có đuôi His. Khả năng của Kuma070 làm thoái biến peptit chứa PQL- và PQQ- được so sánh với Kuma040 như được bản luận dưới đây.

Kuma020, Kuma021, và Kuma030

Vị trí có hoạt tính của Kuma010 được nỗ lực thiết kế thêm để cải thiện hoạt tính đối với các cơ chất chứa tripeptit PQL hoặc PQQ. Nỗ lực thiết kế đã xác định được các đột biến G358S và I463T là yếu tố góp phần quan trọng vào sự tăng hoạt tính. Sự đột biến G358S được điều chỉnh thêm đối với sự đột biến trước đó được thực hiện ở vị trí này trong Kuma010. Sự đột biến I463T loại bỏ sự án ngữ không gian gặp phải trong túi gắn kết P1' khi hướng đích các motif của tripeptit PQL, và đưa liên kết mới theo dự đoán vào khi PQQ là cơ chất[4]. Biến thể Kuma010 có hai đột biến này có sự cải thiện rất lớn so với Kuma010 ban đầu và được gọi là Kuma020.

Các đột biến bổ sung được thực hiện đối với enzym Kuma020 này. D399Q và A449Q là các đột biến nằm ngoài vị trí có hoạt tính, và vì thế không được cho là làm ảnh hưởng đến sự gắn kết với cơ chất. Thay vào đó, hai đột biến này tạo ra liên kết hydro nội phân tử được cho là mới và do đó được cho là làm ổn định enzym. Biến thể Kuma021 tạo thành có hoạt tính tăng thêm.

Ba điều chỉnh thêm khác góp phần tạo ra Kuma030 từ Kuma021. Kuma030 đã được mô tả chi tiết trên đây.

Kuma040 và Kuma050

Để làm phương án khác cho các đột biến đã liệt kê trên đây, tập hợp các đột

biến khác nhau đối với nền Kuma010, là S319A và H368F, tạo ra vị trí có hoạt tính khác về cấu trúc với vị trí được tìm thấy ở Kuma030. Các đột biến này cùng với D399Q, A449Q, và I463T, (các đột biến cũng làm tăng hoạt tính của Kuma030) tạo thành biến thể Kuma040. Kuma041, Kuma042, Kuma070, Kuma071, và Kuma072 có các vị trí có hoạt tính giống như Kuma040, trong khi Kuma031, Kuma032, Kuma060, Kuma061, và Kuma062 có các vị trí có hoạt tính giống như Kuma030.

Kuma050 là biến thể Kuma010 được tạo ra trên cơ sở nền Kuma021 có cấu trúc của vị trí hoạt tính giống với Kuma030 nhiều hơn so với Kuma040. Tuy nhiên, Kuma050 không có sự đột biến I463T, và thay vào đó có sự đột biến L270V được cho là làm tăng hoạt tính của nó đối với peptit chứa PQL nhưng được cho là cản trở glutamin trong việc tiếp cận với túi gắn kết P1', nhờ đó làm giảm hoạt tính đối với cơ chất chứa PQQ. Do đó, Kuma050 có hoạt tính cao hơn rõ ràng đối với cơ chất chứa PQL, nhưng không có hoạt tính đối với cơ chất chứa PQQ. Profin độ đặc hiệu của Kuma050 là mong muốn do một vài nghiên cứu đã cho thấy rằng peptit 33mer trội miễn dịch từ α-gliadin, chứa vài motif PQL và không chứa motif PQQ, có thể là peptit gây ra phần lớn bệnh ở nhóm bệnh nhân .

Hoạt tính của Kuma010, Kuma020, Kuma030, Kuma040, và Kuma050 được chứng minh dưới đây về peptit 33mer của α-gliadin có tính gây miễn dịch ở mức cao (LQLQPFPQPQLPYPQPQLPYPQPQLPYPQPQPF (SEQ ID NO: 69)) và peptit 26mer của γ-gliadin (FLQPQQPFPQQPQQPYPQQPQQPFPQ (SEQ ID NO: 70)), là các peptit chứa PQL- và PQQ-tương ứng. Sự xuất hiện của các sản phẩm thoái biến theo thời gian (LPYPQPQPF (SEQ ID NO: 137) đối với peptit 33mer; FLQPQ (SEQ ID NO: 138) đối với peptit 26mer) được thể hiện trên các hình vẽ Fig.5A-5B.

Trong cả hai trường hợp, Kuma030 là enzym trội được thử nghiệm, mặc dù Kuma040 có hoạt tính mạnh gần bằng Kuma030, đặc biệt là đối với peptit 26mer. Như dự đoán, Kuma050 có hoạt tính tốt đối với peptit 33mer nhưng có hoạt tính rất kém đối với peptit 26mer. So với Kuma030 và Kuma040, Kuma020 có mức độ hoạt tính trung bình đối với cả hai peptit, điều này phù hợp với việc nó là dạng trung gian thiết kế như được thể hiện trên đây. Tất cả các biến thể đều có sự cải thiện đáng kể đối với enzym Kuma010 ban đầu.

Kuma060 và Kuma070

Sự đột biến được thiết kế bổ sung là sự đột biến G320M. Sự đột biến này dường như không là đích hứa hẹn cụ thể do nó được cho là không cải thiện hoạt tính đáng kể, và thật vậy, khi ở vị trí có hoạt tính, gốc này dường như không tạo ra sự tiếp xúc trực tiếp với cơ chất gliadin. Tuy nhiên, sự đột biến ở vị trí này cải thiện hoạt tính đối với cả hai cơ chất gấp 2-4 lần. Điều này có thể là do sự thay đổi không đáng kể đối với khung chính Kuma010 do sự kết hợp methionin, do đó khẳng định được rằng nó còn có tác dụng tốt hơn trong việc xúc tác. Sự đột biến G320M được đưa vào các nền Kuma030 và Kuma040 để tạo ra các enzym Kuma060 và Kuma070 tương ứng.

Fig.6A-6B thể hiện sự cải thiện hoạt tính được cho là do sự đột biến G320M đối với nền Kuma040 trong việc làm thoái biến cả hai epitop gây miễn dịch DQ2.5-glia-α1a (chứa PQL), và DQ2.5-glia-ω1 (chứa PQQ).

Dãy KumaXX1 và KumaXX2

Ngoại trừ Kuma021, các biến thể Kuma010 đánh dấu KumaXX1 (ngoại trừ Kuma031) tương ứng với biến thể KumaXX0 (ngoại trừ Kuma030) trong đó vị trí cắt bằng TEV proteaza ở đầu tận cùng C và đuôi 6xHis đã được loại bỏ về mặt di truyền (GSTENLYFQSGALEHHHHHH (SEQ ID NO: 139)). Đuôi này được cho thêm từ ban đầu vào enzym Kumamolisin-As để tinh chế dễ dàng các biến thể Kuma010 với năng suất cao, được loại bỏ trong một số biến thể hàng đầu Kuma010 do đuôi 6x His không được ưu tiên trong lĩnh vực dược phẩm sinh học. Nói chung, việc loại bỏ đuôi này không làm ảnh hưởng đến hoạt tính của enzym, mặc dù việc loại bỏ đuôi His dường như làm giảm khả năng của enzym Kuma070 không đáng kể (mà không phải của enzym Kuma060) để làm thoái biến gliadin trong quá trình tiêu hóa bánh mì được làm từ lúa mì nguyên hạt ở dạ dày.

Các biến thể Kuma010 đánh dấu KumaXX2 (ngoại trừ Kuma032) cũng không có đuôi His, và chứa các đột biến bổ sung sau đây: P171R và H172R. Các đột biến này không làm ảnh hưởng đến hoạt tính của enzym nhưng được đưa vào để làm đơn giản hóa quá trình tinh chế. Các đột biến này được đưa vào vùng propeptit trong vùng ở đầu tận cùng N của Kuma010. Do các sự đột biến này nằm trong vùng propeptit, chúng không có mặt trong enzym có hoạt tính, trưởng thành. Hai đột biến này nằm trong vùng ở đầu tận cùng N của protein có mặt trong vị trí có hoạt tính của enzym trước khi phân cắt khi tiếp xúc với độ pH thấp. Do vùng này ở gần các gốc xúc tác, giả thuyết

rằng đây là vùng bị phân cắt đầu tiên khi tinh chế enzym Kuma010 trong quá trình tinh chế tiêu chuẩn. Đầu tận cùng N của enzym được phân giải một phần vẫn liên kết chặt chẽ với enzym trưởng thành cho đến khi enzym này tiếp xúc với axit. Trong khi việc tự xử lý ban đầu trong khi tinh chế protein này không làm ảnh hưởng tiêu cực đến hoạt tính, việc này có thể làm phức tạp trong việc giải thích quá trình phân tích SDS-PAGE bởi các đối tượng không biết enzym Kuma010. Do đó, để đơn giản hóa profin SDS-PAGE của enzym được tinh chế, các đột biến P171R và H172R được đưa vào để làm giảm mức độ phân giải ban đầu ở đầu tận cùng N xuất hiện trong khi tinh chế protein.

Do các biến thể KumaXX1 và KumaXX2 không có đuôi His, chúng không được tinh chế bằng phương pháp sắc ký ái lực trên Ni. Thay vào đó, các biến thể này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trao đổi anion. Đồ thị sau đây chứng minh hoạt tính của các biến thể Kuma030, Kuma031, Kuma032, Kuma040, Kuma041, và Kuma042 đối với peptit gliadin gây miễn dịch DQ2.5-glia-α1a. Trong trường hợp này, tất cả các protein được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trao đổi anion (thậm chí cả Kuma030 và Kuma040 có đuôi 6x Histidin nguyên vẹn), để so sánh. Như được thể hiện trên Fig.7, các sự đột biến P171R và H172R dường như không ảnh hưởng tiêu cực đến hoạt tính do Kuma032 và Kuma042 có hoạt tính tương đương với hoạt tính của Kuma030 và Kuma040 (thậm chí Kuma042 có hoạt tính đối với cơ chất này tăng nhẹ so với Kuma040).

Biến thể Kuma010: Kuma062 có mức độ hoạt tính cao và không có đuôi His. Kết quả so sánh Kuma062 với Kuma030 và Kuma040 được thể hiện trên Fig.8A-8B (hình bên trái: phát hiện DQ2.5-glia-ω1 có chiều dài đầy đủ; hình bên phải: phát hiện sản phẩm thoái biến):

Đặc tính động học của enzym

Các thông số hóa sinh được đánh giá đối với: Kuma010, Kuma030, Kuma040, và Kuma050. Các thông số này được đánh giá bằng cách sử dụng các epitop gliadin gây miễn dịch DQ2.5-glia-α1a và DQ2.5-glia-ω1. Các thử nghiệm làm thoái biến được thực hiện với enzym 100 nM ở nhiệt độ 37°C trong chất đệm NaOAc 100 mM ở độ pH = 4,0. Bảng dưới đây thể hiện tốc độ ban đầu của phản ứng thoái biến theo hàm số của nồng độ cơ chất. k_{cat} và K_M được tính từ bảng này bằng cách sử dụng công thức Michaelis-Menten.

Thông số hóa sinh của tất cả các enzym thử nghiệm được thể hiện trong Bảng 7 dưới đây.

Bảng 7

Enzym	[Enzym]	Cơ chất	Vmax (M s^{-1})	Km (mM)	Kcat (s^{-1})	kcat/Km (M^{-1} s^{-1})
Kuma010	100nM	Glia_α1	3,70E-07	4,6mM	3,7	819
Kuma030	100nM	Glia_α1	1,74E-06	1,9mM	17,4	9034
Kuma040	100nM	Glia_α1	1,49E-06	0,86mM	16,3	19109
Kuma050	100nM	Glia_α1	1,42E-06	2,5mM	14,2	5613
Kuma010	100nM	Glia_α1	1,22E-07	16,4mM	1,2	74
Kuma030	100nM	Glia_α1	2,73E-06	8,4mM	27,3	3268
Kuma040	100nM	Glia_α1	2,46E-06	15,3mM	24,6	1603
Kuma050	100nM	Glia_α1	2,78E-06	5,0mM	27,8	56

Các đột biến được thực hiện đối với Kuma030 và Kuma040 làm cho hoạt tính đối với các peptit này tăng lên đáng kể, kết quả này là hứa hẹn cho việc sử dụng trong việc khử độc cho các peptit liên quan đến bệnh Celiac. Theo dự đoán, các đột biến được thực hiện với Kuma050 làm tăng hoạt tính đối với peptit DQ2.5-glia-α1a mà không làm tăng hoạt tính đối với peptit DQ2.5-glia-ω1.

Tài liệu tham khảo cho ví dụ 2

(1) Gordon, S. R.; Stanley, E. J.; Wolf, S.; Toland, A.; Wu, S. J.; Hadidi, D.; Mills, J. H.; Baker, D.; Pultz, I. S.; Siegel, J. B. *Journal of the American Chemical Society* 2012.

(2) Wlodawer, A.; Li, M.; Gustchina, A.; Tsuruoka, N.; Ashida, M.; Minakata, H.; Oyama, H.; Oda, K.; Nishino, T.; Nakayama, T. *J Biol Chem* 2004, *279*, 21500.

(3) Leaver-Fay, A.; Tyka, M.; Lewis, S. M.; Lange, O. F.; Thompson, J.; Jacak, R.; Kaufman, K.; Renfrew, P. D.; Smith, C. A.; Sheffler, W.; Davis, I. W.; Cooper, S.; Treuille, A.; Mandell, D. J.; Richter, F.; Ban, Y. E.; Fleishman, S. J.; Corn, J. E.; Kim, D. E.; Lyskov, S.; Berrondo, M.; Mentzer, S.; Popovic, Z.; Havranek, J. J.; Karanicolas, J.; Das, R.; Meiler, J.; Kortemme, T.; Gray, J. J.; Kuhlman, B.; Baker, D.; Bradley, P. *Methods Enzymol* 2011, *487*, 545.

(4) Wolf, C.; Siegel, J. B.; Tinberg, C.; Camarca, A.; Gianfrani, C.; Paski, S.; Guan, R.; Montelione, G.; Baker, D.; Pultz, I. S. *Journal of the American Chemical Society* 2015, *137*, 13106.

(5) Shan, L.; Molberg, O.; Parrot, I.; Hausch, F.; Filiz, F.; Gray, G. M.; Sollid, L. M.; Khosla, C. *Science* 2002, *297*, 2275.

(6) Shan, L. *Journal of Proteome Research* 2005.

(7) Sollid, L. M.; Qiao, S. W.; Anderson, R. P.; Gianfrani, C.; Koning, F. *Immunogenetics* 2012, *64*, 455.

(8) Arentz-Hansen, H.; Korner, R.; Molberg, O.; Quarsten, H.; Vader, W.; Kooy, Y. M.; Lundin, K. E.; Koning, F.; Roepstorff, P.; Sollid, L. M.; McAdam, S. N. *J Exp Med* 2000, *191*, 603.

YÊU CẦU BẢO

1. Polypeptit chứa trình tự axit amin giống ít nhất 90% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 1, trong đó (a) gốc 467 là Ser, gốc 267 là Glu, và gốc 271 là Asp; và (b) polypeptit này chứa sự thay đổi axit amin từ trình tự SEQ ID NO: 1 ở một hoặc nhiều gốc được chọn từ nhóm bao gồm 463A/L/M/Q/R/T/V, 221 D/N/Q/H, 262E, 268S/T/A, 269L/T, 270A/T/V, 319A, 320M, 354A/E/Q/R/Y, 358N/S/Q/T, 368F/Q, 399Q, 402S/Q, 406S, 424K, 449E/N/Q, 461R, 105H, 171R/A/S, 172R/A/S, 173R/S, 174S, và 456V.

2. Polypeptit theo điểm 1, trong đó polypeptit này chứa sự thay đổi axit amin từ trình tự SEQ ID NO: 1 ở một hoặc nhiều gốc được chọn từ nhóm bao gồm 463A/L/M/Q/R/T/V, 221 D/N/Q/H, 262E, 268S/T/A, 269L/T, 270A/T/V, 319A, 320M, 354A/E/Q/R/Y, 358N/S/Q/T, 368F/Q, 399Q, 402S/Q, 406S, 424K, 449E/N/Q, và 461R.

3. Polypeptit theo điểm 1, trong đó polypeptit này chứa trình tự axit amin giống ít nhất 95% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 1.

4. Polypeptit theo điểm 1, trong đó polypeptit này chứa sự thay đổi axit amin từ trình tự SEQ ID NO: 1 ở một hoặc nhiều gốc được chọn từ nhóm bao gồm 221 D/N/Q/H, 262E, 268S/T/A, 269L/T, 270A/T/V, 319A, 354A/E/Q/R/Y, 358N/S/Q/T, 368F/Q, 399Q, 402S/Q, 406S, 424K, 449E/N/Q, 461R, và 463A/L/M/Q/R/T/V.

5. Polypeptit theo điểm 1, trong đó polypeptit này chứa sự thay đổi axit amin từ trình tự SEQ ID NO: 1 ở hai hoặc nhiều gốc được chọn từ nhóm đã nêu.

6. Polypeptit theo điểm 1, trong đó polypeptit này chứa sự thay đổi axit amin từ trình tự SEQ ID NO: 1 ở một hoặc nhiều gốc được chọn từ nhóm bao gồm 399Q và 449E/N/Q.

7. Polypeptit theo điểm 6, trong đó polypeptit này chứa các thay đổi axit amin 399Q

và 449Q.

8. Polypeptit theo điểm 1, trong đó polypeptit này chứa các thay đổi axit amin 358S và 463T.

9. Polypeptit theo điểm 1, trong đó polypeptit này chứa các thay đổi axit amin 262E, 269T, 354Q, 358S, 399Q, 449Q, và 463T.

10. Polypeptit theo điểm 1, trong đó polypeptit này chứa các thay đổi axit amin 319A, 368F, 399Q, 449Q, và I463T.

11. Polypeptit theo điểm 1, trong đó polypeptit này chứa các thay đổi axit amin 262E, 269T, 270V, 354Q, 358S, 399Q, và A449Q.

12. Polypeptit theo điểm 1, trong đó polypeptit này chứa các thay đổi axit amin 262E, 269T, 320M, 354Q, 358S, 399Q, 449Q, và 463T.

13. Polypeptit theo điểm 1, trong đó polypeptit này chứa các thay đổi axit amin 319A, 320M, 368F, 399Q, 449Q, và 463T.

14. Polypeptit theo điểm 1, trong đó polypeptit này chứa các thay đổi axit amin từ trình tự SEQ ID NO: 1 ở một hoặc nhiều vị trí axit amin được chọn từ nhóm bao gồm 105H, 171R/A/S, 172R/A/S, 173R/S, 174S, và 456V.

15. Polypeptit chứa trình tự axit amin giống ít nhất 90% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 71, trong đó (a) gốc 278 là Ser, gốc 78 là Glu, và gốc 82 là Asp; và (b) polypeptit này chứa sự thay đổi axit amin từ trình tự SEQ ID NO: 71 ở một hoặc nhiều gốc được chọn từ nhóm bao gồm 274A/L/M/Q/R/T/V, 32D/N/Q/H, 73E, 79S/T/A, 80L/T, 81A/T/V, 130A, 131M 165A/E/Q/R/Y, 169N/S/Q/T, 179F/Q, 210Q, 213S/Q, 217S, 235K, 260E/N/Q, 267V, và 272R.

16. Polypeptit theo điểm 15, trong đó polypeptit này chứa sự thay đổi axit amin từ

trình tự SEQ ID NO: 71 ở một hoặc nhiều gốc được chọn từ nhóm bao gồm 274A/L/M/Q/R/T/V, 32D/N/Q/H, 73E, 79S/T/A, 80L/T, 81A/T/V, 130A, 131M 165A/E/Q/R/Y, 169N/S/Q/T, 179F/Q, 210Q, 213S/Q, 217S, 235K, 260E/N/Q, và 272R.

17. Polypeptit theo điểm 15, trong đó polypeptit này chứa trình tự axit amin giống ít nhất 95% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 71.

18. Polypeptit theo điểm 15, trong đó polypeptit này chứa sự thay đổi axit amin từ trình tự SEQ ID NO: 71 ở một hoặc nhiều gốc được chọn từ nhóm bao gồm 32D/N/Q/H, 73E, 79S/T/A, 80L/T, 81A/T/V, 130A, 165A/E/Q/R/Y, 169N/S/Q/T, 179F/Q, 210Q, 213S/Q, 217S, 235K, 260E/N/Q, 272R, và 274A/L/M/Q/R/T/V.

19. Polypeptit theo điểm 15, trong đó polypeptit này chứa sự thay đổi axit amin từ trình tự SEQ ID NO: 71 ở hai hoặc nhiều gốc được chọn từ nhóm đã nêu.

20. Polypeptit theo điểm 15, trong đó polypeptit này chứa sự thay đổi axit amin từ trình tự SEQ ID NO: 71 ở một hoặc nhiều gốc được chọn từ nhóm bao gồm 210Q và 260E/N/Q.

21. Polypeptit theo điểm 20, trong đó polypeptit này chứa các thay đổi axit amin 210Q và 260Q.

22. Polypeptit theo điểm 15, trong đó polypeptit này chứa các thay đổi axit amin 169S và 274T.

23. Polypeptit theo điểm 15, trong đó polypeptit này chứa các thay đổi axit amin 73E, 80T, 165Q, 169S, 210Q, 260Q, và 274T.

24. Polypeptit theo điểm 15, trong đó polypeptit này chứa các thay đổi axit amin 130A, 179F, 210Q, 260Q, và 274T.

25. Polypeptit theo điểm 15, trong đó polypeptit này chứa các thay đổi axit amin 73E, 80T, 81V, 165Q, 169S, 210Q, và 260Q.

26. Polypeptit theo điểm 15, trong đó polypeptit này chứa các thay đổi axit amin 73E, 80T, 320M, 165Q, 169S, 210Q, 260Q, và 274T.

27. Polypeptit theo điểm 15, trong đó polypeptit này chứa các thay đổi axit amin 130A, 131M, 179F, 210Q, 260Q, và 274T.

28. Polypeptit theo điểm 15, trong đó polypeptit này chứa sự thay đổi axit amin 267V.

29. Polypeptit theo điểm 1, trong đó polypeptit này còn chứa đuôi histidin ở đầu tận cùng C của polypeptit bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, trình tự axit amin GSTENL YFQSGALEHHHHHH (SEQ ID NO: 139).

30. Polypeptit theo điểm 29, trong đó đuôi histidin này là đuôi histidin có thể phân giải bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, đuôi histidin có thể phân giải chứa trình tự axit amin X_NPQ(L/Q)PX_NHHHHHH (SEQ ID NO: 131), trong đó X_N là nhóm liên kết giữa các gốc axit amin từ 1 đến 25.

31. Polypeptit theo điểm 30, trong đó đuôi histidin có thể phân giải chứa trình tự axit amin GSSGSSGSQPQLPYGSSGSSGSHHHHHH (SEQ ID NO: 132).

32. Dược phẩm chứa polypeptit theo điểm 1 và chất mang dược dụng.

33. Polypeptit chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 129.

34. Dược phẩm chứa polypeptit theo điểm 33 và chất mang dược dụng.

FIG.1

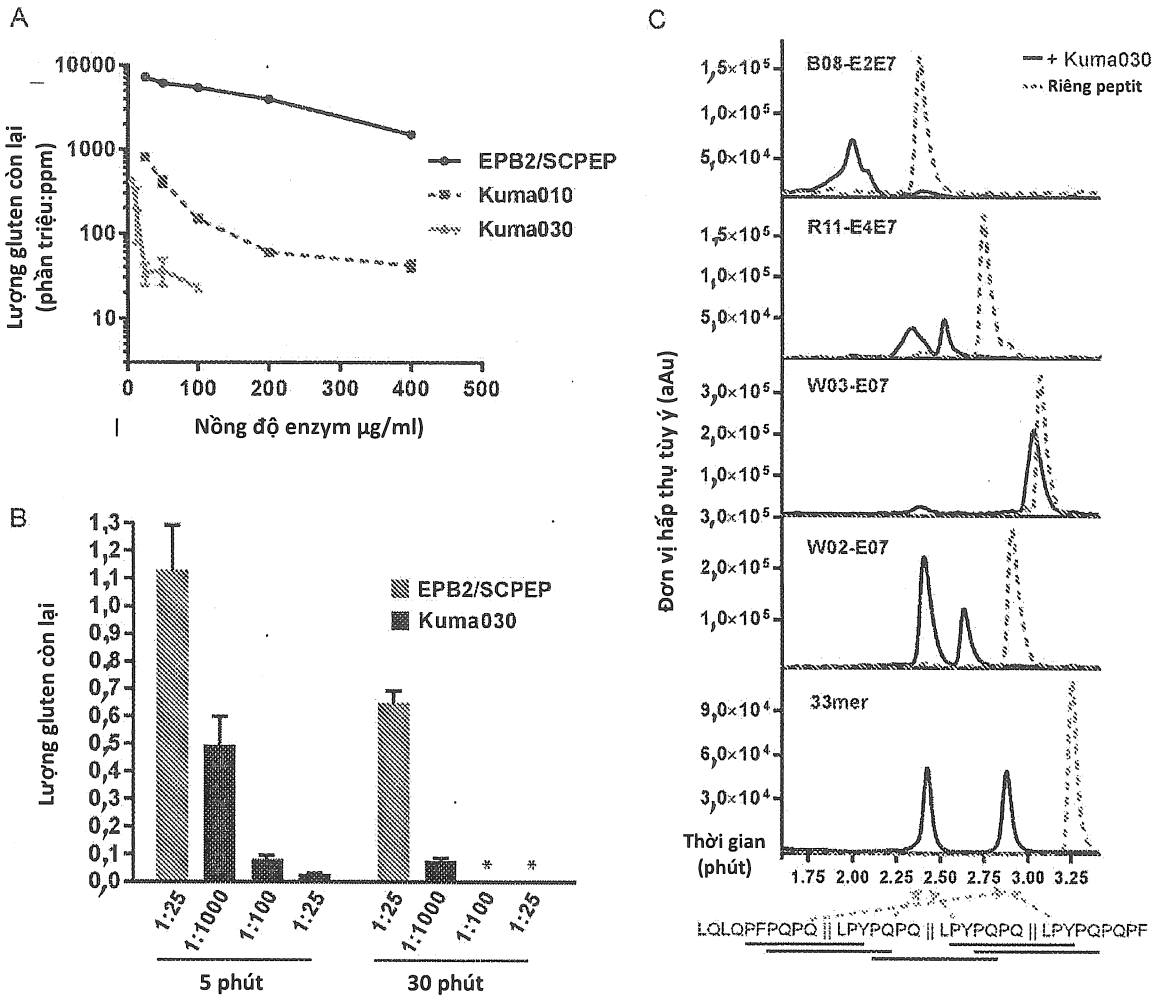
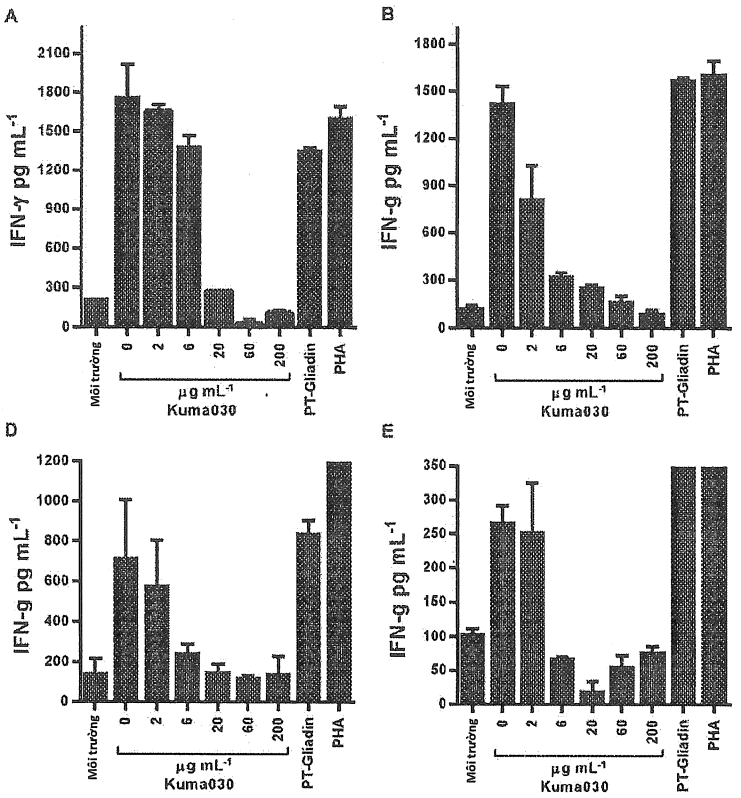

A
Lượng gluten còn lại (phần triệu:ppm)
10000
1000
100
10
0
100
200
300
400
500
Nồng độ enzym µg/ml)
EPB2/SCPEP
Kuma010
Kuma030
B
Lượng gluten còn lại
1,3
1,2
1,1
1,0
0,9
0,8
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0,0
EPB2/SCPEP
Kuma030
1:25
1:1000
1:100
1:25
1:25
1:1000
1:100
1:25
5 phút
30 phút
C
Đơn vị hấp thụ tùy ý (aAu)
B08-E2E7
+ Kuma030
Riêng peptit
1,5×10⁵
1,0×10⁵
5,0×10⁴
R11-E4E7
1,5×10⁵
1,0×10⁵
5,0×10⁴
W03-E07
3,0×10⁵
2,0×10⁵
1,0×10⁵
W02-E07
3,0×10⁵
2,0×10⁵
1,0×10⁵
33mer
9,0×10⁴
6,0×10⁴
3,0×10⁴
Thời gian (phút)
1.75
2.00
2.25
2.50
2.75
3.00
3.25
LQLQPFPQPQ || LPYPQPQ || LPYPQPQ || LPYPQPQPF

FIG.2



F

Dòng tế bào T	Epitop được nhận biết	Trình tự axit amin
Bệnh nhân #1	DQ2.5-glia-a1a	PFPQPQ|LPY
	DQ2.5-glia-a2	PQPQ|LPYPQ
Bệnh nhân #2	DQ2.5-glia-a1a	PFPQPQ|LPY
	DQ2.5-glia-a2	PQPQ|LPYPQ
	DQ2.5-glia-w1	PFPQPQ|QPF
	DQ2.5-glia-w2	PQPQ|QPFPW
Bệnh nhân #3	DQ2.5-glia-a1a	PFPQPQ|LPY
	DQ2.5-glia-a2	PQPQ|LPYPQ
	DQ2.5-glia-w1	PFPQPQ|QPF
	DQ2.5-glia-w2	PQPQ|QPFPW
	DQ2.5-glia-g2	IQPQ|QPAQL
Bệnh nhân #4	DQ2.5-glia-g2	IQPQ|QPAQL
Bệnh nhân #5	DQ2.5-glia-g1	PQ|QSFPQ|QQ
	DQ2.5-glia-g2	IQPQ|QPAQL

FIG.3

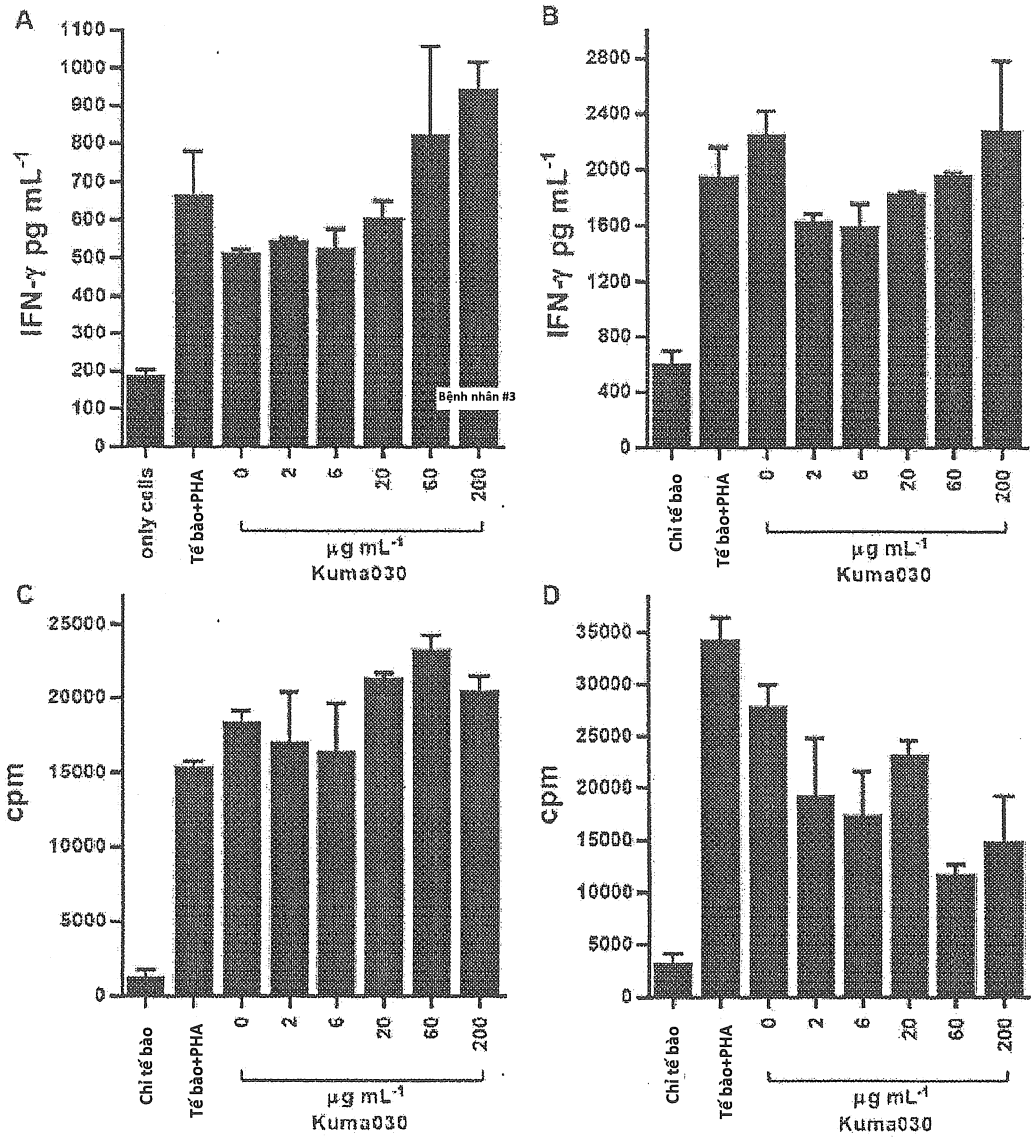

A
IFN-γ pg mL-1
1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
Bệnh nhân #3
only cells
Tế bào+PHA
0
2
6
20
60
200
µg mL-1
Kuma030
B
IFN-γ pg mL-1
2800
2400
2000
1600
1200
800
400
0
Chỉ tế bào
Tế bào+PHA
0
2
6
20
60
200
µg mL-1
Kuma030
C
cpm
25000
20000
15000
10000
5000
0
Chỉ tế bào
Tế bào+PHA
0
2
6
20
60
200
µg mL-1
Kuma030
D
cpm
35000
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
Chỉ tế bào
Tế bào+PHA
0
2
6
20
60
200
µg mL-1
Kuma030

FIG.4

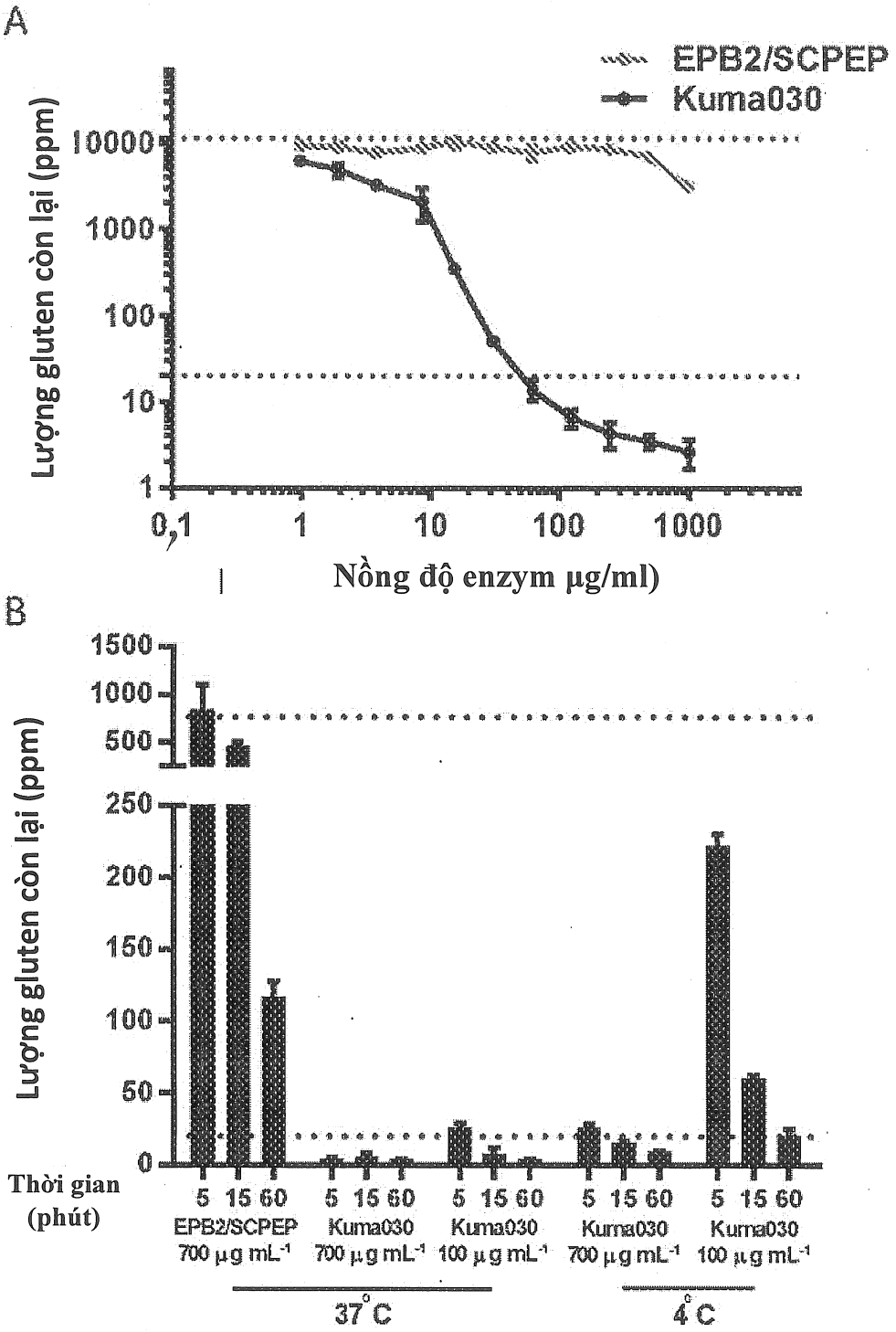

A
EPB2/SCPEP
Kuma030
Lượng gluten còn lại (ppm)
10000
1000
100
10
1
0,1
1
10
100
1000
Nồng độ enzym µg/ml)
B
Lượng gluten còn lại (ppm)
1500
1000
500
250
200
150
100
50
0
Thời gian (phút)
5 15 60 5 15 60 5 15 60 5 15 60 5 15 60
EPB2/SCPEP 700 µg mL-1
Kuma030 700 µg mL-1
Kuma030 100 µg mL-1
Kuma030 700 µg mL-1
Kuma030 100 µg mL-1
37°C
4°C

FIG.5

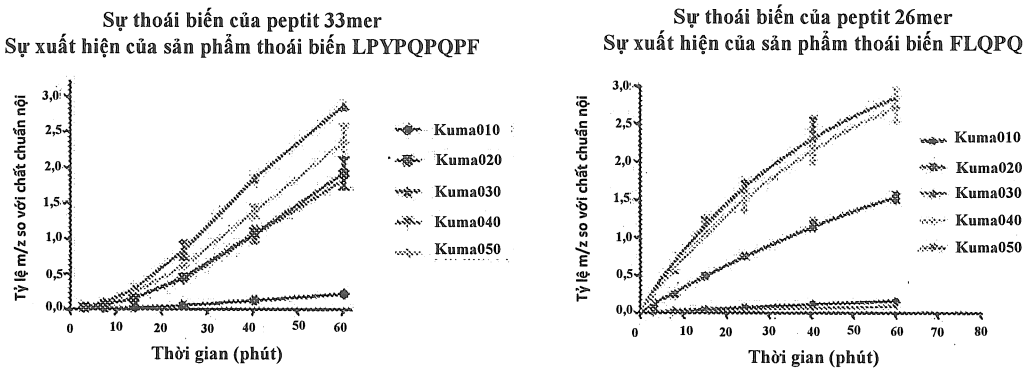

Sự thoái biến của peptit 33mer
Sự xuất hiện của sản phẩm thoái biến LPYPQPQPF
Tỷ lệ m/z so với chất chuẩn nội
Thời gian (phút)
Kuma010
Kuma020
Kuma030
Kuma040
Kuma050
Sự thoái biến của peptit 26mer
Sự xuất hiện của sản phẩm thoái biến FLQPQ
Tỷ lệ m/z so với chất chuẩn nội
Thời gian (phút)
Kuma010
Kuma020
Kuma030
Kuma040
Kuma050

FIG.6

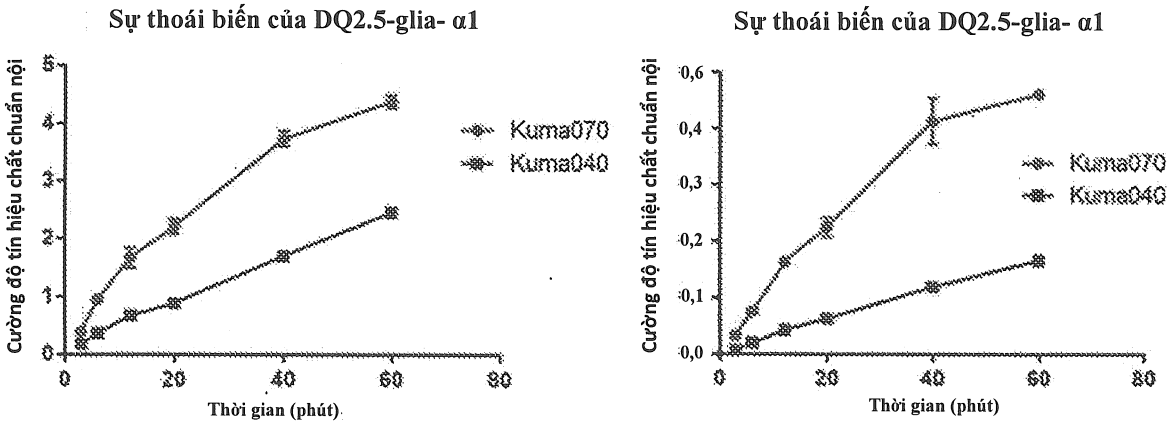

Sự thoái biến của DQ2.5-glia- α1
Cường độ tín hiệu chất chuẩn nội
Thời gian (phút)
Kuma070
Kuma040
Sự thoái biến của DQ2.5-glia- α1
Cường độ tín hiệu chất chuẩn nội
Thời gian (phút)
Kuma070
Kuma040

FIG.7

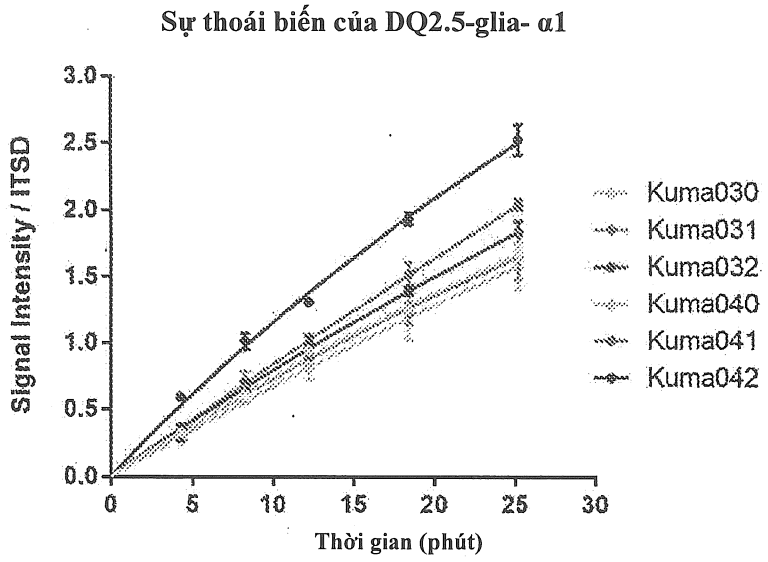
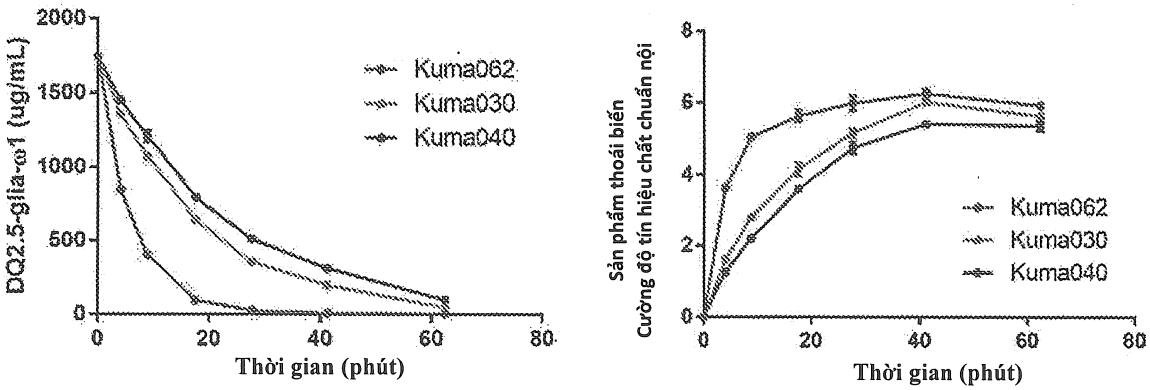

Sự thoái biến của DQ2.5-glia- α1
Signal Intensity / ITSD
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
0
5
10
15
20
25
30
Thời gian (phút)
Kuma030
Kuma031
Kuma032
Kuma040
Kuma041
Kuma042

FIG.8


DQ2.5-glia-ω1 (ug/mL)
2000
1500
1000
500
0
0
20
40
60
80
Thời gian (phút)
Kuma062
Kuma030
Kuma040
Sản phẩm thoái biến
Cường độ tín hiệu chất chuẩn nội
8
6
4
2
0
0
20
40
60
80
Thời gian (phút)
Kuma062
Kuma030
Kuma040

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> University of Washington
Pultz, Ingrid Swanson
Wolf, Clancey
Siegel, Justin Bloomfield
Tinberg, Christine Elaine
Stewart, Lance
Baker, David

<120> Polypeptit và dược phẩm chứa polypeptit này dùng để điều trị bệnh Celiac

<130> 16-415-PCT

<150> 62/172557
<151> 2015-06-08

<160> 156

<170> PatentIn phiên bản 3.5

<210> 1
<211> 553
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1

Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1 5 10 15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
20 25 30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
35 40 45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
50 55 60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65 70 75 80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
85 90 95

Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
100 105 110

```
Ala Val Leu Ser Gly Pro Asp Asp Ala Ile Asn Arg Ala Phe Gly Val
        115                 120                 125

Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu
    130                 135                 140

Gly Glu Val Thr Val Pro Ala Ser Ile Ala Pro Met Ile Glu Ala Val
145                 150                 155                 160

Leu Gly Leu Asp Thr Arg Pro Val Ala Arg Pro His Phe Arg Met Gln
                165                 170                 175

Arg Arg Ala Glu Gly Gly Phe Glu Ala Arg Ser Gln Ala Ala Ala Pro
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln Phe Pro Glu
        195                 200                 205

Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser Leu Gly Val
225                 230                 235                 240

Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala Ser Asn Gln
                245                 250                 255

Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu Leu Asp Ile
            260                 265                 270

Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala Val Tyr Phe
        275                 280                 285

Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr Thr Ala Ile
    290                 295                 300

His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser Trp Ser Gly
305                 310                 315                 320

Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met Asn Arg Ala
                325                 330                 335

Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala Ala Ala Gly
            340                 345                 350
```

```
Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr His Val His
        355                 360                 365

Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu
    370                 375                 380

Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Asp Gly
385                 390                 395                 400

Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
                405                 410                 415

Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
            420                 425                 430

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
        435                 440                 445

Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Ile Gly
    450                 455                 460

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465                 470                 475                 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
                485                 490                 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
            500                 505                 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
        515                 520                 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
    530                 535                 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
545                 550
```

<210> 2
<211> 553
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 2

```
Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1               5                  10                  15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
            20                  25                  30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
        35                  40                  45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
    50                  55                  60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65                  70                  75                  80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
                85                  90                  95

Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
            100                 105                 110

Ala Val Leu Ser Gly Pro Asp Asp Ala Ile Asn Arg Ala Phe Gly Val
        115                 120                 125

Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu
    130                 135                 140

Gly Glu Val Thr Val Pro Ala Ser Ile Ala Pro Met Ile Glu Ala Val
145                 150                 155                 160

Leu Gly Leu Asp Thr Arg Pro Val Ala Arg Pro His Phe Arg Met Gln
                165                 170                 175

Arg Arg Ala Glu Gly Gly Phe Glu Ala Arg Ser Gln Ala Ala Ala Pro
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln Phe Pro Glu
        195                 200                 205

Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly
    210                 215                 220
```

```
Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser Leu Gly Val
225                 230                 235                 240

Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala Ser Asn Gln
                245                 250                 255

Pro Thr Gly Asp Pro Glu Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu Leu Asp Ile
            260                 265                 270

Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala Val Tyr Phe
        275                 280                 285

Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr Thr Ala Ile
    290                 295                 300

His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser Trp Ser Gly
305                 310                 315                 320

Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met Asn Arg Ala
                325                 330                 335

Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala Ala Ala Gly
            340                 345                 350

Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr His Val His
        355                 360                 365

Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu
    370                 375                 380

Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Asp Gly
385                 390                 395                 400

Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
                405                 410                 415

Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
            420                 425                 430

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
        435                 440                 445

Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Ile Gly
```

```
    450                 455                 460

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465                 470                 475                 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
                485                 490                 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
            500                 505                 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
        515                 520                 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
    530                 535                 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
545                 550
```

<210> 3
<211> 553
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 3

```
Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1               5                   10                  15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
            20                  25                  30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
        35                  40                  45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
    50                  55                  60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65                  70                  75                  80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
                85                  90                  95
```

```
Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
            100                 105                 110

Ala Val Leu Ser Gly Pro Asp Asp Ala Ile Asn Arg Ala Phe Gly Val
        115                 120                 125

Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu
    130                 135                 140

Gly Glu Val Thr Val Pro Ala Ser Ile Ala Pro Met Ile Glu Ala Val
145                 150                 155                 160

Leu Gly Leu Asp Thr Arg Pro Val Ala Arg Pro His Phe Arg Met Gln
                165                 170                 175

Arg Arg Ala Glu Gly Gly Phe Glu Ala Arg Ser Gln Ala Ala Ala Pro
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln Phe Pro Glu
        195                 200                 205

Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser Leu Gly Val
225                 230                 235                 240

Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala Ser Asn Gln
                245                 250                 255

Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Ala Glu Leu Asp Ile
            260                 265                 270

Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala Val Tyr Phe
        275                 280                 285

Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr Thr Ala Ile
    290                 295                 300

His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser Trp Ser Gly
305                 310                 315                 320

Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met Asn Arg Ala
```

325 330 335

Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala Ala Ala Gly
340 345 350

Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr His Val His
355 360 365

Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu
370 375 380

Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Asp Gly
385 390 395 400

Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
405 410 415

Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
420 425 430

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
435 440 445

Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Ile Gly
450 455 460

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465 470 475 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
485 490 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
500 505 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
515 520 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
530 535 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
545 550

<210> 4
<211> 553
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 4

Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1 5 10 15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
20 25 30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
35 40 45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
50 55 60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65 70 75 80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
85 90 95

Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
100 105 110

Ala Val Leu Ser Gly Pro Asp Asp Ala Ile Asn Arg Ala Phe Gly Val
115 120 125

Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu
130 135 140

Gly Glu Val Thr Val Pro Ala Ser Ile Ala Pro Met Ile Glu Ala Val
145 150 155 160

Leu Gly Leu Asp Thr Arg Pro Val Ala Arg Pro His Phe Arg Met Gln
165 170 175

Arg Arg Ala Glu Gly Gly Phe Glu Ala Arg Ser Gln Ala Ala Ala Pro
180 185 190

Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln Phe Pro Glu

195 200 205

Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly
210 215 220

Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser Leu Gly Val
225 230 235 240

Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala Ser Asn Gln
245 250 255

Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Ser Glu Leu Asp Ile
260 265 270

Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala Val Tyr Phe
275 280 285

Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr Thr Ala Ile
290 295 300

His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser Trp Ser Gly
305 310 315 320

Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met Asn Arg Ala
325 330 335

Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala Ala Ala Gly
340 345 350

Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr His Val His
355 360 365

Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu
370 375 380

Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Asp Gly
385 390 395 400

Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
405 410 415

Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
420 425 430

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
435 440 445

Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Ile Gly
450 455 460

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465 470 475 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
485 490 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
500 505 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
515 520 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
530 535 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
545 550

<210> 5
<211> 553
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 5

Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1 5 10 15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
20 25 30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
35 40 45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
50 55 60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala

65 70 75 80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
85 90 95

Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
100 105 110

Ala Val Leu Ser Gly Pro Asp Asp Ala Ile Asn Arg Ala Phe Gly Val
115 120 125

Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu
130 135 140

Gly Glu Val Thr Val Pro Ala Ser Ile Ala Pro Met Ile Glu Ala Val
145 150 155 160

Leu Gly Leu Asp Thr Arg Pro Val Ala Arg Pro His Phe Arg Met Gln
165 170 175

Arg Arg Ala Glu Gly Gly Phe Glu Ala Arg Ser Gln Ala Ala Ala Pro
180 185 190

Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln Phe Pro Glu
195 200 205

Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly
210 215 220

Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser Leu Gly Val
225 230 235 240

Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala Ser Asn Gln
245 250 255

Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Thr Glu Leu Asp Ile
260 265 270

Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala Val Tyr Phe
275 280 285

Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr Thr Ala Ile
290 295 300

```
His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser Trp Ser Gly
305                 310                 315                 320

Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met Asn Arg Ala
                325                 330                 335

Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala Ala Ala Gly
            340                 345                 350

Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr His Val His
        355                 360                 365

Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu
    370                 375                 380

Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Asp Gly
385                 390                 395                 400

Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
                405                 410                 415

Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
            420                 425                 430

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
        435                 440                 445

Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Ile Gly
    450                 455                 460

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465                 470                 475                 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
                485                 490                 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
            500                 505                 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
        515                 520                 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
    530                 535                 540
```

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
545 550

<210> 6
<211> 553
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 6

Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1 5 10 15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
20 25 30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
35 40 45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
50 55 60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65 70 75 80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
85 90 95

Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
100 105 110

Ala Val Leu Ser Gly Pro Asp Asp Ala Ile Asn Arg Ala Phe Gly Val
115 120 125

Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu
130 135 140

Gly Glu Val Thr Val Pro Ala Ser Ile Ala Pro Met Ile Glu Ala Val
145 150 155 160

Leu Gly Leu Asp Thr Arg Pro Val Ala Arg Pro His Phe Arg Met Gln
165 170 175

```
Arg Arg Ala Glu Gly Gly Phe Glu Ala Arg Ser Gln Ala Ala Ala Pro
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln Phe Pro Glu
        195                 200                 205

Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser Leu Gly Val
225                 230                 235                 240

Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala Ser Asn Gln
                245                 250                 255

Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Leu Leu Asp Ile
            260                 265                 270

Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala Val Tyr Phe
        275                 280                 285

Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr Thr Ala Ile
    290                 295                 300

His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser Trp Ser Gly
305                 310                 315                 320

Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met Asn Arg Ala
                325                 330                 335

Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala Ala Ala Gly
            340                 345                 350

Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr His Val His
        355                 360                 365

Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu
    370                 375                 380

Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Asp Gly
385                 390                 395                 400

Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
                405                 410                 415
```

```
Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
            420                 425                 430

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
        435                 440                 445

Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Ile Gly
    450                 455                 460

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465                 470                 475                 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
                485                 490                 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
            500                 505                 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
        515                 520                 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
    530                 535                 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
545                 550
```

<210> 7
<211> 553
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 7

```
Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1               5                   10                  15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
            20                  25                  30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
        35                  40                  45
```

```
Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
    50                  55                  60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65                  70                  75                  80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
                85                  90                  95

Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
            100                 105                 110

Ala Val Leu Ser Gly Pro Asp Asp Ala Ile Asn Arg Ala Phe Gly Val
        115                 120                 125

Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu
    130                 135                 140

Gly Glu Val Thr Val Pro Ala Ser Ile Ala Pro Met Ile Glu Ala Val
145                 150                 155                 160

Leu Gly Leu Asp Thr Arg Pro Val Ala Arg Pro His Phe Arg Met Gln
                165                 170                 175

Arg Arg Ala Glu Gly Gly Phe Glu Ala Arg Ser Gln Ala Ala Ala Pro
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln Phe Pro Glu
        195                 200                 205

Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser Leu Gly Val
225                 230                 235                 240

Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala Ser Asn Gln
                245                 250                 255

Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Thr Leu Asp Ile
            260                 265                 270

Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala Val Tyr Phe
        275                 280                 285
```

```
Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr Thr Ala Ile
    290                 295                 300

His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser Trp Ser Gly
305                 310                 315                 320

Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met Asn Arg Ala
                325                 330                 335

Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala Ala Ala Gly
            340                 345                 350

Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr His Val His
        355                 360                 365

Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu
    370                 375                 380

Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Asp Gly
385                 390                 395                 400

Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
                405                 410                 415

Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
            420                 425                 430

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
        435                 440                 445

Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Ile Gly
    450                 455                 460

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465                 470                 475                 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
                485                 490                 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
            500                 505                 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
        515                 520                 525
```

```
Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
    530                 535                 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
545                 550
```

<210> 8
<211> 553
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 8

```
Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1               5                   10                  15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
            20                  25                  30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
        35                  40                  45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
    50                  55                  60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65                  70                  75                  80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
                85                  90                  95

Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
            100                 105                 110

Ala Val Leu Ser Gly Pro Asp Asp Ala Ile Asn Arg Ala Phe Gly Val
        115                 120                 125

Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu
    130                 135                 140

Gly Glu Val Thr Val Pro Ala Ser Ile Ala Pro Met Ile Glu Ala Val
145                 150                 155                 160
```

```
Leu Gly Leu Asp Thr Arg Pro Val Ala Arg Pro His Phe Arg Met Gln
                165                 170                 175

Arg Arg Ala Glu Gly Gly Phe Glu Ala Arg Ser Gln Ala Ala Ala Pro
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln Phe Pro Glu
        195                 200                 205

Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser Leu Gly Val
225                 230                 235                 240

Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala Ser Asn Gln
                245                 250                 255

Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu Ala Asp Ile
            260                 265                 270

Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala Val Tyr Phe
        275                 280                 285

Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr Thr Ala Ile
    290                 295                 300

His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser Trp Ser Gly
305                 310                 315                 320

Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met Asn Arg Ala
                325                 330                 335

Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala Ala Ala Gly
            340                 345                 350

Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr His Val His
        355                 360                 365

Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu
    370                 375                 380

Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Asp Gly
385                 390                 395                 400
```

```
Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
                405                 410                 415

Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
            420                 425                 430

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
        435                 440                 445

Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Ile Gly
    450                 455                 460

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465                 470                 475                 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
                485                 490                 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
            500                 505                 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
        515                 520                 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
    530                 535                 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
545                 550
```

<210> 9
<211> 553
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 9

```
Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1               5                   10                  15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
            20                  25                  30
```

```
Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
        35                  40                  45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
    50                  55                  60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65                  70                  75                  80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
                85                  90                  95

Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
            100                 105                 110

Ala Val Leu Ser Gly Pro Asp Asp Ala Ile Asn Arg Ala Phe Gly Val
        115                 120                 125

Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu
    130                 135                 140

Gly Glu Val Thr Val Pro Ala Ser Ile Ala Pro Met Ile Glu Ala Val
145                 150                 155                 160

Leu Gly Leu Asp Thr Arg Pro Val Ala Arg Pro His Phe Arg Met Gln
                165                 170                 175

Arg Arg Ala Glu Gly Gly Phe Glu Ala Arg Ser Gln Ala Ala Ala Pro
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln Phe Pro Glu
        195                 200                 205

Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser Leu Gly Val
225                 230                 235                 240

Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala Ser Asn Gln
                245                 250                 255

Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu Thr Asp Ile
            260                 265                 270
```

```
Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala Val Tyr Phe
        275                 280                 285

Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr Thr Ala Ile
    290                 295                 300

His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser Trp Ser Gly
305                 310                 315                 320

Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met Asn Arg Ala
                325                 330                 335

Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala Ala Ala Gly
            340                 345                 350

Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr His Val His
        355                 360                 365

Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu
    370                 375                 380

Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Asp Gly
385                 390                 395                 400

Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
                405                 410                 415

Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
            420                 425                 430

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
        435                 440                 445

Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Ile Gly
    450                 455                 460

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465                 470                 475                 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
                485                 490                 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
```

500 505 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
515 520 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
530 535 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
545 550

<210> 10
<211> 553
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 10

Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1 5 10 15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
20 25 30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
35 40 45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
50 55 60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65 70 75 80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
85 90 95

Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
100 105 110

Ala Val Leu Ser Gly Pro Asp Asp Ala Ile Asn Arg Ala Phe Gly Val
115 120 125

Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu
130 135 140

```
Gly Glu Val Thr Val Pro Ala Ser Ile Ala Pro Met Ile Glu Ala Val
145                 150                 155                 160

Leu Gly Leu Asp Thr Arg Pro Val Ala Arg Pro His Phe Arg Met Gln
                165                 170                 175

Arg Arg Ala Glu Gly Gly Phe Glu Ala Arg Ser Gln Ala Ala Ala Pro
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln Phe Pro Glu
        195                 200                 205

Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser Leu Gly Val
225                 230                 235                 240

Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala Ser Asn Gln
                245                 250                 255

Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu Val Asp Ile
            260                 265                 270

Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala Val Tyr Phe
        275                 280                 285

Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr Thr Ala Ile
    290                 295                 300

His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser Trp Ser Gly
305                 310                 315                 320

Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met Asn Arg Ala
                325                 330                 335

Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala Ala Ala Gly
            340                 345                 350

Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr His Val His
        355                 360                 365

Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu
```

370 375 380

Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Asp Gly
385 390 395 400

Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
405 410 415

Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
420 425 430

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
435 440 445

Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Ile Gly
450 455 460

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465 470 475 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
485 490 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
500 505 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
515 520 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
530 535 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
545 550

<210> 11
<211> 553
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 11

Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1 5 10 15

```
Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
            20                  25                  30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
        35                  40                  45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
    50                  55                  60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65                  70                  75                  80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
                85                  90                  95

Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
            100                 105                 110

Ala Val Leu Ser Gly Pro Asp Asp Ala Ile Asn Arg Ala Phe Gly Val
        115                 120                 125

Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu
    130                 135                 140

Gly Glu Val Thr Val Pro Ala Ser Ile Ala Pro Met Ile Glu Ala Val
145                 150                 155                 160

Leu Gly Leu Asp Thr Arg Pro Val Ala Arg Pro His Phe Arg Met Gln
                165                 170                 175

Arg Arg Ala Glu Gly Gly Phe Glu Ala Arg Ser Gln Ala Ala Ala Pro
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln Phe Pro Glu
        195                 200                 205

Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser Leu Gly Val
225                 230                 235                 240

Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala Ser Asn Gln
```

245 250 255

Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu Leu Asp Ile
260 265 270

Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala Val Tyr Phe
275 280 285

Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr Thr Ala Ile
290 295 300

His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser Trp Ala Gly
305 310 315 320

Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met Asn Arg Ala
325 330 335

Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala Ala Ala Gly
340 345 350

Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr His Val His
355 360 365

Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu
370 375 380

Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Asp Gly
385 390 395 400

Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
405 410 415

Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
420 425 430

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
435 440 445

Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Ile Gly
450 455 460

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465 470 475 480

```
Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
                485                 490                 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
            500                 505                 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
        515                 520                 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
    530                 535                 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
545                 550
```

<210> 12
<211> 553
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 12

```
Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1               5                   10                  15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
            20                  25                  30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
        35                  40                  45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
    50                  55                  60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65                  70                  75                  80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
                85                  90                  95

Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
            100                 105                 110

Ala Val Leu Ser Gly Pro Asp Asp Ala Ile Asn Arg Ala Phe Gly Val
```

```
        115                 120                 125

Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu
    130                 135                 140

Gly Glu Val Thr Val Pro Ala Ser Ile Ala Pro Met Ile Glu Ala Val
145                 150                 155                 160

Leu Gly Leu Asp Thr Arg Pro Val Ala Arg Pro His Phe Arg Met Gln
                165                 170                 175

Arg Arg Ala Glu Gly Gly Phe Glu Ala Arg Ser Gln Ala Ala Ala Pro
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln Phe Pro Glu
        195                 200                 205

Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser Leu Gly Val
225                 230                 235                 240

Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala Ser Asn Gln
                245                 250                 255

Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu Leu Asp Ile
            260                 265                 270

Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala Val Tyr Phe
        275                 280                 285

Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr Thr Ala Ile
    290                 295                 300

His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser Trp Ser Gly
305                 310                 315                 320

Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met Asn Arg Ala
                325                 330                 335

Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala Ala Ala Gly
            340                 345                 350
```

```
Asp Ala Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr His Val His
        355                 360                 365

Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu
    370                 375                 380

Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Asp Gly
385                 390                 395                 400

Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
                405                 410                 415

Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
            420                 425                 430

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
        435                 440                 445

Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Ile Gly
    450                 455                 460

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465                 470                 475                 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
                485                 490                 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
            500                 505                 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
        515                 520                 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
    530                 535                 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
545                 550
```

<210> 13
<211> 553
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 13

Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1 5 10 15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
20 25 30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
35 40 45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
50 55 60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65 70 75 80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
85 90 95

Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
100 105 110

Ala Val Leu Ser Gly Pro Asp Asp Ala Ile Asn Arg Ala Phe Gly Val
115 120 125

Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu
130 135 140

Gly Glu Val Thr Val Pro Ala Ser Ile Ala Pro Met Ile Glu Ala Val
145 150 155 160

Leu Gly Leu Asp Thr Arg Pro Val Ala Arg Pro His Phe Arg Met Gln
165 170 175

Arg Arg Ala Glu Gly Gly Phe Glu Ala Arg Ser Gln Ala Ala Ala Pro
180 185 190

Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln Phe Pro Glu
195 200 205

Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly
210 215 220

```
Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser Leu Gly Val
225                 230                 235                 240

Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala Ser Asn Gln
                245                 250                 255

Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu Leu Asp Ile
            260                 265                 270

Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala Val Tyr Phe
        275                 280                 285

Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr Thr Ala Ile
    290                 295                 300

His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser Trp Ser Gly
305                 310                 315                 320

Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met Asn Arg Ala
                325                 330                 335

Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala Ala Ala Gly
            340                 345                 350

Asp Glu Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr His Val His
        355                 360                 365

Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu
    370                 375                 380

Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Asp Gly
385                 390                 395                 400

Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
                405                 410                 415

Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
            420                 425                 430

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
        435                 440                 445

Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Ile Gly
    450                 455                 460
```

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465 470 475 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
485 490 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
500 505 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
515 520 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
530 535 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
545 550

<210> 14
<211> 553
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 14

Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1 5 10 15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
20 25 30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
35 40 45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
50 55 60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65 70 75 80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
85 90 95

```
Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
            100                 105                 110

Ala Val Leu Ser Gly Pro Asp Asp Ala Ile Asn Arg Ala Phe Gly Val
        115                 120                 125

Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu
    130                 135                 140

Gly Glu Val Thr Val Pro Ala Ser Ile Ala Pro Met Ile Glu Ala Val
145                 150                 155                 160

Leu Gly Leu Asp Thr Arg Pro Val Ala Arg Pro His Phe Arg Met Gln
                165                 170                 175

Arg Arg Ala Glu Gly Gly Phe Glu Ala Arg Ser Gln Ala Ala Ala Pro
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln Phe Pro Glu
        195                 200                 205

Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser Leu Gly Val
225                 230                 235                 240

Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala Ser Asn Gln
                245                 250                 255

Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu Leu Asp Ile
            260                 265                 270

Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala Val Tyr Phe
        275                 280                 285

Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr Thr Ala Ile
    290                 295                 300

His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser Trp Ser Gly
305                 310                 315                 320

Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met Asn Arg Ala
                325                 330                 335
```

```
Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala Ala Ala Gly
            340                 345                 350

Asp Gln Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr His Val His
        355                 360                 365

Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu
    370                 375                 380

Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Asp Gly
385                 390                 395                 400

Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
                405                 410                 415

Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
            420                 425                 430

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
        435                 440                 445

Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Ile Gly
    450                 455                 460

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465                 470                 475                 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
                485                 490                 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
            500                 505                 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
        515                 520                 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
    530                 535                 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
545                 550
```

<210> 15
<211> 553

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 15

Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1 5 10 15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
20 25 30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
35 40 45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
50 55 60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65 70 75 80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
85 90 95

Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
100 105 110

Ala Val Leu Ser Gly Pro Asp Asp Ala Ile Asn Arg Ala Phe Gly Val
115 120 125

Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu
130 135 140

Gly Glu Val Thr Val Pro Ala Ser Ile Ala Pro Met Ile Glu Ala Val
145 150 155 160

Leu Gly Leu Asp Thr Arg Pro Val Ala Arg Pro His Phe Arg Met Gln
165 170 175

Arg Arg Ala Glu Gly Gly Phe Glu Ala Arg Ser Gln Ala Ala Ala Pro
180 185 190

Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln Phe Pro Glu
195 200 205

```
Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser Leu Gly Val
225                 230                 235                 240

Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala Ser Asn Gln
                245                 250                 255

Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu Leu Asp Ile
            260                 265                 270

Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala Val Tyr Phe
        275                 280                 285

Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr Thr Ala Ile
    290                 295                 300

His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser Trp Ser Gly
305                 310                 315                 320

Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met Asn Arg Ala
                325                 330                 335

Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala Ala Ala Gly
            340                 345                 350

Asp Arg Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr His Val His
        355                 360                 365

Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu
    370                 375                 380

Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Asp Gly
385                 390                 395                 400

Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
                405                 410                 415

Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
            420                 425                 430

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
        435                 440                 445
```

```
Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Ile Gly
    450                 455                 460

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465                 470                 475                 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
                485                 490                 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
            500                 505                 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
        515                 520                 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
    530                 535                 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
545                 550
```

<210> 16
<211> 553
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 16

```
Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1               5                   10                  15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
            20                  25                  30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
        35                  40                  45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
    50                  55                  60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65                  70                  75                  80
```

```
Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
                85                  90                  95

Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
            100                 105                 110

Ala Val Leu Ser Gly Pro Asp Asp Ala Ile Asn Arg Ala Phe Gly Val
        115                 120                 125

Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu
    130                 135                 140

Gly Glu Val Thr Val Pro Ala Ser Ile Ala Pro Met Ile Glu Ala Val
145                 150                 155                 160

Leu Gly Leu Asp Thr Arg Pro Val Ala Arg Pro His Phe Arg Met Gln
                165                 170                 175

Arg Arg Ala Glu Gly Gly Phe Glu Ala Arg Ser Gln Ala Ala Ala Pro
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln Phe Pro Glu
        195                 200                 205

Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser Leu Gly Val
225                 230                 235                 240

Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala Ser Asn Gln
                245                 250                 255

Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu Leu Asp Ile
            260                 265                 270

Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala Val Tyr Phe
        275                 280                 285

Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr Thr Ala Ile
    290                 295                 300

His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser Trp Ser Gly
305                 310                 315                 320
```

```
Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met Asn Arg Ala
                325                 330                 335

Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala Ala Ala Gly
            340                 345                 350

Asp Tyr Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr His Val His
        355                 360                 365

Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu
    370                 375                 380

Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Asp Gly
385                 390                 395                 400

Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
                405                 410                 415

Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
            420                 425                 430

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
        435                 440                 445

Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Ile Gly
    450                 455                 460

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465                 470                 475                 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
                485                 490                 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
            500                 505                 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
        515                 520                 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
    530                 535                 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
```

545 550

<210> 17
<211> 553
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 17

Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1 5 10 15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
20 25 30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
35 40 45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
50 55 60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65 70 75 80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
85 90 95

Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
100 105 110

Ala Val Leu Ser Gly Pro Asp Asp Ala Ile Asn Arg Ala Phe Gly Val
115 120 125

Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu
130 135 140

Gly Glu Val Thr Val Pro Ala Ser Ile Ala Pro Met Ile Glu Ala Val
145 150 155 160

Leu Gly Leu Asp Thr Arg Pro Val Ala Arg Pro His Phe Arg Met Gln
165 170 175

Arg Arg Ala Glu Gly Gly Phe Glu Ala Arg Ser Gln Ala Ala Ala Pro
180 185 190

```
Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln Phe Pro Glu
        195                 200                 205

Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser Leu Gly Val
225                 230                 235                 240

Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala Ser Asn Gln
                245                 250                 255

Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu Leu Asp Ile
            260                 265                 270

Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala Val Tyr Phe
        275                 280                 285

Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr Thr Ala Ile
    290                 295                 300

His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser Trp Ser Gly
305                 310                 315                 320

Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met Asn Arg Ala
                325                 330                 335

Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala Ala Ala Gly
            340                 345                 350

Asp Ser Gly Ser Thr Asn Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr His Val His
        355                 360                 365

Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu
    370                 375                 380

Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Asp Gly
385                 390                 395                 400

Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
                405                 410                 415

Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
```

420 425 430

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
435 440 445

Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Ile Gly
450 455 460

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465 470 475 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
485 490 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
500 505 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
515 520 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
530 535 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
545 550

<210> 18
<211> 553
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 18

Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1 5 10 15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
20 25 30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
35 40 45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
50 55 60

```
Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65                  70                  75                  80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
                85                  90                  95

Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
            100                 105                 110

Ala Val Leu Ser Gly Pro Asp Asp Ala Ile Asn Arg Ala Phe Gly Val
        115                 120                 125

Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu
    130                 135                 140

Gly Glu Val Thr Val Pro Ala Ser Ile Ala Pro Met Ile Glu Ala Val
145                 150                 155                 160

Leu Gly Leu Asp Thr Arg Pro Val Ala Arg Pro His Phe Arg Met Gln
                165                 170                 175

Arg Arg Ala Glu Gly Gly Phe Glu Ala Arg Ser Gln Ala Ala Ala Pro
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln Phe Pro Glu
        195                 200                 205

Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser Leu Gly Val
225                 230                 235                 240

Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala Ser Asn Gln
                245                 250                 255

Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu Leu Asp Ile
            260                 265                 270

Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala Val Tyr Phe
        275                 280                 285

Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr Thr Ala Ile
```

```
    290                 295                 300

His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser Trp Ser Gly
305                 310                 315                 320

Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met Asn Arg Ala
                325                 330                 335

Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala Ala Ala Gly
            340                 345                 350

Asp Ser Gly Ser Thr Ser Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr His Val His
        355                 360                 365

Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu
    370                 375                 380

Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Asp Gly
385                 390                 395                 400

Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
                405                 410                 415

Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
            420                 425                 430

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
        435                 440                 445

Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Ile Gly
    450                 455                 460

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465                 470                 475                 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
                485                 490                 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
            500                 505                 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
        515                 520                 525
```

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
530 535 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
545 550

<210> 19
<211> 553
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 19

Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1 5 10 15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
20 25 30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
35 40 45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
50 55 60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65 70 75 80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
85 90 95

Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
100 105 110

Ala Val Leu Ser Gly Pro Asp Asp Ala Ile Asn Arg Ala Phe Gly Val
115 120 125

Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu
130 135 140

Gly Glu Val Thr Val Pro Ala Ser Ile Ala Pro Met Ile Glu Ala Val
145 150 155 160

Leu Gly Leu Asp Thr Arg Pro Val Ala Arg Pro His Phe Arg Met Gln

```
                165                 170                 175

Arg Arg Ala Glu Gly Gly Phe Glu Ala Arg Ser Gln Ala Ala Ala Pro
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln Phe Pro Glu
        195                 200                 205

Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser Leu Gly Val
225                 230                 235                 240

Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala Ser Asn Gln
                245                 250                 255

Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu Leu Asp Ile
            260                 265                 270

Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala Val Tyr Phe
        275                 280                 285

Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr Thr Ala Ile
    290                 295                 300

His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser Trp Ser Gly
305                 310                 315                 320

Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met Asn Arg Ala
                325                 330                 335

Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala Ala Ala Gly
            340                 345                 350

Asp Ser Gly Ser Thr Gln Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr His Val His
        355                 360                 365

Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu
    370                 375                 380

Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Asp Gly
385                 390                 395                 400
```

```
Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
                405                 410                 415

Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
            420                 425                 430

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
        435                 440                 445

Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Ile Gly
    450                 455                 460

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465                 470                 475                 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
                485                 490                 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
            500                 505                 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
        515                 520                 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
    530                 535                 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
545                 550
```

<210> 20
<211> 553
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 20

```
Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1               5                   10                  15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
            20                  25                  30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
```

```
        35                  40                  45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
    50                  55                  60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65                  70                  75                  80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
                85                  90                  95

Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
            100                 105                 110

Ala Val Leu Ser Gly Pro Asp Asp Ala Ile Asn Arg Ala Phe Gly Val
        115                 120                 125

Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu
    130                 135                 140

Gly Glu Val Thr Val Pro Ala Ser Ile Ala Pro Met Ile Glu Ala Val
145                 150                 155                 160

Leu Gly Leu Asp Thr Arg Pro Val Ala Arg Pro His Phe Arg Met Gln
                165                 170                 175

Arg Arg Ala Glu Gly Gly Phe Glu Ala Arg Ser Gln Ala Ala Ala Pro
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln Phe Pro Glu
        195                 200                 205

Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser Leu Gly Val
225                 230                 235                 240

Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala Ser Asn Gln
                245                 250                 255

Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu Leu Asp Ile
            260                 265                 270
```

```
Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala Val Tyr Phe
        275                 280                 285

Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr Thr Ala Ile
    290                 295                 300

His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser Trp Ser Gly
305                 310                 315                 320

Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met Asn Arg Ala
                325                 330                 335

Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala Ala Ala Gly
            340                 345                 350

Asp Ser Gly Ser Thr Thr Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr His Val His
        355                 360                 365

Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu
    370                 375                 380

Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Asp Gly
385                 390                 395                 400

Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
                405                 410                 415

Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
            420                 425                 430

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
        435                 440                 445

Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Ile Gly
    450                 455                 460

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465                 470                 475                 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
                485                 490                 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
            500                 505                 510
```

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
515 520 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
530 535 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
545 550

<210> 21
<211> 553
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 21

Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1 5 10 15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
20 25 30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
35 40 45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
50 55 60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65 70 75 80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
85 90 95

Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
100 105 110

Ala Val Leu Ser Gly Pro Asp Asp Ala Ile Asn Arg Ala Phe Gly Val
115 120 125

Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu
130 135 140

```
Gly Glu Val Thr Val Pro Ala Ser Ile Ala Pro Met Ile Glu Ala Val
145                 150                 155                 160

Leu Gly Leu Asp Thr Arg Pro Val Ala Arg Pro His Phe Arg Met Gln
                165                 170                 175

Arg Arg Ala Glu Gly Gly Phe Glu Ala Arg Ser Gln Ala Ala Ala Pro
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln Phe Pro Glu
        195                 200                 205

Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser Leu Gly Val
225                 230                 235                 240

Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala Ser Asn Gln
                245                 250                 255

Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu Leu Asp Ile
            260                 265                 270

Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala Val Tyr Phe
        275                 280                 285

Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr Thr Ala Ile
    290                 295                 300

His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser Trp Ser Gly
305                 310                 315                 320

Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met Asn Arg Ala
                325                 330                 335

Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala Ala Ala Gly
            340                 345                 350

Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr His Val Phe
        355                 360                 365

Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu
    370                 375                 380
```

```
Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Asp Gly
385                 390                 395                 400

Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
                405                 410                 415

Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
            420                 425                 430

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
        435                 440                 445

Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Ile Gly
    450                 455                 460

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465                 470                 475                 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
                485                 490                 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
            500                 505                 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
        515                 520                 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
    530                 535                 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
545                 550
```

<210> 22
<211> 553
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 22

```
Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1               5                   10                  15
```

```
Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
            20                  25                  30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
        35                  40                  45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
    50                  55                  60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65                  70                  75                  80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
                85                  90                  95

Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
            100                 105                 110

Ala Val Leu Ser Gly Pro Asp Asp Ala Ile Asn Arg Ala Phe Gly Val
        115                 120                 125

Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu
    130                 135                 140

Gly Glu Val Thr Val Pro Ala Ser Ile Ala Pro Met Ile Glu Ala Val
145                 150                 155                 160

Leu Gly Leu Asp Thr Arg Pro Val Ala Arg Pro His Phe Arg Met Gln
                165                 170                 175

Arg Arg Ala Glu Gly Gly Phe Glu Ala Arg Ser Gln Ala Ala Ala Pro
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln Phe Pro Glu
        195                 200                 205

Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser Leu Gly Val
225                 230                 235                 240

Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala Ser Asn Gln
                245                 250                 255
```

```
Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu Leu Asp Ile
            260                 265                 270

Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala Val Tyr Phe
        275                 280                 285

Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr Thr Ala Ile
    290                 295                 300

His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser Trp Ser Gly
305                 310                 315                 320

Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met Asn Arg Ala
                325                 330                 335

Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala Ala Ala Gly
            340                 345                 350

Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr His Val Gln
        355                 360                 365

Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu
    370                 375                 380

Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Asp Gly
385                 390                 395                 400

Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
                405                 410                 415

Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
            420                 425                 430

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
        435                 440                 445

Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Ile Gly
    450                 455                 460

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465                 470                 475                 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
                485                 490                 495
```

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
500 505 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
515 520 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
530 535 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
545 550

<210> 23
<211> 553
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 23

Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1 5 10 15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
20 25 30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
35 40 45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
50 55 60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65 70 75 80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
85 90 95

Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
100 105 110

Ala Val Leu Ser Gly Pro Asp Asp Ala Ile Asn Arg Ala Phe Gly Val
115 120 125

```
Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu
    130                 135                 140

Gly Glu Val Thr Val Pro Ala Ser Ile Ala Pro Met Ile Glu Ala Val
145                 150                 155                 160

Leu Gly Leu Asp Thr Arg Pro Val Ala Arg Pro His Phe Arg Met Gln
                165                 170                 175

Arg Arg Ala Glu Gly Gly Phe Glu Ala Arg Ser Gln Ala Ala Ala Pro
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln Phe Pro Glu
        195                 200                 205

Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser Leu Gly Val
225                 230                 235                 240

Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala Ser Asn Gln
                245                 250                 255

Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu Leu Asp Ile
            260                 265                 270

Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala Val Tyr Phe
        275                 280                 285

Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr Thr Ala Ile
    290                 295                 300

His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser Trp Ser Gly
305                 310                 315                 320

Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met Asn Arg Ala
                325                 330                 335

Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala Ala Ala Gly
            340                 345                 350

Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr His Val His
        355                 360                 365
```

```
Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu
    370                 375                 380

Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Gln Gly
385                 390                 395                 400

Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
                405                 410                 415

Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
            420                 425                 430

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
        435                 440                 445

Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Ile Gly
    450                 455                 460

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465                 470                 475                 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
                485                 490                 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
            500                 505                 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
        515                 520                 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
    530                 535                 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
545                 550
```

<210> 24
<211> 553
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 24

```
Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1               5                  10                  15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
            20                  25                  30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
        35                  40                  45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
    50                  55                  60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65                  70                  75                  80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
                85                  90                  95

Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
            100                 105                 110

Ala Val Leu Ser Gly Pro Asp Asp Ala Ile Asn Arg Ala Phe Gly Val
        115                 120                 125

Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu
    130                 135                 140

Gly Glu Val Thr Val Pro Ala Ser Ile Ala Pro Met Ile Glu Ala Val
145                 150                 155                 160

Leu Gly Leu Asp Thr Arg Pro Val Ala Arg Pro His Phe Arg Met Gln
                165                 170                 175

Arg Arg Ala Glu Gly Gly Phe Glu Ala Arg Ser Gln Ala Ala Ala Pro
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln Phe Pro Glu
        195                 200                 205

Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser Leu Gly Val
225                 230                 235                 240
```

```
Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala Ser Asn Gln
                245                 250                 255

Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu Leu Asp Ile
            260                 265                 270

Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala Val Tyr Phe
        275                 280                 285

Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr Thr Ala Ile
    290                 295                 300

His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser Trp Ser Gly
305                 310                 315                 320

Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met Asn Arg Ala
                325                 330                 335

Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala Ala Ala Gly
            340                 345                 350

Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr His Val His
        355                 360                 365

Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu
    370                 375                 380

Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Gln Gly
385                 390                 395                 400

Pro Ser Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
                405                 410                 415

Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
            420                 425                 430

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
        435                 440                 445

Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Ile Gly
    450                 455                 460

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
```

```
465                 470                 475                 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
                485                 490                 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
            500                 505                 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
        515                 520                 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
    530                 535                 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
545                 550
```

<210> 25
<211> 553
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 25

```
Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1               5                   10                  15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
            20                  25                  30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
        35                  40                  45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
    50                  55                  60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65                  70                  75                  80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
                85                  90                  95

Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
            100                 105                 110
```

```
Ala Val Leu Ser Gly Pro Asp Asp Ala Ile Asn Arg Ala Phe Gly Val
        115                 120                 125

Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu
    130                 135                 140

Gly Glu Val Thr Val Pro Ala Ser Ile Ala Pro Met Ile Glu Ala Val
145                 150                 155                 160

Leu Gly Leu Asp Thr Arg Pro Val Ala Arg Pro His Phe Arg Met Gln
                165                 170                 175

Arg Arg Ala Glu Gly Gly Phe Glu Ala Arg Ser Gln Ala Ala Ala Pro
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln Phe Pro Glu
        195                 200                 205

Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser Leu Gly Val
225                 230                 235                 240

Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala Ser Asn Gln
                245                 250                 255

Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu Leu Asp Ile
            260                 265                 270

Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala Val Tyr Phe
        275                 280                 285

Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr Thr Ala Ile
    290                 295                 300

His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser Trp Ser Gly
305                 310                 315                 320

Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met Asn Arg Ala
                325                 330                 335

Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala Ala Ala Gly
```

340 345 350

Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr His Val His
355 360 365

Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu
370 375 380

Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Gln Gly
385 390 395 400

Pro Gln Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
405 410 415

Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
420 425 430

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
435 440 445

Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Ile Gly
450 455 460

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465 470 475 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
485 490 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
500 505 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
515 520 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
530 535 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
545 550

<210> 26
<211> 553
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 26

Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1 5 10 15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
20 25 30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
35 40 45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
50 55 60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65 70 75 80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
85 90 95

Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
100 105 110

Ala Val Leu Ser Gly Pro Asp Asp Ala Ile Asn Arg Ala Phe Gly Val
115 120 125

Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu
130 135 140

Gly Glu Val Thr Val Pro Ala Ser Ile Ala Pro Met Ile Glu Ala Val
145 150 155 160

Leu Gly Leu Asp Thr Arg Pro Val Ala Arg Pro His Phe Arg Met Gln
165 170 175

Arg Arg Ala Glu Gly Gly Phe Glu Ala Arg Ser Gln Ala Ala Ala Pro
180 185 190

Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln Phe Pro Glu
195 200 205

Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly

```
    210                 215                 220

Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser Leu Gly Val
225                 230                 235                 240

Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala Ser Asn Gln
                245                 250                 255

Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu Leu Asp Ile
            260                 265                 270

Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala Val Tyr Phe
        275                 280                 285

Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr Thr Ala Ile
    290                 295                 300

His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser Trp Ser Gly
305                 310                 315                 320

Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met Asn Arg Ala
                325                 330                 335

Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala Ala Ala Gly
            340                 345                 350

Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr His Val His
        355                 360                 365

Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu
    370                 375                 380

Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Gln Gly
385                 390                 395                 400

Pro Gln Gly Gly Ala Ser Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
                405                 410                 415

Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
            420                 425                 430

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
        435                 440                 445
```

```
Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Ile Gly
    450                 455                 460

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465                 470                 475                 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
                485                 490                 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
            500                 505                 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
        515                 520                 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
    530                 535                 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
545                 550
```

<210> 27
<211> 553
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 27

```
Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1               5                   10                  15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
            20                  25                  30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
        35                  40                  45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
    50                  55                  60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65                  70                  75                  80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
```

```
                85                  90                  95

Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
            100                 105                 110

Ala Val Leu Ser Gly Pro Asp Asp Ala Ile Asn Arg Ala Phe Gly Val
        115                 120                 125

Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu
    130                 135                 140

Gly Glu Val Thr Val Pro Ala Ser Ile Ala Pro Met Ile Glu Ala Val
145                 150                 155                 160

Leu Gly Leu Asp Thr Arg Pro Val Ala Arg Pro His Phe Arg Met Gln
                165                 170                 175

Arg Arg Ala Glu Gly Gly Phe Glu Ala Arg Ser Gln Ala Ala Ala Pro
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln Phe Pro Glu
        195                 200                 205

Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser Leu Gly Val
225                 230                 235                 240

Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala Ser Asn Gln
                245                 250                 255

Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu Leu Asp Ile
            260                 265                 270

Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala Val Tyr Phe
        275                 280                 285

Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr Thr Ala Ile
    290                 295                 300

His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser Trp Ser Gly
305                 310                 315                 320
```

```
Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met Asn Arg Ala
                325                 330                 335

Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala Ala Ala Gly
            340                 345                 350

Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr His Val His
        355                 360                 365

Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu
    370                 375                 380

Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Gln Gly
385                 390                 395                 400

Pro Gln Gly Gly Ala Ser Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
                405                 410                 415

Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
            420                 425                 430

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
        435                 440                 445

Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Ile Gly
    450                 455                 460

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465                 470                 475                 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
                485                 490                 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
            500                 505                 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
        515                 520                 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
    530                 535                 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
545                 550
```

<210> 28
<211> 553
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 28

Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1 5 10 15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
20 25 30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
35 40 45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
50 55 60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65 70 75 80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
85 90 95

Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
100 105 110

Ala Val Leu Ser Gly Pro Asp Asp Ala Ile Asn Arg Ala Phe Gly Val
115 120 125

Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu
130 135 140

Gly Glu Val Thr Val Pro Ala Ser Ile Ala Pro Met Ile Glu Ala Val
145 150 155 160

Leu Gly Leu Asp Thr Arg Pro Val Ala Arg Pro His Phe Arg Met Gln
165 170 175

Arg Arg Ala Glu Gly Gly Phe Glu Ala Arg Ser Gln Ala Ala Ala Pro
180 185 190

```
Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln Phe Pro Glu
        195                 200                 205

Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser Leu Gly Val
225                 230                 235                 240

Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala Ser Asn Gln
                245                 250                 255

Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu Leu Asp Ile
            260                 265                 270

Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala Val Tyr Phe
        275                 280                 285

Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr Thr Ala Ile
    290                 295                 300

His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser Trp Ser Gly
305                 310                 315                 320

Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met Asn Arg Ala
                325                 330                 335

Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala Ala Ala Gly
            340                 345                 350

Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr His Val His
        355                 360                 365

Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu
    370                 375                 380

Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Asp Gly
385                 390                 395                 400

Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
                405                 410                 415

Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
            420                 425                 430
```

```
Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
        435                 440                 445

Glu Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Ile Gly
    450                 455                 460

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465                 470                 475                 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
                485                 490                 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
            500                 505                 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
        515                 520                 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
    530                 535                 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
545                 550
```

<210> 29
<211> 553
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 29

```
Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1               5                   10                  15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
            20                  25                  30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
        35                  40                  45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
    50                  55                  60
```

```
Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65                  70                  75                  80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
                85                  90                  95

Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
            100                 105                 110

Ala Val Leu Ser Gly Pro Asp Asp Ala Ile Asn Arg Ala Phe Gly Val
        115                 120                 125

Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu
    130                 135                 140

Gly Glu Val Thr Val Pro Ala Ser Ile Ala Pro Met Ile Glu Ala Val
145                 150                 155                 160

Leu Gly Leu Asp Thr Arg Pro Val Ala Arg Pro His Phe Arg Met Gln
                165                 170                 175

Arg Arg Ala Glu Gly Gly Phe Glu Ala Arg Ser Gln Ala Ala Ala Pro
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln Phe Pro Glu
        195                 200                 205

Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser Leu Gly Val
225                 230                 235                 240

Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala Ser Asn Gln
                245                 250                 255

Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu Leu Asp Ile
            260                 265                 270

Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala Val Tyr Phe
        275                 280                 285

Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr Thr Ala Ile
    290                 295                 300
```

```
His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser Trp Ser Gly
305                 310                 315                 320

Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met Asn Arg Ala
                325                 330                 335

Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala Ala Ala Gly
            340                 345                 350

Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr His Val His
        355                 360                 365

Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu
    370                 375                 380

Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Asp Gly
385                 390                 395                 400

Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
                405                 410                 415

Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
            420                 425                 430

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
        435                 440                 445

Gln Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Ile Gly
    450                 455                 460

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465                 470                 475                 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
                485                 490                 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
            500                 505                 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
        515                 520                 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
    530                 535                 540
```

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
545 550

<210> 30
<211> 553
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 30

Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1 5 10 15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
20 25 30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
35 40 45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
50 55 60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65 70 75 80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
85 90 95

Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
100 105 110

Ala Val Leu Ser Gly Pro Asp Asp Ala Ile Asn Arg Ala Phe Gly Val
115 120 125

Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu
130 135 140

Gly Glu Val Thr Val Pro Ala Ser Ile Ala Pro Met Ile Glu Ala Val
145 150 155 160

Leu Gly Leu Asp Thr Arg Pro Val Ala Arg Pro His Phe Arg Met Gln
165 170 175

```
Arg Arg Ala Glu Gly Gly Phe Glu Ala Arg Ser Gln Ala Ala Ala Pro
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln Phe Pro Glu
        195                 200                 205

Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser Leu Gly Val
225                 230                 235                 240

Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala Ser Asn Gln
                245                 250                 255

Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu Leu Asp Ile
            260                 265                 270

Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala Val Tyr Phe
        275                 280                 285

Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr Thr Ala Ile
    290                 295                 300

His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser Trp Ser Gly
305                 310                 315                 320

Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met Asn Arg Ala
                325                 330                 335

Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala Ala Ala Gly
            340                 345                 350

Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr His Val His
        355                 360                 365

Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu
    370                 375                 380

Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Asp Gly
385                 390                 395                 400

Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
                405                 410                 415
```

```
Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
            420                 425                 430

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
        435                 440                 445

Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Val Asp Gly Glu Ala Thr Val Thr Gly
    450                 455                 460

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465                 470                 475                 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
                485                 490                 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
            500                 505                 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
        515                 520                 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
    530                 535                 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
545                 550
```

<210> 31
<211> 553
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 31

```
Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1               5                   10                  15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
            20                  25                  30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
        35                  40                  45
```

```
Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
    50                  55                  60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65                  70                  75                  80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
                85                  90                  95

Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
            100                 105                 110

Ala Val Leu Ser Gly Pro Asp Asp Ala Ile Asn Arg Ala Phe Gly Val
        115                 120                 125

Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu
    130                 135                 140

Gly Glu Val Thr Val Pro Ala Ser Ile Ala Pro Met Ile Glu Ala Val
145                 150                 155                 160

Leu Gly Leu Asp Thr Arg Pro Val Ala Arg Pro His Phe Arg Met Gln
                165                 170                 175

Arg Arg Ala Glu Gly Gly Phe Glu Ala Arg Ser Gln Ala Ala Ala Pro
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln Phe Pro Glu
        195                 200                 205

Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser Leu Gly Val
225                 230                 235                 240

Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala Ser Asn Gln
                245                 250                 255

Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu Leu Asp Ile
            260                 265                 270

Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala Val Tyr Phe
        275                 280                 285
```

```
Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr Thr Ala Ile
    290                 295                 300

His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser Trp Ser Gly
305                 310                 315                 320

Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met Asn Arg Ala
                325                 330                 335

Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala Ala Ala Gly
            340                 345                 350

Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr His Val His
        355                 360                 365

Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu
    370                 375                 380

Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Asp Gly
385                 390                 395                 400

Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
                405                 410                 415

Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
            420                 425                 430

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
        435                 440                 445

Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Arg Val Thr Gly
    450                 455                 460

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465                 470                 475                 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
                485                 490                 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
            500                 505                 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
```

515 520 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
530 535 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
545 550

<210> 32
<211> 553
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 32

Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1 5 10 15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
20 25 30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
35 40 45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
50 55 60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65 70 75 80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
85 90 95

Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
100 105 110

Ala Val Leu Ser Gly Pro Asp Asp Ala Ile Asn Arg Ala Phe Gly Val
115 120 125

Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu
130 135 140

Gly Glu Val Thr Val Pro Ala Ser Ile Ala Pro Met Ile Glu Ala Val
145 150 155 160

```
Leu Gly Leu Asp Thr Arg Pro Val Ala Arg Pro His Phe Arg Met Gln
                165                 170                 175

Arg Arg Ala Glu Gly Gly Phe Glu Ala Arg Ser Gln Ala Ala Ala Pro
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln Phe Pro Glu
        195                 200                 205

Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser Leu Gly Val
225                 230                 235                 240

Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala Ser Asn Gln
                245                 250                 255

Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu Leu Asp Ile
            260                 265                 270

Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala Val Tyr Phe
        275                 280                 285

Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr Thr Ala Ile
    290                 295                 300

His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser Trp Ser Gly
305                 310                 315                 320

Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met Asn Arg Ala
                325                 330                 335

Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala Ala Ala Gly
            340                 345                 350

Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr His Val His
        355                 360                 365

Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu
    370                 375                 380

Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Asp Gly
```

385 390 395 400

Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
405 410 415

Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
420 425 430

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
435 440 445

Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Ala Gly
450 455 460

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465 470 475 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
485 490 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
500 505 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
515 520 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
530 535 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
545 550

<210> 33
<211> 553
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 33

Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1 5 10 15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
20 25 30

```
Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
        35                  40                  45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
    50                  55                  60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65                  70                  75                  80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
                85                  90                  95

Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
            100                 105                 110

Ala Val Leu Ser Gly Pro Asp Asp Ala Ile Asn Arg Ala Phe Gly Val
        115                 120                 125

Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu
    130                 135                 140

Gly Glu Val Thr Val Pro Ala Ser Ile Ala Pro Met Ile Glu Ala Val
145                 150                 155                 160

Leu Gly Leu Asp Thr Arg Pro Val Ala Arg Pro His Phe Arg Met Gln
                165                 170                 175

Arg Arg Ala Glu Gly Gly Phe Glu Ala Arg Ser Gln Ala Ala Ala Pro
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln Phe Pro Glu
        195                 200                 205

Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser Leu Gly Val
225                 230                 235                 240

Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala Ser Asn Gln
                245                 250                 255

Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu Leu Asp Ile
```

260 265 270

Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala Val Tyr Phe
275 280 285

Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr Thr Ala Ile
290 295 300

His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser Trp Ser Gly
305 310 315 320

Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met Asn Arg Ala
325 330 335

Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala Ala Ala Gly
340 345 350

Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr His Val His
355 360 365

Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu
370 375 380

Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Asp Gly
385 390 395 400

Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
405 410 415

Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
420 425 430

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
435 440 445

Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Leu Gly
450 455 460

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465 470 475 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
485 490 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
500 505 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
515 520 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
530 535 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
545 550

<210> 34
<211> 553
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 34

Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1 5 10 15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
20 25 30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
35 40 45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
50 55 60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65 70 75 80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
85 90 95

Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
100 105 110

Ala Val Leu Ser Gly Pro Asp Asp Ala Ile Asn Arg Ala Phe Gly Val
115 120 125

Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu

```
    130                 135                 140

Gly Glu Val Thr Val Pro Ala Ser Ile Ala Pro Met Ile Glu Ala Val
145                 150                 155                 160

Leu Gly Leu Asp Thr Arg Pro Val Ala Arg Pro His Phe Arg Met Gln
                165                 170                 175

Arg Arg Ala Glu Gly Gly Phe Glu Ala Arg Ser Gln Ala Ala Ala Pro
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln Phe Pro Glu
        195                 200                 205

Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser Leu Gly Val
225                 230                 235                 240

Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala Ser Asn Gln
                245                 250                 255

Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu Leu Asp Ile
            260                 265                 270

Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala Val Tyr Phe
        275                 280                 285

Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr Thr Ala Ile
    290                 295                 300

His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser Trp Ser Gly
305                 310                 315                 320

Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met Asn Arg Ala
                325                 330                 335

Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala Ala Ala Gly
            340                 345                 350

Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr His Val His
        355                 360                 365
```

Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu
370 375 380

Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Asp Gly
385 390 395 400

Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
405 410 415

Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
420 425 430

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
435 440 445

Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Met Gly
450 455 460

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465 470 475 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
485 490 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
500 505 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
515 520 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
530 535 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
545 550

<210> 35
<211> 553
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 35

Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala

```
1               5                  10                  15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
            20                  25                  30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
        35                  40                  45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
    50                  55                  60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65                  70                  75                  80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
                85                  90                  95

Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
            100                 105                 110

Ala Val Leu Ser Gly Pro Asp Asp Ala Ile Asn Arg Ala Phe Gly Val
        115                 120                 125

Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu
    130                 135                 140

Gly Glu Val Thr Val Pro Ala Ser Ile Ala Pro Met Ile Glu Ala Val
145                 150                 155                 160

Leu Gly Leu Asp Thr Arg Pro Val Ala Arg Pro His Phe Arg Met Gln
                165                 170                 175

Arg Arg Ala Glu Gly Gly Phe Glu Ala Arg Ser Gln Ala Ala Ala Pro
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln Phe Pro Glu
        195                 200                 205

Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser Leu Gly Val
225                 230                 235                 240
```

```
Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala Ser Asn Gln
                245                 250                 255

Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu Leu Asp Ile
            260                 265                 270

Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala Val Tyr Phe
        275                 280                 285

Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr Thr Ala Ile
    290                 295                 300

His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser Trp Ser Gly
305                 310                 315                 320

Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met Asn Arg Ala
                325                 330                 335

Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala Ala Ala Gly
            340                 345                 350

Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr His Val His
        355                 360                 365

Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu
    370                 375                 380

Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Asp Gly
385                 390                 395                 400

Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
                405                 410                 415

Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
            420                 425                 430

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
        435                 440                 445

Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Gln Gly
    450                 455                 460

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465                 470                 475                 480
```

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
485 490 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
500 505 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
515 520 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
530 535 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
545 550

<210> 36
<211> 553
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 36

Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1 5 10 15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
20 25 30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
35 40 45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
50 55 60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65 70 75 80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
85 90 95

Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
100 105 110

```
Ala Val Leu Ser Gly Pro Asp Asp Ala Ile Asn Arg Ala Phe Gly Val
        115                 120                 125

Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu
    130                 135                 140

Gly Glu Val Thr Val Pro Ala Ser Ile Ala Pro Met Ile Glu Ala Val
145                 150                 155                 160

Leu Gly Leu Asp Thr Arg Pro Val Ala Arg Pro His Phe Arg Met Gln
                165                 170                 175

Arg Arg Ala Glu Gly Gly Phe Glu Ala Arg Ser Gln Ala Ala Ala Pro
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln Phe Pro Glu
        195                 200                 205

Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser Leu Gly Val
225                 230                 235                 240

Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala Ser Asn Gln
                245                 250                 255

Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu Leu Asp Ile
            260                 265                 270

Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala Val Tyr Phe
        275                 280                 285

Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr Thr Ala Ile
    290                 295                 300

His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser Trp Ser Gly
305                 310                 315                 320

Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met Asn Arg Ala
                325                 330                 335

Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala Ala Ala Gly
            340                 345                 350
```

```
Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr His Val His
        355                 360                 365

Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu
    370                 375                 380

Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Asp Gly
385                 390                 395                 400

Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
                405                 410                 415

Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
            420                 425                 430

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
        435                 440                 445

Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Arg Gly
    450                 455                 460

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465                 470                 475                 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
                485                 490                 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
            500                 505                 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
        515                 520                 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
    530                 535                 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
545                 550
```

<210> 37
<211> 553
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 37

```
Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1               5                  10                  15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
            20                  25                  30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
        35                  40                  45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
    50                  55                  60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65                  70                  75                  80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
                85                  90                  95

Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
            100                 105                 110

Ala Val Leu Ser Gly Pro Asp Asp Ala Ile Asn Arg Ala Phe Gly Val
        115                 120                 125

Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu
    130                 135                 140

Gly Glu Val Thr Val Pro Ala Ser Ile Ala Pro Met Ile Glu Ala Val
145                 150                 155                 160

Leu Gly Leu Asp Thr Arg Pro Val Ala Arg Pro His Phe Arg Met Gln
                165                 170                 175

Arg Arg Ala Glu Gly Gly Phe Glu Ala Arg Ser Gln Ala Ala Ala Pro
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln Phe Pro Glu
        195                 200                 205

Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly
    210                 215                 220
```

```
Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser Leu Gly Val
225                 230                 235                 240

Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala Ser Asn Gln
                245                 250                 255

Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu Leu Asp Ile
            260                 265                 270

Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala Val Tyr Phe
        275                 280                 285

Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr Thr Ala Ile
    290                 295                 300

His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser Trp Ser Gly
305                 310                 315                 320

Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met Asn Arg Ala
                325                 330                 335

Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala Ala Ala Gly
            340                 345                 350

Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr His Val His
        355                 360                 365

Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu
    370                 375                 380

Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Asp Gly
385                 390                 395                 400

Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
                405                 410                 415

Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
            420                 425                 430

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
        435                 440                 445

Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Thr Gly
    450                 455                 460
```

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465 470 475 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
485 490 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
500 505 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
515 520 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
530 535 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
545 550

<210> 38
<211> 553
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 38

Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1 5 10 15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
20 25 30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
35 40 45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
50 55 60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65 70 75 80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
85 90 95

```
Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
            100                 105                 110

Ala Val Leu Ser Gly Pro Asp Asp Ala Ile Asn Arg Ala Phe Gly Val
        115                 120                 125

Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu
    130                 135                 140

Gly Glu Val Thr Val Pro Ala Ser Ile Ala Pro Met Ile Glu Ala Val
145                 150                 155                 160

Leu Gly Leu Asp Thr Arg Pro Val Ala Arg Pro His Phe Arg Met Gln
                165                 170                 175

Arg Arg Ala Glu Gly Gly Phe Glu Ala Arg Ser Gln Ala Ala Ala Pro
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln Phe Pro Glu
        195                 200                 205

Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser Leu Gly Val
225                 230                 235                 240

Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala Ser Asn Gln
                245                 250                 255

Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu Leu Asp Ile
            260                 265                 270

Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala Val Tyr Phe
        275                 280                 285

Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr Thr Ala Ile
    290                 295                 300

His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser Trp Ser Gly
305                 310                 315                 320

Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met Asn Arg Ala
                325                 330                 335
```

```
Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala Ala Ala Gly
            340                 345                 350

Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr His Val His
        355                 360                 365

Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu
    370                 375                 380

Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Asp Gly
385                 390                 395                 400

Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
                405                 410                 415

Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
            420                 425                 430

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
        435                 440                 445

Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Val Gly
    450                 455                 460

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465                 470                 475                 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
                485                 490                 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
            500                 505                 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
        515                 520                 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
    530                 535                 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
545                 550
```

<210> 39

<211> 553
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 39

Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1 5 10 15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
20 25 30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
35 40 45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
50 55 60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65 70 75 80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
85 90 95

Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
100 105 110

Ala Val Leu Ser Gly Pro Asp Asp Ala Ile Asn Arg Ala Phe Gly Val
115 120 125

Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu
130 135 140

Gly Glu Val Thr Val Pro Ala Ser Ile Ala Pro Met Ile Glu Ala Val
145 150 155 160

Leu Gly Leu Asp Thr Arg Pro Val Ala Arg Pro His Phe Arg Met Gln
165 170 175

Arg Arg Ala Glu Gly Gly Phe Glu Ala Arg Ser Gln Ala Ala Ala Pro
180 185 190

Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln Phe Pro Glu
195 200 205

Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly
210 215 220

Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser Leu Gly Val
225 230 235 240

Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala Ser Asn Gln
245 250 255

Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu Leu Asp Ile
260 265 270

Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala Val Tyr Phe
275 280 285

Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr Thr Ala Ile
290 295 300

His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser Trp Ser Gly
305 310 315 320

Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met Asn Arg Ala
325 330 335

Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala Ala Ala Gly
340 345 350

Asp Ser Gly Ser Thr Ser Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr His Val His
355 360 365

Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu
370 375 380

Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Asp Gly
385 390 395 400

Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
405 410 415

Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
420 425 430

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro

435 440 445

Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Thr Gly
450 455 460

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465 470 475 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
485 490 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
500 505 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
515 520 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
530 535 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
545 550

<210> 40
<211> 553
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 40

Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1 5 10 15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
20 25 30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
35 40 45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
50 55 60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65 70 75 80

```
Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
                85                  90                  95

Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
            100                 105                 110

Ala Val Leu Ser Gly Pro Asp Asp Ala Ile Asn Arg Ala Phe Gly Val
        115                 120                 125

Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu
    130                 135                 140

Gly Glu Val Thr Val Pro Ala Ser Ile Ala Pro Met Ile Glu Ala Val
145                 150                 155                 160

Leu Gly Leu Asp Thr Arg Pro Val Ala Arg Pro His Phe Arg Met Gln
                165                 170                 175

Arg Arg Ala Glu Gly Gly Phe Glu Ala Arg Ser Gln Ala Ala Ala Pro
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln Phe Pro Glu
        195                 200                 205

Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser Leu Gly Val
225                 230                 235                 240

Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala Ser Asn Gln
                245                 250                 255

Pro Thr Gly Asp Pro Glu Gly Pro Asp Gly Glu Val Thr Leu Asp Ile
            260                 265                 270

Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala Val Tyr Phe
        275                 280                 285

Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr Thr Ala Ile
    290                 295                 300

His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser Trp Ser Gly
```

```
305                 310                 315                 320

Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met Asn Arg Ala
                325                 330                 335

Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala Ala Ala Gly
            340                 345                 350

Asp Gln Gly Ser Thr Ser Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr His Val His
        355                 360                 365

Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu
    370                 375                 380

Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Gln Gly
385                 390                 395                 400

Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
                405                 410                 415

Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
            420                 425                 430

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
        435                 440                 445

Gln Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Thr Gly
    450                 455                 460

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465                 470                 475                 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
                485                 490                 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
            500                 505                 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
        515                 520                 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
    530                 535                 540
```

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
545 550

<210> 41
<211> 553
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 41

Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1 5 10 15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
20 25 30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
35 40 45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
50 55 60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65 70 75 80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
85 90 95

Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
100 105 110

Ala Val Leu Ser Gly Pro Asp Asp Ala Ile Asn Arg Ala Phe Gly Val
115 120 125

Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu
130 135 140

Gly Glu Val Thr Val Pro Ala Ser Ile Ala Pro Met Ile Glu Ala Val
145 150 155 160

Leu Gly Leu Asp Thr Arg Pro Val Ala Arg Pro His Phe Arg Met Gln
165 170 175

Arg Arg Ala Glu Gly Gly Phe Glu Ala Arg Ser Gln Ala Ala Ala Pro

```
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln Phe Pro Glu
        195                 200                 205

Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser Leu Gly Val
225                 230                 235                 240

Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala Ser Asn Gln
                245                 250                 255

Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Thr Leu Asp Ile
            260                 265                 270

Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala Val Tyr Phe
        275                 280                 285

Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr Thr Ala Ile
    290                 295                 300

His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser Trp Ala Gly
305                 310                 315                 320

Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met Asn Arg Ala
                325                 330                 335

Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala Ala Ala Gly
            340                 345                 350

Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr His Val Phe
        355                 360                 365

Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu
    370                 375                 380

Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Gln Gly
385                 390                 395                 400

Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
                405                 410                 415
```

```
Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
            420                 425                 430

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
        435                 440                 445

Gln Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Thr Gly
    450                 455                 460

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465                 470                 475                 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
                485                 490                 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
            500                 505                 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
        515                 520                 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
    530                 535                 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
545                 550
```

<210> 42
<211> 553
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 42

```
Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1               5                   10                  15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
            20                  25                  30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
        35                  40                  45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
```

```
    50                  55                  60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65                  70                  75                  80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
                85                  90                  95

Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
            100                 105                 110

Ala Val Leu Ser Gly Pro Asp Asp Ala Ile Asn Arg Ala Phe Gly Val
        115                 120                 125

Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu
    130                 135                 140

Gly Glu Val Thr Val Pro Ala Ser Ile Ala Pro Met Ile Glu Ala Val
145                 150                 155                 160

Leu Gly Leu Asp Thr Arg Pro Val Ala Arg Pro His Phe Arg Met Gln
                165                 170                 175

Arg Arg Ala Glu Gly Gly Phe Glu Ala Arg Ser Gln Ala Ala Ala Pro
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln Phe Pro Glu
        195                 200                 205

Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser Leu Gly Val
225                 230                 235                 240

Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala Ser Asn Gln
                245                 250                 255

Pro Thr Gly Asp Pro Glu Gly Pro Asp Gly Glu Val Thr Val Asp Ile
            260                 265                 270

Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala Val Tyr Phe
        275                 280                 285
```

```
Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr Thr Ala Ile
    290                 295                 300

His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser Trp Ser Gly
305                 310                 315                 320

Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met Asn Arg Ala
                325                 330                 335

Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala Ala Ala Gly
            340                 345                 350

Asp Gln Gly Ser Thr Ser Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr His Val His
        355                 360                 365

Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu
    370                 375                 380

Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Gln Gly
385                 390                 395                 400

Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
                405                 410                 415

Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
            420                 425                 430

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
        435                 440                 445

Gln Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Ile Gly
    450                 455                 460

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465                 470                 475                 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
                485                 490                 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
            500                 505                 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
        515                 520                 525
```

```
Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
    530                 535                 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
545                 550
```

<210> 43
<211> 581
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 43

```
Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1               5                   10                  15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
            20                  25                  30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
        35                  40                  45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
    50                  55                  60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65                  70                  75                  80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
                85                  90                  95

Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
            100                 105                 110

Ala Val Leu Ser Gly Pro Asp Asp Ala Ile Asn Arg Ala Phe Gly Val
        115                 120                 125

Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu
    130                 135                 140

Gly Glu Val Thr Val Pro Ala Ser Ile Ala Pro Met Ile Glu Ala Val
145                 150                 155                 160
```

```
Leu Gly Leu Asp Thr Arg Pro Val Ala Arg Pro His Phe Arg Met Gln
                165                 170                 175

Arg Arg Ala Glu Gly Gly Phe Glu Ala Arg Ser Gln Ala Ala Ala Pro
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln Phe Pro Glu
        195                 200                 205

Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser Leu Gly Val
225                 230                 235                 240

Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala Ser Asn Gln
                245                 250                 255

Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu Leu Asp Ile
            260                 265                 270

Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala Val Tyr Phe
        275                 280                 285

Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr Thr Ala Ile
    290                 295                 300

His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser Trp Ser Gly
305                 310                 315                 320

Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met Asn Arg Ala
                325                 330                 335

Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala Ala Ala Gly
            340                 345                 350

Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr His Val His
        355                 360                 365

Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu
    370                 375                 380

Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Asp Gly
385                 390                 395                 400
```

```
Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
                405                 410                 415

Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
            420                 425                 430

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
        435                 440                 445

Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Ile Gly
    450                 455                 460

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465                 470                 475                 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
                485                 490                 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
            500                 505                 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
        515                 520                 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
    530                 535                 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro Gly Ser Ser Gly Ser Ser Gly
545                 550                 555                 560

Ser Gln Pro Gln Leu Pro Tyr Gly Ser Ser Gly Ser Ser Gly Ser His
                565                 570                 575

His His His His His
            580
```

<210> 44
<211> 553
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 44

```
Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1               5                  10                  15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
            20                  25                  30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
        35                  40                  45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
    50                  55                  60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65                  70                  75                  80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
                85                  90                  95

Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
            100                 105                 110

Ala Val Leu Ser Gly Pro Asp Asp Ala Ile Asn Arg Ala Phe Gly Val
        115                 120                 125

Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu
    130                 135                 140

Gly Glu Val Thr Val Pro Ala Ser Ile Ala Pro Met Ile Glu Ala Val
145                 150                 155                 160

Leu Gly Leu Asp Thr Arg Pro Val Ala Arg Pro His Phe Arg Met Gln
                165                 170                 175

Arg Arg Ala Glu Gly Gly Phe Glu Ala Arg Ser Gln Ala Ala Ala Pro
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln Phe Pro Glu
        195                 200                 205

Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser Leu Gly Val
225                 230                 235                 240
```

```
Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala Ser Asn Gln
                245                 250                 255

Pro Thr Gly Asp Pro Glu Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu Leu Asp Ile
            260                 265                 270

Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala Val Tyr Phe
        275                 280                 285

Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr Thr Ala Ile
    290                 295                 300

His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser Trp Ser Gly
305                 310                 315                 320

Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met Asn Arg Ala
                325                 330                 335

Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala Ala Ala Gly
            340                 345                 350

Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr His Val His
        355                 360                 365

Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu
    370                 375                 380

Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Asp Gly
385                 390                 395                 400

Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
                405                 410                 415

Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
            420                 425                 430

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
        435                 440                 445

Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Ile Gly
    450                 455                 460

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465                 470                 475                 480
```

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
485 490 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
500 505 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
515 520 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
530 535 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
545 550

<210> 45
<211> 553
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 45

Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1 5 10 15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
20 25 30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
35 40 45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
50 55 60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65 70 75 80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
85 90 95

Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
100 105 110

```
Ala Val Leu Ser Gly Pro Asp Asp Ala Ile Asn Arg Ala Phe Gly Val
        115                 120                 125

Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu
    130                 135                 140

Gly Glu Val Thr Val Pro Ala Ser Ile Ala Pro Met Ile Glu Ala Val
145                 150                 155                 160

Leu Gly Leu Asp Thr Arg Pro Val Ala Arg Ala His Phe Arg Met Gln
                165                 170                 175

Arg Arg Ala Glu Gly Gly Phe Glu Ala Arg Ser Gln Ala Ala Ala Pro
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln Phe Pro Glu
        195                 200                 205

Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser Leu Gly Val
225                 230                 235                 240

Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala Ser Asn Gln
                245                 250                 255

Pro Thr Gly Asp Pro Glu Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu Leu Asp Ile
            260                 265                 270

Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala Val Tyr Phe
        275                 280                 285

Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr Thr Ala Ile
    290                 295                 300

His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser Trp Ser Gly
305                 310                 315                 320

Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met Asn Arg Ala
                325                 330                 335

Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala Ala Ala Gly
            340                 345                 350
```

Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr His Val His
355 360 365

Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu
370 375 380

Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Asp Gly
385 390 395 400

Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
405 410 415

Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
420 425 430

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
435 440 445

Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Ile Gly
450 455 460

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465 470 475 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
485 490 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
500 505 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
515 520 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
530 535 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
545 550

<210> 46
<211> 553
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 46

Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1 5 10 15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
20 25 30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
35 40 45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
50 55 60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65 70 75 80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
85 90 95

Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
100 105 110

Ala Val Leu Ser Gly Pro Asp Asp Ala Ile Asn Arg Ala Phe Gly Val
115 120 125

Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu
130 135 140

Gly Glu Val Thr Val Pro Ala Ser Ile Ala Pro Met Ile Glu Ala Val
145 150 155 160

Leu Gly Leu Asp Thr Arg Pro Val Ala Arg Arg His Phe Arg Met Gln
165 170 175

Arg Arg Ala Glu Gly Gly Phe Glu Ala Arg Ser Gln Ala Ala Ala Pro
180 185 190

Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln Phe Pro Glu
195 200 205

Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly
210 215 220

```
Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser Leu Gly Val
225                 230                 235                 240

Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala Ser Asn Gln
                245                 250                 255

Pro Thr Gly Asp Pro Glu Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu Leu Asp Ile
            260                 265                 270

Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala Val Tyr Phe
        275                 280                 285

Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr Thr Ala Ile
    290                 295                 300

His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser Trp Ser Gly
305                 310                 315                 320

Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met Asn Arg Ala
                325                 330                 335

Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala Ala Ala Gly
            340                 345                 350

Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr His Val His
        355                 360                 365

Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu
    370                 375                 380

Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Asp Gly
385                 390                 395                 400

Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
                405                 410                 415

Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
            420                 425                 430

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
        435                 440                 445

Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Ile Gly
```

450 455 460

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465 470 475 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
485 490 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
500 505 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
515 520 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
530 535 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
545 550

<210> 47
<211> 553
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 47

Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1 5 10 15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
20 25 30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
35 40 45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
50 55 60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65 70 75 80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
85 90 95

```
Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
            100                 105                 110

Ala Val Leu Ser Gly Pro Asp Asp Ala Ile Asn Arg Ala Phe Gly Val
        115                 120                 125

Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu
    130                 135                 140

Gly Glu Val Thr Val Pro Ala Ser Ile Ala Pro Met Ile Glu Ala Val
145                 150                 155                 160

Leu Gly Leu Asp Thr Arg Pro Val Ala Arg Ser His Phe Arg Met Gln
                165                 170                 175

Arg Arg Ala Glu Gly Gly Phe Glu Ala Arg Ser Gln Ala Ala Ala Pro
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln Phe Pro Glu
        195                 200                 205

Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser Leu Gly Val
225                 230                 235                 240

Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala Ser Asn Gln
                245                 250                 255

Pro Thr Gly Asp Pro Glu Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu Leu Asp Ile
            260                 265                 270

Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala Val Tyr Phe
        275                 280                 285

Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr Thr Ala Ile
    290                 295                 300

His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser Trp Ser Gly
305                 310                 315                 320

Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met Asn Arg Ala
```

325 330 335

Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala Ala Ala Gly
340 345 350

Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr His Val His
355 360 365

Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu
370 375 380

Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Asp Gly
385 390 395 400

Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
405 410 415

Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
420 425 430

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
435 440 445

Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Ile Gly
450 455 460

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465 470 475 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
485 490 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
500 505 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
515 520 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
530 535 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
545 550

<210> 48
<211> 553
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 48

Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1 5 10 15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
20 25 30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
35 40 45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
50 55 60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65 70 75 80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
85 90 95

Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
100 105 110

Ala Val Leu Ser Gly Pro Asp Asp Ala Ile Asn Arg Ala Phe Gly Val
115 120 125

Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu
130 135 140

Gly Glu Val Thr Val Pro Ala Ser Ile Ala Pro Met Ile Glu Ala Val
145 150 155 160

Leu Gly Leu Asp Thr Arg Pro Val Ala Arg Pro Ala Phe Arg Met Gln
165 170 175

Arg Arg Ala Glu Gly Gly Phe Glu Ala Arg Ser Gln Ala Ala Ala Pro
180 185 190

Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln Phe Pro Glu

195 200 205

Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly
210 215 220

Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser Leu Gly Val
225 230 235 240

Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala Ser Asn Gln
245 250 255

Pro Thr Gly Asp Pro Glu Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu Leu Asp Ile
260 265 270

Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala Val Tyr Phe
275 280 285

Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr Thr Ala Ile
290 295 300

His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser Trp Ser Gly
305 310 315 320

Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met Asn Arg Ala
325 330 335

Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala Ala Ala Gly
340 345 350

Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr His Val His
355 360 365

Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu
370 375 380

Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Asp Gly
385 390 395 400

Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
405 410 415

Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
420 425 430

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
435 440 445

Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Ile Gly
450 455 460

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465 470 475 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
485 490 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
500 505 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
515 520 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
530 535 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
545 550

<210> 49
<211> 553
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 49

Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1 5 10 15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
20 25 30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
35 40 45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
50 55 60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala

65 70 75 80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
85 90 95

Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
100 105 110

Ala Val Leu Ser Gly Pro Asp Asp Ala Ile Asn Arg Ala Phe Gly Val
115 120 125

Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu
130 135 140

Gly Glu Val Thr Val Pro Ala Ser Ile Ala Pro Met Ile Glu Ala Val
145 150 155 160

Leu Gly Leu Asp Thr Arg Pro Val Ala Arg Pro Arg Phe Arg Met Gln
165 170 175

Arg Arg Ala Glu Gly Gly Phe Glu Ala Arg Ser Gln Ala Ala Ala Pro
180 185 190

Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln Phe Pro Glu
195 200 205

Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly
210 215 220

Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser Leu Gly Val
225 230 235 240

Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala Ser Asn Gln
245 250 255

Pro Thr Gly Asp Pro Glu Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu Leu Asp Ile
260 265 270

Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala Val Tyr Phe
275 280 285

Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr Thr Ala Ile
290 295 300

```
His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser Trp Ser Gly
305                 310                 315                 320

Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met Asn Arg Ala
                325                 330                 335

Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala Ala Ala Gly
            340                 345                 350

Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr His Val His
        355                 360                 365

Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu
    370                 375                 380

Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Asp Gly
385                 390                 395                 400

Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
                405                 410                 415

Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
            420                 425                 430

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
        435                 440                 445

Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Ile Gly
    450                 455                 460

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465                 470                 475                 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
                485                 490                 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
            500                 505                 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
        515                 520                 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
    530                 535                 540
```

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
545 550

<210> 50
<211> 553
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 50

Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1 5 10 15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
20 25 30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
35 40 45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
50 55 60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65 70 75 80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
85 90 95

Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
100 105 110

Ala Val Leu Ser Gly Pro Asp Asp Ala Ile Asn Arg Ala Phe Gly Val
115 120 125

Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu
130 135 140

Gly Glu Val Thr Val Pro Ala Ser Ile Ala Pro Met Ile Glu Ala Val
145 150 155 160

Leu Gly Leu Asp Thr Arg Pro Val Ala Arg Pro Ser Phe Arg Met Gln
165 170 175

```
Arg Arg Ala Glu Gly Gly Phe Glu Ala Arg Ser Gln Ala Ala Ala Pro
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln Phe Pro Glu
        195                 200                 205

Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser Leu Gly Val
225                 230                 235                 240

Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala Ser Asn Gln
                245                 250                 255

Pro Thr Gly Asp Pro Glu Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu Leu Asp Ile
            260                 265                 270

Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala Val Tyr Phe
        275                 280                 285

Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr Thr Ala Ile
    290                 295                 300

His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser Trp Ser Gly
305                 310                 315                 320

Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met Asn Arg Ala
                325                 330                 335

Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala Ala Ala Gly
            340                 345                 350

Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr His Val His
        355                 360                 365

Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu
    370                 375                 380

Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Asp Gly
385                 390                 395                 400

Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
                405                 410                 415
```

```
Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
            420                 425                 430

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
        435                 440                 445

Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Ile Gly
    450                 455                 460

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465                 470                 475                 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
                485                 490                 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
            500                 505                 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
        515                 520                 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
    530                 535                 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
545                 550
```

<210> 51
<211> 553
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 51

```
Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1               5                   10                  15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
            20                  25                  30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
        35                  40                  45
```

```
Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
    50                  55                  60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65                  70                  75                  80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
                85                  90                  95

Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
            100                 105                 110

Ala Val Leu Ser Gly Pro Asp Asp Ala Ile Asn Arg Ala Phe Gly Val
        115                 120                 125

Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu
    130                 135                 140

Gly Glu Val Thr Val Pro Ala Ser Ile Ala Pro Met Ile Glu Ala Val
145                 150                 155                 160

Leu Gly Leu Asp Thr Arg Pro Val Ala Arg Pro His Arg Arg Met Gln
                165                 170                 175

Arg Arg Ala Glu Gly Gly Phe Glu Ala Arg Ser Gln Ala Ala Ala Pro
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln Phe Pro Glu
        195                 200                 205

Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser Leu Gly Val
225                 230                 235                 240

Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala Ser Asn Gln
                245                 250                 255

Pro Thr Gly Asp Pro Glu Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu Leu Asp Ile
            260                 265                 270

Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala Val Tyr Phe
        275                 280                 285
```

```
Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr Thr Ala Ile
    290                 295                 300

His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser Trp Ser Gly
305                 310                 315                 320

Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met Asn Arg Ala
                325                 330                 335

Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala Ala Ala Gly
            340                 345                 350

Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr His Val His
        355                 360                 365

Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu
    370                 375                 380

Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Asp Gly
385                 390                 395                 400

Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
                405                 410                 415

Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
            420                 425                 430

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
        435                 440                 445

Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Ile Gly
    450                 455                 460

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465                 470                 475                 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
                485                 490                 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
            500                 505                 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
        515                 520                 525
```

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
530 535 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
545 550

<210> 52
<211> 553
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 52

Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1 5 10 15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
20 25 30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
35 40 45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
50 55 60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65 70 75 80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
85 90 95

Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
100 105 110

Ala Val Leu Ser Gly Pro Asp Asp Ala Ile Asn Arg Ala Phe Gly Val
115 120 125

Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu
130 135 140

Gly Glu Val Thr Val Pro Ala Ser Ile Ala Pro Met Ile Glu Ala Val
145 150 155 160

```
Leu Gly Leu Asp Thr Arg Pro Val Ala Arg Pro His Ser Arg Met Gln
                165                 170                 175

Arg Arg Ala Glu Gly Gly Phe Glu Ala Arg Ser Gln Ala Ala Ala Pro
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln Phe Pro Glu
        195                 200                 205

Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser Leu Gly Val
225                 230                 235                 240

Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala Ser Asn Gln
                245                 250                 255

Pro Thr Gly Asp Pro Glu Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu Leu Asp Ile
            260                 265                 270

Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala Val Tyr Phe
        275                 280                 285

Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr Thr Ala Ile
    290                 295                 300

His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser Trp Ser Gly
305                 310                 315                 320

Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met Asn Arg Ala
                325                 330                 335

Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala Ala Ala Gly
            340                 345                 350

Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr His Val His
        355                 360                 365

Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu
    370                 375                 380

Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Asp Gly
385                 390                 395                 400
```

```
Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
                405                 410                 415

Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
            420                 425                 430

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
        435                 440                 445

Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Ile Gly
    450                 455                 460

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465                 470                 475                 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
                485                 490                 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
            500                 505                 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
        515                 520                 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
    530                 535                 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
545                 550
```

<210> 53
<211> 553
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 53

```
Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1               5                   10                  15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
            20                  25                  30
```

```
Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
        35                  40                  45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
    50                  55                  60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65                  70                  75                  80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
                85                  90                  95

Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
            100                 105                 110

Ala Val Leu Ser Gly Pro Asp Asp Ala Ile Asn Arg Ala Phe Gly Val
        115                 120                 125

Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu
    130                 135                 140

Gly Glu Val Thr Val Pro Ala Ser Ile Ala Pro Met Ile Glu Ala Val
145                 150                 155                 160

Leu Gly Leu Asp Thr Arg Pro Val Ala Arg Pro His Phe Ser Met Gln
                165                 170                 175

Arg Arg Ala Glu Gly Gly Phe Glu Ala Arg Ser Gln Ala Ala Ala Pro
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln Phe Pro Glu
        195                 200                 205

Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser Leu Gly Val
225                 230                 235                 240

Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala Ser Asn Gln
                245                 250                 255

Pro Thr Gly Asp Pro Glu Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu Leu Asp Ile
            260                 265                 270
```

```
Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala Val Tyr Phe
        275                 280                 285

Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr Thr Ala Ile
    290                 295                 300

His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser Trp Ser Gly
305                 310                 315                 320

Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met Asn Arg Ala
                325                 330                 335

Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala Ala Ala Gly
            340                 345                 350

Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr His Val His
        355                 360                 365

Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu
    370                 375                 380

Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Asp Gly
385                 390                 395                 400

Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
                405                 410                 415

Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
            420                 425                 430

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
        435                 440                 445

Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Ile Gly
    450                 455                 460

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465                 470                 475                 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
                485                 490                 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
```

500 505 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
515 520 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
530 535 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
545 550

<210> 54
<211> 553
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 54

Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1 5 10 15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
20 25 30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
35 40 45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
50 55 60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65 70 75 80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
85 90 95

Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
100 105 110

Ala Val Leu Ser Gly Pro Asp Asp Ala Ile Asn Arg Ala Phe Gly Val
115 120 125

Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu
130 135 140

```
Gly Glu Val Thr Val Pro Ala Ser Ile Ala Pro Met Ile Glu Ala Val
145                 150                 155                 160

Leu Gly Leu Asp Thr Arg Pro Val Ala Arg Arg Arg Phe Arg Met Gln
                165                 170                 175

Arg Arg Ala Glu Gly Gly Phe Glu Ala Arg Ser Gln Ala Ala Ala Pro
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln Phe Pro Glu
        195                 200                 205

Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser Leu Gly Val
225                 230                 235                 240

Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala Ser Asn Gln
                245                 250                 255

Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu Leu Asp Ile
            260                 265                 270

Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala Val Tyr Phe
        275                 280                 285

Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr Thr Ala Ile
    290                 295                 300

His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser Trp Ser Gly
305                 310                 315                 320

Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met Asn Arg Ala
                325                 330                 335

Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala Ala Ala Gly
            340                 345                 350

Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr His Val His
        355                 360                 365

Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu
```

370 375 380

Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Asp Gly
385 390 395 400

Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
405 410 415

Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
420 425 430

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
435 440 445

Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Ile Gly
450 455 460

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465 470 475 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
485 490 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
500 505 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
515 520 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
530 535 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
545 550

<210> 55
<211> 553
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 55

Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1 5 10 15

```
Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
            20                  25                  30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
        35                  40                  45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
    50                  55                  60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65                  70                  75                  80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
                85                  90                  95

Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
            100                 105                 110

Ala Val Leu Ser Gly Pro Asp Asp Ala Ile Asn Arg Ala Phe Gly Val
        115                 120                 125

Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu
    130                 135                 140

Gly Glu Val Thr Val Pro Ala Ser Ile Ala Pro Met Ile Glu Ala Val
145                 150                 155                 160

Leu Gly Leu Asp Thr Arg Pro Val Ala Arg Arg Arg Phe Arg Met Gln
                165                 170                 175

Arg Arg Ala Glu Gly Gly Phe Glu Ala Arg Ser Gln Ala Ala Ala Pro
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln Phe Pro Glu
        195                 200                 205

Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser Leu Gly Val
225                 230                 235                 240

Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala Ser Asn Gln
```

```
                245                 250                 255

Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu Leu Asp Ile
            260                 265                 270

Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala Val Tyr Phe
        275                 280                 285

Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr Thr Ala Ile
    290                 295                 300

His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser Trp Ser Gly
305                 310                 315                 320

Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met Asn Arg Ala
                325                 330                 335

Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala Ala Ala Gly
            340                 345                 350

Asp Ser Gly Ser Thr Ser Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr His Val His
        355                 360                 365

Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu
    370                 375                 380

Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Asp Gly
385                 390                 395                 400

Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
                405                 410                 415

Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
            420                 425                 430

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
        435                 440                 445

Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Thr Gly
    450                 455                 460

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465                 470                 475                 480
```

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
485 490 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
500 505 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
515 520 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
530 535 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
545 550

<210> 56
<211> 553
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 56

Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1 5 10 15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
20 25 30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
35 40 45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
50 55 60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65 70 75 80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
85 90 95

Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
100 105 110

Ala Val Leu Ser Gly Pro Asp Asp Ala Ile Asn Arg Ala Phe Gly Val

```
        115                 120                 125

Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu
    130                 135                 140

Gly Glu Val Thr Val Pro Ala Ser Ile Ala Pro Met Ile Glu Ala Val
145                 150                 155                 160

Leu Gly Leu Asp Thr Arg Pro Val Ala Arg Arg Arg Phe Arg Met Gln
                165                 170                 175

Arg Arg Ala Glu Gly Gly Phe Glu Ala Arg Ser Gln Ala Ala Ala Pro
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln Phe Pro Glu
        195                 200                 205

Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser Leu Gly Val
225                 230                 235                 240

Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala Ser Asn Gln
                245                 250                 255

Pro Thr Gly Asp Pro Glu Gly Pro Asp Gly Glu Val Thr Leu Asp Ile
            260                 265                 270

Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala Val Tyr Phe
        275                 280                 285

Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr Thr Ala Ile
    290                 295                 300

His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser Trp Ser Gly
305                 310                 315                 320

Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met Asn Arg Ala
                325                 330                 335

Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala Ala Ala Gly
            340                 345                 350
```

```
Asp Gln Gly Ser Thr Ser Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr His Val His
        355                 360                 365

Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu
    370                 375                 380

Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Gln Gly
385                 390                 395                 400

Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
                405                 410                 415

Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
            420                 425                 430

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
        435                 440                 445

Gln Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Thr Gly
    450                 455                 460

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465                 470                 475                 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
                485                 490                 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
            500                 505                 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
        515                 520                 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
    530                 535                 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
545                 550
```

<210> 57
<211> 553
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 57

```
Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1               5                  10                  15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
            20                  25                  30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
        35                  40                  45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
    50                  55                  60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65                  70                  75                  80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
                85                  90                  95

Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
            100                 105                 110

Ala Val Leu Ser Gly Pro Asp Asp Ala Ile Asn Arg Ala Phe Gly Val
        115                 120                 125

Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu
    130                 135                 140

Gly Glu Val Thr Val Pro Ala Ser Ile Ala Pro Met Ile Glu Ala Val
145                 150                 155                 160

Leu Gly Leu Asp Thr Arg Pro Val Ala Arg Arg Arg Phe Arg Met Gln
                165                 170                 175

Arg Arg Ala Glu Gly Gly Phe Glu Ala Arg Ser Gln Ala Ala Ala Pro
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln Phe Pro Glu
        195                 200                 205

Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly
    210                 215                 220
```

```
Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser Leu Gly Val
225                 230                 235                 240

Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala Ser Asn Gln
                245                 250                 255

Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Thr Leu Asp Ile
            260                 265                 270

Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala Val Tyr Phe
        275                 280                 285

Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr Thr Ala Ile
    290                 295                 300

His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser Trp Ala Gly
305                 310                 315                 320

Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met Asn Arg Ala
                325                 330                 335

Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala Ala Ala Gly
            340                 345                 350

Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr His Val Phe
        355                 360                 365

Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu
    370                 375                 380

Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Gln Gly
385                 390                 395                 400

Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
                405                 410                 415

Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
            420                 425                 430

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
        435                 440                 445

Gln Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Thr Gly
    450                 455                 460
```

```
Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465                 470                 475                 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
                485                 490                 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
            500                 505                 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
        515                 520                 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
    530                 535                 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
545                 550
```

<210> 58
<211> 553
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 58

```
Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1               5                   10                  15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
            20                  25                  30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
        35                  40                  45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
    50                  55                  60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65                  70                  75                  80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
                85                  90                  95
```

```
Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
            100                 105                 110

Ala Val Leu Ser Gly Pro Asp Asp Ala Ile Asn Arg Ala Phe Gly Val
        115                 120                 125

Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu
    130                 135                 140

Gly Glu Val Thr Val Pro Ala Ser Ile Ala Pro Met Ile Glu Ala Val
145                 150                 155                 160

Leu Gly Leu Asp Thr Arg Pro Val Ala Arg Arg Arg Phe Arg Met Gln
                165                 170                 175

Arg Arg Ala Glu Gly Gly Phe Glu Ala Arg Ser Gln Ala Ala Ala Pro
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln Phe Pro Glu
        195                 200                 205

Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser Leu Gly Val
225                 230                 235                 240

Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala Ser Asn Gln
                245                 250                 255

Pro Thr Gly Asp Pro Glu Gly Pro Asp Gly Glu Val Thr Val Asp Ile
            260                 265                 270

Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala Val Tyr Phe
        275                 280                 285

Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr Thr Ala Ile
    290                 295                 300

His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser Trp Ser Gly
305                 310                 315                 320

Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met Asn Arg Ala
                325                 330                 335
```

```
Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala Ala Ala Gly
            340                 345                 350

Asp Gln Gly Ser Thr Ser Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr His Val His
        355                 360                 365

Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu
    370                 375                 380

Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Gln Gly
385                 390                 395                 400

Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
                405                 410                 415

Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
            420                 425                 430

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
        435                 440                 445

Gln Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Ile Gly
    450                 455                 460

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465                 470                 475                 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
                485                 490                 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
            500                 505                 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
        515                 520                 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
    530                 535                 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
545                 550
```

<210> 59
<211> 553

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 59

Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1 5 10 15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
20 25 30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
35 40 45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
50 55 60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65 70 75 80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
85 90 95

Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
100 105 110

Ala Val Leu Ser Gly Pro Asp Asp Ala Ile Asn Arg Ala Phe Gly Val
115 120 125

Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu
130 135 140

Gly Glu Val Thr Val Pro Ala Ser Ile Ala Pro Met Ile Glu Ala Val
145 150 155 160

Leu Gly Leu Asp Thr Arg Pro Val Ala Arg Arg Arg Phe Arg Met Gln
165 170 175

Arg Arg Ala Glu Gly Gly Phe Glu Ala Arg Ser Gln Ala Ala Ala Pro
180 185 190

Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln Phe Pro Glu
195 200 205

```
Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser Leu Gly Val
225                 230                 235                 240

Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala Ser Asn Gln
                245                 250                 255

Pro Thr Gly Asp Pro Glu Gly Pro Asp Gly Glu Val Thr Leu Asp Ile
            260                 265                 270

Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala Val Tyr Phe
        275                 280                 285

Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr Thr Ala Ile
    290                 295                 300

His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser Trp Ser Met
305                 310                 315                 320

Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met Asn Arg Ala
                325                 330                 335

Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala Ala Ala Gly
            340                 345                 350

Asp Gln Gly Ser Thr Ser Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr His Val His
        355                 360                 365

Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu
    370                 375                 380

Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Gln Gly
385                 390                 395                 400

Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
                405                 410                 415

Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
            420                 425                 430

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
        435                 440                 445
```

Gln Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Thr Gly
450 455 460

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465 470 475 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
485 490 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
500 505 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
515 520 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
530 535 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
545 550

<210> 60
<211> 553
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 60

Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1 5 10 15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
20 25 30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
35 40 45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
50 55 60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65 70 75 80

```
Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
                85                  90                  95

Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
            100                 105                 110

Ala Val Leu Ser Gly Pro Asp Asp Ala Ile Asn Arg Ala Phe Gly Val
        115                 120                 125

Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu
    130                 135                 140

Gly Glu Val Thr Val Pro Ala Ser Ile Ala Pro Met Ile Glu Ala Val
145                 150                 155                 160

Leu Gly Leu Asp Thr Arg Pro Val Ala Arg Arg Arg Phe Arg Met Gln
                165                 170                 175

Arg Arg Ala Glu Gly Gly Phe Glu Ala Arg Ser Gln Ala Ala Ala Pro
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln Phe Pro Glu
        195                 200                 205

Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser Leu Gly Val
225                 230                 235                 240

Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala Ser Asn Gln
                245                 250                 255

Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Thr Leu Asp Ile
            260                 265                 270

Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala Val Tyr Phe
        275                 280                 285

Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr Thr Ala Ile
    290                 295                 300

His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser Trp Ala Met
305                 310                 315                 320
```

```
Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met Asn Arg Ala
                325                 330                 335

Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala Ala Ala Gly
            340                 345                 350

Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr His Val Phe
        355                 360                 365

Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu
    370                 375                 380

Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Gln Gly
385                 390                 395                 400

Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
                405                 410                 415

Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
            420                 425                 430

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
        435                 440                 445

Gln Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Thr Gly
    450                 455                 460

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465                 470                 475                 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
                485                 490                 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
            500                 505                 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
        515                 520                 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
    530                 535                 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
```

545 550

<210> 61
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 61

Pro Gln Gln Pro Ile Pro Gln Gln Pro Gln Pro Tyr Pro Gln Gln
1 5 10 15

<210> 62
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 62

Gln Pro Phe Pro Gln Gln Pro Glu Gln Ile Ile Pro Gln Gln Pro
1 5 10 15

<210> 63
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 63

Leu Gln Pro Phe Pro Gln Pro Gln Leu Pro Tyr Pro Gln Pro Gln
1 5 10 15

<210> 64
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 64

Gln Pro Phe Pro Gln Pro Gln Gln Pro Phe Pro Trp Gln Pro
1 5 10

<210> 65
<211> 4
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 65

Pro Gln Leu Pro
1

<210> 66
<211> 4
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 66

Pro Gln Gln Pro
1

<210> 67
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 67

Pro Phe Pro Gln Pro Gln Leu Pro Tyr
1 5

<210> 68
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 68

Pro Phe Pro Gln Pro Gln Gln Pro Phe
1 5

<210> 69
<211> 33
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 69

Leu Gln Leu Gln Pro Phe Pro Gln Pro Gln Leu Pro Tyr Pro Gln Pro
1 5 10 15

Gln Leu Pro Tyr Pro Gln Pro Gln Leu Pro Tyr Pro Gln Pro Gln Pro
20 25 30

Phe

<210> 70
<211> 26
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 70

Phe Leu Gln Pro Gln Gln Pro Phe Pro Gln Gln Pro Gln Gln Pro Tyr
1 5 10 15

Pro Gln Gln Pro Gln Gln Pro Phe Pro Gln
20 25

<210> 71
<211> 363
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 71

Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1 5 10 15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
20 25 30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
35 40 45

```
Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
    50                  55                  60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu
65                  70                  75                  80

Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
                85                  90                  95

Val Tyr Phe Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
            100                 105                 110

Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
        115                 120                 125

Trp Ser Gly Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met
    130                 135                 140

Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
145                 150                 155                 160

Ala Ala Gly Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr
                165                 170                 175

His Val His Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
            180                 185                 190

Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
        195                 200                 205

Asn Asp Gly Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
    210                 215                 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
225                 230                 235                 240

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
                245                 250                 255

Ala Asp Pro Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
            260                 265                 270

Val Ile Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
        275                 280                 285
```

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
290 295 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305 310 315 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
325 330 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
340 345 350

Gln Ala Leu Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln
355 360

<210> 72
<211> 364
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 72

Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1 5 10 15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
20 25 30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
35 40 45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
50 55 60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Glu Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu
65 70 75 80

Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
85 90 95

Val Tyr Phe Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
100 105 110

```
Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
        115                 120                 125

Trp Ser Gly Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met
    130                 135                 140

Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
145                 150                 155                 160

Ala Ala Gly Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr
                165                 170                 175

His Val His Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
            180                 185                 190

Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
        195                 200                 205

Asn Asp Gly Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
    210                 215                 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
225                 230                 235                 240

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
                245                 250                 255

Ala Asp Pro Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
            260                 265                 270

Val Ile Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
        275                 280                 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
    290                 295                 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305                 310                 315                 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
                325                 330                 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
            340                 345                 350
```

Gln Ala Leu Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
355 360

<210> 73
<211> 364
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 73

Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1 5 10 15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
20 25 30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
35 40 45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
50 55 60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Ala Glu
65 70 75 80

Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
85 90 95

Val Tyr Phe Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
100 105 110

Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
115 120 125

Trp Ser Gly Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met
130 135 140

Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
145 150 155 160

Ala Ala Gly Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr
165 170 175

```
His Val His Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
            180                 185                 190

Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
        195                 200                 205

Asn Asp Gly Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
    210                 215                 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
225                 230                 235                 240

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
                245                 250                 255

Ala Asp Pro Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
            260                 265                 270

Val Ile Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
        275                 280                 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
    290                 295                 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305                 310                 315                 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
                325                 330                 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
            340                 345                 350

Gln Ala Leu Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
        355                 360
```

<210> 74
<211> 364
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 74

```
Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
```

```
1               5                  10                  15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
            20                  25                  30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
        35                  40                  45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
    50                  55                  60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Ser Glu
65                  70                  75                  80

Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
                85                  90                  95

Val Tyr Phe Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
            100                 105                 110

Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
        115                 120                 125

Trp Ser Gly Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met
    130                 135                 140

Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
145                 150                 155                 160

Ala Ala Gly Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr
                165                 170                 175

His Val His Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
            180                 185                 190

Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
        195                 200                 205

Asn Asp Gly Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
    210                 215                 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
225                 230                 235                 240
```

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
245 250 255

Ala Asp Pro Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
260 265 270

Val Ile Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
275 280 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
290 295 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305 310 315 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
325 330 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
340 345 350

Gln Ala Leu Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
355 360

<210> 75
<211> 364
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 75

Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1 5 10 15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
20 25 30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
35 40 45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
50 55 60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Thr Glu

65 70 75 80

Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
85 90 95

Val Tyr Phe Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
100 105 110

Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
115 120 125

Trp Ser Gly Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met
130 135 140

Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
145 150 155 160

Ala Ala Gly Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr
165 170 175

His Val His Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
180 185 190

Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
195 200 205

Asn Asp Gly Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
210 215 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
225 230 235 240

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
245 250 255

Ala Asp Pro Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
260 265 270

Val Ile Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
275 280 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
290 295 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305 310 315 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
325 330 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
340 345 350

Gln Ala Leu Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
355 360

<210> 76
<211> 364
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 76

Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1 5 10 15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
20 25 30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
35 40 45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
50 55 60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Leu
65 70 75 80

Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
85 90 95

Val Tyr Phe Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
100 105 110

Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
115 120 125

Trp Ser Gly Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met

```
    130                 135                 140

Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
145                 150                 155                 160

Ala Ala Gly Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr
                165                 170                 175

His Val His Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
            180                 185                 190

Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
        195                 200                 205

Asn Asp Gly Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
    210                 215                 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
225                 230                 235                 240

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
                245                 250                 255

Ala Asp Pro Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
            260                 265                 270

Val Ile Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
        275                 280                 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
    290                 295                 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305                 310                 315                 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
                325                 330                 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
            340                 345                 350

Gln Ala Leu Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
        355                 360
```

<210> 77
<211> 364
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 77

Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1 5 10 15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
20 25 30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
35 40 45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
50 55 60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Thr
65 70 75 80

Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
85 90 95

Val Tyr Phe Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
100 105 110

Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
115 120 125

Trp Ser Gly Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met
130 135 140

Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
145 150 155 160

Ala Ala Gly Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr
165 170 175

His Val His Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
180 185 190

Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp

```
        195                 200                 205

Asn Asp Gly Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
    210                 215                 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
225                 230                 235                 240

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
                245                 250                 255

Ala Asp Pro Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
            260                 265                 270

Val Ile Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
        275                 280                 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
    290                 295                 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305                 310                 315                 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
                325                 330                 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
            340                 345                 350

Gln Ala Leu Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
        355                 360


<210>  78
<211>  364
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo

<220>
<223>  Tổng hợp

<400>  78

Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1               5                   10                  15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
            20                  25                  30
```

```
Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
        35                  40                  45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
    50                  55                  60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu
65                  70                  75                  80

Ala Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
                85                  90                  95

Val Tyr Phe Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
            100                 105                 110

Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
        115                 120                 125

Trp Ser Gly Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met
    130                 135                 140

Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
145                 150                 155                 160

Ala Ala Gly Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr
                165                 170                 175

His Val His Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
            180                 185                 190

Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
        195                 200                 205

Asn Asp Gly Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
    210                 215                 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
225                 230                 235                 240

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
                245                 250                 255

Ala Asp Pro Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
```

260 265 270

Val Ile Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
275 280 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
290 295 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305 310 315 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
325 330 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
340 345 350

Gln Ala Leu Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
355 360

<210> 79
<211> 364
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 79

Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1 5 10 15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
20 25 30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
35 40 45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
50 55 60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu
65 70 75 80

Thr Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
85 90 95

```
Val Tyr Phe Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
            100                 105                 110

Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
        115                 120                 125

Trp Ser Gly Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met
    130                 135                 140

Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
145                 150                 155                 160

Ala Ala Gly Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr
                165                 170                 175

His Val His Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
            180                 185                 190

Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
        195                 200                 205

Asn Asp Gly Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
    210                 215                 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
225                 230                 235                 240

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
                245                 250                 255

Ala Asp Pro Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
            260                 265                 270

Val Ile Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
        275                 280                 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
    290                 295                 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305                 310                 315                 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
```

325 330 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
340 345 350

Gln Ala Leu Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
355 360

<210> 80
<211> 364
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 80

Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1 5 10 15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
20 25 30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
35 40 45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
50 55 60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu
65 70 75 80

Val Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
85 90 95

Val Tyr Phe Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
100 105 110

Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
115 120 125

Trp Ser Gly Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met
130 135 140

Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
145 150 155 160

```
Ala Ala Gly Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr
                165                 170                 175

His Val His Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
            180                 185                 190

Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
        195                 200                 205

Asn Asp Gly Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
    210                 215                 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
225                 230                 235                 240

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
                245                 250                 255

Ala Asp Pro Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
            260                 265                 270

Val Ile Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
        275                 280                 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
    290                 295                 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305                 310                 315                 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
                325                 330                 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
            340                 345                 350

Gln Ala Leu Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
        355                 360
```

<210> 81
<211> 364
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 81

```
Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1               5                  10                  15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
            20                  25                  30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
        35                  40                  45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
    50                  55                  60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu
65                  70                  75                  80

Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
                85                  90                  95

Val Tyr Phe Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
            100                 105                 110

Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
        115                 120                 125

Trp Ala Gly Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met
    130                 135                 140

Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
145                 150                 155                 160

Ala Ala Gly Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr
                165                 170                 175

His Val His Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
            180                 185                 190

Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
        195                 200                 205

Asn Asp Gly Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
    210                 215                 220
```

```
Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
225                 230                 235                 240

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
                245                 250                 255

Ala Asp Pro Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
            260                 265                 270

Val Ile Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
        275                 280                 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
    290                 295                 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305                 310                 315                 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
                325                 330                 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
            340                 345                 350

Gln Ala Leu Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
        355                 360
```

<210> 82
<211> 364
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 82

```
Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1               5                   10                  15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
            20                  25                  30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
        35                  40                  45
```

```
Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
    50                  55                  60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu
65                  70                  75                  80

Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
                85                  90                  95

Val Tyr Phe Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
            100                 105                 110

Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
        115                 120                 125

Trp Ser Gly Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met
    130                 135                 140

Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
145                 150                 155                 160

Ala Ala Gly Asp Ala Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr
                165                 170                 175

His Val His Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
            180                 185                 190

Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
        195                 200                 205

Asn Asp Gly Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
    210                 215                 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
225                 230                 235                 240

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
                245                 250                 255

Ala Asp Pro Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
            260                 265                 270

Val Ile Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
        275                 280                 285
```

```
Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
    290                 295                 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305                 310                 315                 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
                325                 330                 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
            340                 345                 350

Gln Ala Leu Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
        355                 360
```

<210> 83
<211> 364
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 83

```
Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1               5                   10                  15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
            20                  25                  30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
        35                  40                  45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
    50                  55                  60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu
65                  70                  75                  80

Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
                85                  90                  95

Val Tyr Phe Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
            100                 105                 110
```

```
Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
        115                 120                 125

Trp Ser Gly Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met
    130                 135                 140

Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
145                 150                 155                 160

Ala Ala Gly Asp Glu Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr
                165                 170                 175

His Val His Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
            180                 185                 190

Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
        195                 200                 205

Asn Asp Gly Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
    210                 215                 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
225                 230                 235                 240

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
                245                 250                 255

Ala Asp Pro Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
            260                 265                 270

Val Ile Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
        275                 280                 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
    290                 295                 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305                 310                 315                 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
                325                 330                 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
            340                 345                 350
```

Gln Ala Leu Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
355 360

<210> 84
<211> 364
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 84

Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1 5 10 15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
20 25 30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
35 40 45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
50 55 60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu
65 70 75 80

Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
85 90 95

Val Tyr Phe Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
100 105 110

Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
115 120 125

Trp Ser Gly Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met
130 135 140

Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
145 150 155 160

Ala Ala Gly Asp Gln Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr
165 170 175

```
His Val His Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
            180                 185                 190

Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
        195                 200                 205

Asn Asp Gly Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
    210                 215                 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
225                 230                 235                 240

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
                245                 250                 255

Ala Asp Pro Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
            260                 265                 270

Val Ile Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
        275                 280                 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
    290                 295                 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305                 310                 315                 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
                325                 330                 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
            340                 345                 350

Gln Ala Leu Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
        355                 360
```

<210> 85
<211> 364
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 85

```
Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1               5                  10                  15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
            20                  25                  30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
        35                  40                  45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
    50                  55                  60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu
65                  70                  75                  80

Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
                85                  90                  95

Val Tyr Phe Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
            100                 105                 110

Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
        115                 120                 125

Trp Ser Gly Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met
    130                 135                 140

Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
145                 150                 155                 160

Ala Ala Gly Asp Arg Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr
                165                 170                 175

His Val His Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
            180                 185                 190

Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
        195                 200                 205

Asn Asp Gly Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
    210                 215                 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
225                 230                 235                 240
```

```
Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
                245                 250                 255

Ala Asp Pro Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
            260                 265                 270

Val Ile Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
        275                 280                 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
    290                 295                 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305                 310                 315                 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
                325                 330                 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
            340                 345                 350

Gln Ala Leu Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
        355                 360
```

<210> 86
<211> 364
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 86

```
Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1               5                   10                  15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
            20                  25                  30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
        35                  40                  45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
    50                  55                  60
```

```
Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu
65                  70                  75                  80

Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
                85                  90                  95

Val Tyr Phe Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
            100                 105                 110

Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
        115                 120                 125

Trp Ser Gly Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met
    130                 135                 140

Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
145                 150                 155                 160

Ala Ala Gly Asp Tyr Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr
                165                 170                 175

His Val His Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
            180                 185                 190

Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
        195                 200                 205

Asn Asp Gly Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
    210                 215                 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
225                 230                 235                 240

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
                245                 250                 255

Ala Asp Pro Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
            260                 265                 270

Val Ile Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
        275                 280                 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
    290                 295                 300
```

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305 310 315 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
325 330 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
340 345 350

Gln Ala Leu Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
355 360

<210> 87
<211> 364
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 87

Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1 5 10 15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
20 25 30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
35 40 45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
50 55 60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu
65 70 75 80

Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
85 90 95

Val Tyr Phe Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
100 105 110

Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
115 120 125

```
Trp Ser Gly Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met
    130                 135                 140

Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
145                 150                 155                 160

Ala Ala Gly Asp Ser Gly Ser Thr Asn Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr
                165                 170                 175

His Val His Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
            180                 185                 190

Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
        195                 200                 205

Asn Asp Gly Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
    210                 215                 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
225                 230                 235                 240

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
                245                 250                 255

Ala Asp Pro Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
            260                 265                 270

Val Ile Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
        275                 280                 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
    290                 295                 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305                 310                 315                 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
                325                 330                 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
            340                 345                 350

Gln Ala Leu Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
        355                 360
```

<210> 88
<211> 364
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 88

```
Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1               5                  10                  15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
            20                  25                  30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
        35                  40                  45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
    50                  55                  60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu
65                  70                  75                  80

Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
                85                  90                  95

Val Tyr Phe Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
            100                 105                 110

Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
        115                 120                 125

Trp Ser Gly Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met
    130                 135                 140

Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
145                 150                 155                 160

Ala Ala Gly Asp Ser Gly Ser Thr Ser Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr
                165                 170                 175

His Val His Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
            180                 185                 190
```

```
Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
        195                 200                 205

Asn Asp Gly Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
    210                 215                 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
225                 230                 235                 240

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
                245                 250                 255

Ala Asp Pro Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
            260                 265                 270

Val Ile Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
        275                 280                 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
    290                 295                 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305                 310                 315                 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
                325                 330                 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
            340                 345                 350

Gln Ala Leu Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
        355                 360
```

<210> 89
<211> 364
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 89

```
Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1               5                   10                  15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
```

```
            20                  25                  30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
        35                  40                  45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
    50                  55                  60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu
65                  70                  75                  80

Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
                85                  90                  95

Val Tyr Phe Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
            100                 105                 110

Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
        115                 120                 125

Trp Ser Gly Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met
    130                 135                 140

Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
145                 150                 155                 160

Ala Ala Gly Asp Ser Gly Ser Thr Gln Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr
                165                 170                 175

His Val His Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
            180                 185                 190

Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
        195                 200                 205

Asn Asp Gly Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
    210                 215                 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
225                 230                 235                 240

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
                245                 250                 255
```

```
Ala Asp Pro Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
            260                 265                 270

Val Ile Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
        275                 280                 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
    290                 295                 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305                 310                 315                 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
                325                 330                 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
            340                 345                 350

Gln Ala Leu Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
        355                 360
```

<210> 90
<211> 364
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 90

```
Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1               5                   10                  15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
            20                  25                  30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
        35                  40                  45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
    50                  55                  60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu
65                  70                  75                  80

Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
```

```
                85                  90                  95

Val Tyr Phe Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
            100                 105                 110

Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
        115                 120                 125

Trp Ser Gly Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met
    130                 135                 140

Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
145                 150                 155                 160

Ala Ala Gly Asp Ser Gly Ser Thr Thr Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr
                165                 170                 175

His Val His Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
            180                 185                 190

Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
        195                 200                 205

Asn Asp Gly Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
    210                 215                 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
225                 230                 235                 240

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
                245                 250                 255

Ala Asp Pro Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
            260                 265                 270

Val Ile Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
        275                 280                 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
    290                 295                 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305                 310                 315                 320
```

```
Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
                325                 330                 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
            340                 345                 350

Gln Ala Leu Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
        355                 360
```

<210> 91
<211> 364
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 91

```
Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1               5                   10                  15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
            20                  25                  30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
        35                  40                  45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
    50                  55                  60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu
65                  70                  75                  80

Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
                85                  90                  95

Val Tyr Phe Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
            100                 105                 110

Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
        115                 120                 125

Trp Ser Gly Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met
    130                 135                 140

Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
```

145 150 155 160

Ala Ala Gly Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr
165 170 175

His Val Phe Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
180 185 190

Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
195 200 205

Asn Asp Gly Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
210 215 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
225 230 235 240

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
245 250 255

Ala Asp Pro Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
260 265 270

Val Ile Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
275 280 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
290 295 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305 310 315 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
325 330 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
340 345 350

Gln Ala Leu Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
355 360

<210> 92
<211> 364
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 92

Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1 5 10 15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
20 25 30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
35 40 45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
50 55 60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu
65 70 75 80

Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
85 90 95

Val Tyr Phe Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
100 105 110

Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
115 120 125

Trp Ser Gly Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met
130 135 140

Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
145 150 155 160

Ala Ala Gly Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr
165 170 175

His Val Gln Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
180 185 190

Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
195 200 205

Asn Asp Gly Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile

```
    210                 215                 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
225                 230                 235                 240

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
                245                 250                 255

Ala Asp Pro Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
            260                 265                 270

Val Ile Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
        275                 280                 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
    290                 295                 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305                 310                 315                 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
                325                 330                 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
            340                 345                 350

Gln Ala Leu Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
        355                 360
```

<210> 93
<211> 364
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 93

```
Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1               5                   10                  15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
            20                  25                  30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
        35                  40                  45
```

```
Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
    50                  55                  60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu
65                  70                  75                  80

Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
                85                  90                  95

Val Tyr Phe Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
            100                 105                 110

Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
        115                 120                 125

Trp Ser Gly Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met
    130                 135                 140

Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
145                 150                 155                 160

Ala Ala Gly Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr
                165                 170                 175

His Val His Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
            180                 185                 190

Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
        195                 200                 205

Asn Gln Gly Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
    210                 215                 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
225                 230                 235                 240

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
                245                 250                 255

Ala Asp Pro Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
            260                 265                 270

Val Ile Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
```

275 280 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
290 295 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305 310 315 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
325 330 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
340 345 350

Gln Ala Leu Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
355 360

<210> 94
<211> 364
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 94

Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1 5 10 15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
20 25 30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
35 40 45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
50 55 60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu
65 70 75 80

Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
85 90 95

Val Tyr Phe Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
100 105 110

```
Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
        115                 120                 125

Trp Ser Gly Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met
    130                 135                 140

Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
145                 150                 155                 160

Ala Ala Gly Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr
                165                 170                 175

His Val His Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
            180                 185                 190

Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
        195                 200                 205

Asn Gln Gly Pro Ser Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
    210                 215                 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
225                 230                 235                 240

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
                245                 250                 255

Ala Asp Pro Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
            260                 265                 270

Val Ile Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
        275                 280                 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
    290                 295                 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305                 310                 315                 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
                325                 330                 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
```

340 345 350

Gln Ala Leu Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
355 360

<210> 95
<211> 364
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 95

Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1 5 10 15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
20 25 30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
35 40 45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
50 55 60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu
65 70 75 80

Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
85 90 95

Val Tyr Phe Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
100 105 110

Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
115 120 125

Trp Ser Gly Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met
130 135 140

Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
145 150 155 160

Ala Ala Gly Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr
165 170 175

```
His Val His Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
            180                 185                 190

Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
        195                 200                 205

Asn Gln Gly Pro Gln Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
    210                 215                 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
225                 230                 235                 240

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
                245                 250                 255

Ala Asp Pro Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
            260                 265                 270

Val Ile Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
        275                 280                 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
    290                 295                 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305                 310                 315                 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
                325                 330                 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
            340                 345                 350

Gln Ala Leu Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
        355                 360
```

<210> 96
<211> 364
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 96

```
Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1               5                  10                  15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
            20                  25                  30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
        35                  40                  45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
    50                  55                  60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu
65                  70                  75                  80

Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
                85                  90                  95

Val Tyr Phe Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
            100                 105                 110

Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
        115                 120                 125

Trp Ser Gly Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met
    130                 135                 140

Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
145                 150                 155                 160

Ala Ala Gly Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr
                165                 170                 175

His Val His Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
            180                 185                 190

Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
        195                 200                 205

Asn Gln Gly Pro Gln Gly Gly Ala Ser Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
    210                 215                 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
225                 230                 235                 240
```

```
Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
                245                 250                 255

Ala Asp Pro Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
            260                 265                 270

Val Ile Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
        275                 280                 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
    290                 295                 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305                 310                 315                 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
                325                 330                 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
            340                 345                 350

Gln Ala Leu Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
        355                 360
```

<210> 97
<211> 364
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 97

```
Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1               5                   10                  15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
            20                  25                  30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
        35                  40                  45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
    50                  55                  60
```

```
Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu
65                  70                  75                  80

Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
                85                  90                  95

Val Tyr Phe Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
            100                 105                 110

Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
        115                 120                 125

Trp Ser Gly Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met
    130                 135                 140

Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
145                 150                 155                 160

Ala Ala Gly Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr
                165                 170                 175

His Val His Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
            180                 185                 190

Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
        195                 200                 205

Asn Gln Gly Pro Gln Gly Gly Ala Ser Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
    210                 215                 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
225                 230                 235                 240

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
                245                 250                 255

Ala Asp Pro Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
            260                 265                 270

Val Ile Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
        275                 280                 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
    290                 295                 300
```

```
Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305                 310                 315                 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
                325                 330                 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
            340                 345                 350

Gln Ala Leu Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
        355                 360
```

<210> 98
<211> 364
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 98

```
Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1               5                   10                  15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
            20                  25                  30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
        35                  40                  45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
    50                  55                  60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu
65                  70                  75                  80

Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
                85                  90                  95

Val Tyr Phe Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
            100                 105                 110

Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
        115                 120                 125
```

```
Trp Ser Gly Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met
    130                 135                 140

Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
145                 150                 155                 160

Ala Ala Gly Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr
                165                 170                 175

His Val His Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
            180                 185                 190

Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
        195                 200                 205

Asn Asp Gly Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
    210                 215                 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
225                 230                 235                 240

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
                245                 250                 255

Ala Asp Pro Glu Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
            260                 265                 270

Val Ile Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
        275                 280                 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
    290                 295                 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305                 310                 315                 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
                325                 330                 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
            340                 345                 350

Gln Ala Leu Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
        355                 360
```

<210> 99
<211> 364
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 99

Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1 5 10 15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
20 25 30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
35 40 45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
50 55 60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu
65 70 75 80

Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
85 90 95

Val Tyr Phe Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
100 105 110

Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
115 120 125

Trp Ser Gly Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met
130 135 140

Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
145 150 155 160

Ala Ala Gly Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr
165 170 175

His Val His Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
180 185 190

```
Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
        195                 200                 205

Asn Asp Gly Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
    210                 215                 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
225                 230                 235                 240

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
                245                 250                 255

Ala Asp Pro Gln Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
            260                 265                 270

Val Ile Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
        275                 280                 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
    290                 295                 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305                 310                 315                 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
                325                 330                 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
            340                 345                 350

Gln Ala Leu Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
        355                 360
```

<210> 100
<211> 364
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 100

```
Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1               5                   10                  15
```

```
Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
            20                  25                  30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
        35                  40                  45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
    50                  55                  60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu
65                  70                  75                  80

Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
                85                  90                  95

Val Tyr Phe Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
            100                 105                 110

Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
        115                 120                 125

Trp Ser Gly Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met
    130                 135                 140

Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
145                 150                 155                 160

Ala Ala Gly Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr
                165                 170                 175

His Val His Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
            180                 185                 190

Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
        195                 200                 205

Asn Asp Gly Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
    210                 215                 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
225                 230                 235                 240

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
                245                 250                 255
```

Ala Asp Pro Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Val Asp Gly Glu Ala Thr
260 265 270

Val Thr Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
275 280 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
290 295 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305 310 315 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
325 330 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
340 345 350

Gln Ala Leu Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
355 360

<210> 101
<211> 364
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 101

Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1 5 10 15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
20 25 30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
35 40 45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
50 55 60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu
65 70 75 80

```
Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
                85                  90                  95

Val Tyr Phe Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
            100                 105                 110

Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
        115                 120                 125

Trp Ser Gly Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met
    130                 135                 140

Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
145                 150                 155                 160

Ala Ala Gly Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr
                165                 170                 175

His Val His Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
            180                 185                 190

Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
        195                 200                 205

Asn Asp Gly Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
    210                 215                 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
225                 230                 235                 240

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
                245                 250                 255

Ala Asp Pro Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Arg
            260                 265                 270

Val Thr Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
        275                 280                 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
    290                 295                 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305                 310                 315                 320
```

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
325 330 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
340 345 350

Gln Ala Leu Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
355 360

<210> 102
<211> 364
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 102

Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1 5 10 15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
20 25 30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
35 40 45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
50 55 60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu
65 70 75 80

Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
85 90 95

Val Tyr Phe Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
100 105 110

Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
115 120 125

Trp Ser Gly Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met
130 135 140

```
Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
145                 150                 155                 160

Ala Ala Gly Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr
                165                 170                 175

His Val His Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
            180                 185                 190

Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
        195                 200                 205

Asn Asp Gly Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
    210                 215                 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
225                 230                 235                 240

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
                245                 250                 255

Ala Asp Pro Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
            260                 265                 270

Val Ala Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
        275                 280                 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
    290                 295                 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305                 310                 315                 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
                325                 330                 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
            340                 345                 350

Gln Ala Leu Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
        355                 360
```

<210> 103
<211> 364
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 103

Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1 5 10 15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
20 25 30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
35 40 45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
50 55 60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu
65 70 75 80

Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
85 90 95

Val Tyr Phe Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
100 105 110

Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
115 120 125

Trp Ser Gly Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met
130 135 140

Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
145 150 155 160

Ala Ala Gly Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr
165 170 175

His Val His Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
180 185 190

Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
195 200 205

```
Asn Asp Gly Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
    210                 215                 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
225                 230                 235                 240

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
                245                 250                 255

Ala Asp Pro Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
            260                 265                 270

Val Leu Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
        275                 280                 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
    290                 295                 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305                 310                 315                 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
                325                 330                 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
            340                 345                 350

Gln Ala Leu Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
        355                 360
```

<210> 104
<211> 364
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 104

```
Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1               5                   10                  15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
            20                  25                  30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
```

```
        35                  40                  45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
    50                  55                  60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu
65                  70                  75                  80

Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
                85                  90                  95

Val Tyr Phe Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
            100                 105                 110

Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
        115                 120                 125

Trp Ser Gly Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met
    130                 135                 140

Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
145                 150                 155                 160

Ala Ala Gly Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr
                165                 170                 175

His Val His Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
            180                 185                 190

Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
        195                 200                 205

Asn Asp Gly Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
    210                 215                 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
225                 230                 235                 240

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
                245                 250                 255

Ala Asp Pro Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
            260                 265                 270
```

Val Met Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
275 280 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
290 295 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305 310 315 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
325 330 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
340 345 350

Gln Ala Leu Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
355 360

<210> 105
<211> 364
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 105

Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1 5 10 15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
20 25 30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
35 40 45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
50 55 60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu
65 70 75 80

Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
85 90 95

Val Tyr Phe Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr

```
           100                 105                 110

Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
        115                 120                 125

Trp Ser Gly Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met
    130                 135                 140

Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
145                 150                 155                 160

Ala Ala Gly Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr
                165                 170                 175

His Val His Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
            180                 185                 190

Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
        195                 200                 205

Asn Asp Gly Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
    210                 215                 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
225                 230                 235                 240

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
                245                 250                 255

Ala Asp Pro Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
            260                 265                 270

Val Gln Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
        275                 280                 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
    290                 295                 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305                 310                 315                 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
                325                 330                 335
```

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
340 345 350

Gln Ala Leu Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
355 360

<210> 106
<211> 364
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 106

Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1 5 10 15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
20 25 30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
35 40 45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
50 55 60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu
65 70 75 80

Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
85 90 95

Val Tyr Phe Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
100 105 110

Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
115 120 125

Trp Ser Gly Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met
130 135 140

Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
145 150 155 160

Ala Ala Gly Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr

```
                165                 170                 175

His Val His Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
            180                 185                 190

Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
        195                 200                 205

Asn Asp Gly Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
    210                 215                 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
225                 230                 235                 240

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
                245                 250                 255

Ala Asp Pro Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
            260                 265                 270

Val Arg Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
        275                 280                 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
    290                 295                 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305                 310                 315                 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
                325                 330                 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
            340                 345                 350

Gln Ala Leu Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
        355                 360
```

<210> 107
<211> 364
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 107

```
Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1               5                  10                  15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
            20                  25                  30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
        35                  40                  45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
    50                  55                  60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu
65                  70                  75                  80

Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
                85                  90                  95

Val Tyr Phe Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
            100                 105                 110

Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
        115                 120                 125

Trp Ser Gly Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met
    130                 135                 140

Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
145                 150                 155                 160

Ala Ala Gly Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr
                165                 170                 175

His Val His Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
            180                 185                 190

Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
        195                 200                 205

Asn Asp Gly Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
    210                 215                 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
```

225 230 235 240

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
245 250 255

Ala Asp Pro Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
260 265 270

Val Thr Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
275 280 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
290 295 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305 310 315 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
325 330 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
340 345 350

Gln Ala Leu Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
355 360

<210> 108
<211> 364
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 108

Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1 5 10 15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
20 25 30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
35 40 45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
50 55 60

```
Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu
65                  70                  75                  80

Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
                85                  90                  95

Val Tyr Phe Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
            100                 105                 110

Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
        115                 120                 125

Trp Ser Gly Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met
    130                 135                 140

Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
145                 150                 155                 160

Ala Ala Gly Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr
                165                 170                 175

His Val His Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
            180                 185                 190

Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
        195                 200                 205

Asn Asp Gly Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
    210                 215                 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
225                 230                 235                 240

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
                245                 250                 255

Ala Asp Pro Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
            260                 265                 270

Val Val Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
        275                 280                 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
```

290 295 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305 310 315 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
325 330 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
340 345 350

Gln Ala Leu Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
355 360

<210> 109
<211> 364
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 109

Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1 5 10 15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
20 25 30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
35 40 45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
50 55 60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu
65 70 75 80

Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
85 90 95

Val Tyr Phe Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
100 105 110

Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
115 120 125

```
Trp Ser Gly Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met
    130                 135                 140

Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
145                 150                 155                 160

Ala Ala Gly Asp Ser Gly Ser Thr Ser Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr
                165                 170                 175

His Val His Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
            180                 185                 190

Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
        195                 200                 205

Asn Asp Gly Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
    210                 215                 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
225                 230                 235                 240

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
                245                 250                 255

Ala Asp Pro Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
            260                 265                 270

Val Thr Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
        275                 280                 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
    290                 295                 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305                 310                 315                 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
                325                 330                 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
            340                 345                 350

Gln Ala Leu Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
```

355 360

<210> 110
<211> 364
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 110

Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1 5 10 15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
20 25 30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
35 40 45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
50 55 60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Glu Gly Pro Asp Gly Glu Val Thr
65 70 75 80

Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
85 90 95

Val Tyr Phe Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
100 105 110

Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
115 120 125

Trp Ser Gly Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met
130 135 140

Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
145 150 155 160

Ala Ala Gly Asp Gln Gly Ser Thr Ser Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr
165 170 175

His Val His Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
180 185 190

```
Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
        195                 200                 205

Asn Gln Gly Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
    210                 215                 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
225                 230                 235                 240

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
                245                 250                 255

Ala Asp Pro Gln Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
            260                 265                 270

Val Thr Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
        275                 280                 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
    290                 295                 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305                 310                 315                 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
                325                 330                 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
            340                 345                 350

Gln Ala Leu Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
        355                 360
```

<210> 111
<211> 364
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 111

```
Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1               5                   10                  15
```

```
Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
            20                  25                  30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
        35                  40                  45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
    50                  55                  60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Thr
65                  70                  75                  80

Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
                85                  90                  95

Val Tyr Phe Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
            100                 105                 110

Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
        115                 120                 125

Trp Ala Gly Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met
    130                 135                 140

Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
145                 150                 155                 160

Ala Ala Gly Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr
                165                 170                 175

His Val Phe Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
            180                 185                 190

Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
        195                 200                 205

Asn Gln Gly Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
    210                 215                 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
225                 230                 235                 240

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
                245                 250                 255
```

Ala Asp Pro Gln Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
260 265 270

Val Thr Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
275 280 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
290 295 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305 310 315 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
325 330 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
340 345 350

Gln Ala Leu Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
355 360

<210> 112
<211> 364
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 112

Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1 5 10 15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
20 25 30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
35 40 45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
50 55 60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Glu Gly Pro Asp Gly Glu Val Thr
65 70 75 80

```
Val Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
                85                  90                  95

Val Tyr Phe Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
            100                 105                 110

Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
        115                 120                 125

Trp Ser Gly Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met
    130                 135                 140

Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
145                 150                 155                 160

Ala Ala Gly Asp Gln Gly Ser Thr Ser Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr
                165                 170                 175

His Val His Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
            180                 185                 190

Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
        195                 200                 205

Asn Gln Gly Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
    210                 215                 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
225                 230                 235                 240

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
                245                 250                 255

Ala Asp Pro Gln Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
            260                 265                 270

Val Ile Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
        275                 280                 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
    290                 295                 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305                 310                 315                 320
```

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
325 330 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
340 345 350

Gln Ala Leu Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
355 360

<210> 113
<211> 392
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 113

Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1 5 10 15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
20 25 30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
35 40 45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
50 55 60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu
65 70 75 80

Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
85 90 95

Val Tyr Phe Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
100 105 110

Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
115 120 125

Trp Ser Gly Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met
130 135 140

```
Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
145                 150                 155                 160

Ala Ala Gly Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr
                165                 170                 175

His Val His Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
            180                 185                 190

Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
        195                 200                 205

Asn Asp Gly Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
    210                 215                 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
225                 230                 235                 240

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
                245                 250                 255

Ala Asp Pro Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
            260                 265                 270

Val Ile Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
        275                 280                 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
    290                 295                 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305                 310                 315                 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
                325                 330                 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
            340                 345                 350

Gln Ala Leu Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro Gly Ser Ser Gly
        355                 360                 365

Ser Ser Gly Ser Gln Pro Gln Leu Pro Tyr Gly Ser Ser Gly Ser Ser
    370                 375                 380
```

Gly Ser His His His His His His
385 390

<210> 114
<211> 364
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 114

Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1 5 10 15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
20 25 30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
35 40 45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
50 55 60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Glu Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu
65 70 75 80

Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
85 90 95

Val Tyr Phe Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
100 105 110

Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
115 120 125

Trp Ser Gly Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met
130 135 140

Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
145 150 155 160

Ala Ala Gly Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr
165 170 175

```
His Val His Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
            180                 185                 190

Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
        195                 200                 205

Asn Asp Gly Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
    210                 215                 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
225                 230                 235                 240

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
                245                 250                 255

Ala Asp Pro Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
            260                 265                 270

Val Ile Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
        275                 280                 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
    290                 295                 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305                 310                 315                 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
                325                 330                 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
            340                 345                 350

Gln Ala Leu Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
        355                 360
```

<210> 115
<211> 364
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 115

```
Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1               5                  10                  15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
            20                  25                  30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
        35                  40                  45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
    50                  55                  60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Glu Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu
65                  70                  75                  80

Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
                85                  90                  95

Val Tyr Phe Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
            100                 105                 110

Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
        115                 120                 125

Trp Ser Gly Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met
    130                 135                 140

Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
145                 150                 155                 160

Ala Ala Gly Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr
                165                 170                 175

His Val His Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
            180                 185                 190

Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
        195                 200                 205

Asn Asp Gly Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
    210                 215                 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
225                 230                 235                 240
```

```
Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
                245                 250                 255

Ala Asp Pro Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
            260                 265                 270

Val Ile Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
        275                 280                 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
    290                 295                 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305                 310                 315                 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
                325                 330                 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
            340                 345                 350

Gln Ala Leu Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
        355                 360
```

<210> 116
<211> 364
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 116

```
Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1               5                   10                  15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
            20                  25                  30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
        35                  40                  45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
    50                  55                  60
```

```
Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Glu Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu
65                  70                  75                  80

Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
                85                  90                  95

Val Tyr Phe Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
            100                 105                 110

Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
        115                 120                 125

Trp Ser Gly Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met
    130                 135                 140

Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
145                 150                 155                 160

Ala Ala Gly Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr
                165                 170                 175

His Val His Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
            180                 185                 190

Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
        195                 200                 205

Asn Asp Gly Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
    210                 215                 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
225                 230                 235                 240

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
                245                 250                 255

Ala Asp Pro Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
            260                 265                 270

Val Ile Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
        275                 280                 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
    290                 295                 300
```

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305 310 315 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
325 330 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
340 345 350

Gln Ala Leu Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
355 360

<210> 117
<211> 364
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 117

Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1 5 10 15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
20 25 30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
35 40 45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
50 55 60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Glu Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu
65 70 75 80

Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
85 90 95

Val Tyr Phe Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
100 105 110

Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
115 120 125

```
Trp Ser Gly Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met
    130                 135                 140

Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
145                 150                 155                 160

Ala Ala Gly Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr
                165                 170                 175

His Val His Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
            180                 185                 190

Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
        195                 200                 205

Asn Asp Gly Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
    210                 215                 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
225                 230                 235                 240

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
                245                 250                 255

Ala Asp Pro Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
            260                 265                 270

Val Ile Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
        275                 280                 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
    290                 295                 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305                 310                 315                 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
                325                 330                 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
            340                 345                 350

Gln Ala Leu Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
        355                 360
```

<210> 118
<211> 364
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 118

Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1 5 10 15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
20 25 30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
35 40 45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
50 55 60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Glu Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu
65 70 75 80

Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
85 90 95

Val Tyr Phe Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
100 105 110

Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
115 120 125

Trp Ser Gly Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met
130 135 140

Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
145 150 155 160

Ala Ala Gly Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr
165 170 175

His Val His Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
180 185 190

```
Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
        195                 200                 205

Asn Asp Gly Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
    210                 215                 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
225                 230                 235                 240

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
                245                 250                 255

Ala Asp Pro Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
            260                 265                 270

Val Ile Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
        275                 280                 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
    290                 295                 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305                 310                 315                 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
                325                 330                 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
            340                 345                 350

Gln Ala Leu Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
        355                 360
```

<210> 119
<211> 364
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 119

```
Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1               5                   10                  15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
```

```
            20                  25                  30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
        35                  40                  45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
    50                  55                  60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Glu Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu
65                  70                  75                  80

Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
                85                  90                  95

Val Tyr Phe Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
            100                 105                 110

Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
        115                 120                 125

Trp Ser Gly Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met
    130                 135                 140

Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
145                 150                 155                 160

Ala Ala Gly Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr
                165                 170                 175

His Val His Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
            180                 185                 190

Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
        195                 200                 205

Asn Asp Gly Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
    210                 215                 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
225                 230                 235                 240

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
                245                 250                 255
```

```
Ala Asp Pro Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
            260                 265                 270

Val Ile Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
        275                 280                 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
    290                 295                 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305                 310                 315                 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
                325                 330                 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
            340                 345                 350

Gln Ala Leu Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
        355                 360
```

<210> 120
<211> 364
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 120

```
Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1               5                   10                  15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
            20                  25                  30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
        35                  40                  45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
    50                  55                  60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Glu Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu
65                  70                  75                  80

Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
```

```
                85                  90                  95

Val Tyr Phe Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
            100                 105                 110

Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
        115                 120                 125

Trp Ser Gly Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met
    130                 135                 140

Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
145                 150                 155                 160

Ala Ala Gly Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr
                165                 170                 175

His Val His Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
            180                 185                 190

Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
        195                 200                 205

Asn Asp Gly Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
    210                 215                 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
225                 230                 235                 240

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
                245                 250                 255

Ala Asp Pro Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
            260                 265                 270

Val Ile Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
        275                 280                 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
    290                 295                 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305                 310                 315                 320
```

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
325 330 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
340 345 350

Gln Ala Leu Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
355 360

<210> 121
<211> 363
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 121

Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1 5 10 15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
20 25 30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
35 40 45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
50 55 60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Glu Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu
65 70 75 80

Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
85 90 95

Val Tyr Phe Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
100 105 110

Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
115 120 125

Trp Ser Gly Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met
130 135 140

Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala

145 150 155 160

Ala Ala Gly Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr
165 170 175

His Val His Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
180 185 190

Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
195 200 205

Asn Asp Gly Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
210 215 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
225 230 235 240

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
245 250 255

Ala Asp Pro Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
260 265 270

Val Ile Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
275 280 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
290 295 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305 310 315 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
325 330 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
340 345 350

Gln Ala Leu Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln
355 360

<210> 122
<211> 364
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 122

Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1 5 10 15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
20 25 30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
35 40 45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
50 55 60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Glu Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu
65 70 75 80

Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
85 90 95

Val Tyr Phe Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
100 105 110

Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
115 120 125

Trp Ser Gly Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met
130 135 140

Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
145 150 155 160

Ala Ala Gly Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr
165 170 175

His Val His Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
180 185 190

Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
195 200 205

Asn Asp Gly Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile

```
    210                 215                 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
225                 230                 235                 240

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
                245                 250                 255

Ala Asp Pro Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
            260                 265                 270

Val Ile Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
        275                 280                 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
    290                 295                 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305                 310                 315                 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
                325                 330                 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
            340                 345                 350

Gln Ala Leu Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
        355                 360


<210>  123
<211>  364
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo

<220>
<223>  Tổng hợp

<400>  123

Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1               5                   10                  15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
            20                  25                  30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
        35                  40                  45
```

```
Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
    50                  55                  60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Glu Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu
65                  70                  75                  80

Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
                85                  90                  95

Val Tyr Phe Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
            100                 105                 110

Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
        115                 120                 125

Trp Ser Gly Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met
    130                 135                 140

Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
145                 150                 155                 160

Ala Ala Gly Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr
                165                 170                 175

His Val His Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
            180                 185                 190

Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
        195                 200                 205

Asn Asp Gly Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
    210                 215                 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
225                 230                 235                 240

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
                245                 250                 255

Ala Asp Pro Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
            260                 265                 270

Val Ile Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
```

275 280 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
290 295 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305 310 315 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
325 330 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
340 345 350

Gln Ala Leu Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
355 360

<210> 124
<211> 364
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 124

Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1 5 10 15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
20 25 30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
35 40 45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
50 55 60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu
65 70 75 80

Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
85 90 95

Val Tyr Phe Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
100 105 110

```
Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
        115                 120                 125

Trp Ser Gly Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met
    130                 135                 140

Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
145                 150                 155                 160

Ala Ala Gly Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr
                165                 170                 175

His Val His Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
            180                 185                 190

Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
        195                 200                 205

Asn Asp Gly Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
    210                 215                 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
225                 230                 235                 240

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
                245                 250                 255

Ala Asp Pro Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
            260                 265                 270

Val Ile Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
        275                 280                 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
    290                 295                 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305                 310                 315                 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
                325                 330                 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
```

340 345 350

Gln Ala Leu Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
355 360

<210> 125
<211> 364
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 125

Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1 5 10 15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
20 25 30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
35 40 45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
50 55 60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu
65 70 75 80

Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
85 90 95

Val Tyr Phe Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
100 105 110

Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
115 120 125

Trp Ser Gly Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met
130 135 140

Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
145 150 155 160

Ala Ala Gly Asp Ser Gly Ser Thr Ser Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr
165 170 175

```
His Val His Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
            180                 185                 190

Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
        195                 200                 205

Asn Asp Gly Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
    210                 215                 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
225                 230                 235                 240

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
                245                 250                 255

Ala Asp Pro Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
            260                 265                 270

Val Thr Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
        275                 280                 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
    290                 295                 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305                 310                 315                 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
                325                 330                 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
            340                 345                 350

Gln Ala Leu Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
        355                 360
```

<210> 126
<211> 364
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 126

```
Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1               5                  10                  15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
            20                  25                  30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
        35                  40                  45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
    50                  55                  60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Glu Gly Pro Asp Gly Glu Val Thr
65                  70                  75                  80

Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
                85                  90                  95

Val Tyr Phe Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
            100                 105                 110

Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
        115                 120                 125

Trp Ser Gly Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met
    130                 135                 140

Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
145                 150                 155                 160

Ala Ala Gly Asp Gln Gly Ser Thr Ser Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr
                165                 170                 175

His Val His Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
            180                 185                 190

Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
        195                 200                 205

Asn Gln Gly Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
    210                 215                 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
225                 230                 235                 240
```

```
Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
                245                 250                 255

Ala Asp Pro Gln Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
            260                 265                 270

Val Thr Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
        275                 280                 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
    290                 295                 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305                 310                 315                 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
                325                 330                 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
            340                 345                 350

Gln Ala Leu Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
        355                 360
```

<210> 127
<211> 364
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 127

```
Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1               5                   10                  15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
            20                  25                  30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
        35                  40                  45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
    50                  55                  60
```

```
Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Thr
65                  70                  75                  80

Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
                85                  90                  95

Val Tyr Phe Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
            100                 105                 110

Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
        115                 120                 125

Trp Ala Gly Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met
    130                 135                 140

Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
145                 150                 155                 160

Ala Ala Gly Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr
                165                 170                 175

His Val Phe Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
            180                 185                 190

Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
        195                 200                 205

Asn Gln Gly Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
    210                 215                 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
225                 230                 235                 240

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
                245                 250                 255

Ala Asp Pro Gln Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
            260                 265                 270

Val Thr Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
        275                 280                 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
    290                 295                 300
```

```
Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305                 310                 315                 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
                325                 330                 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
            340                 345                 350

Gln Ala Leu Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
        355                 360
```

<210> 128
<211> 364
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 128

```
Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1               5                   10                  15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
            20                  25                  30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
        35                  40                  45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
    50                  55                  60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Glu Gly Pro Asp Gly Glu Val Thr
65                  70                  75                  80

Val Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
                85                  90                  95

Val Tyr Phe Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
            100                 105                 110

Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
        115                 120                 125
```

```
Trp Ser Gly Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met
    130                 135                 140

Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
145                 150                 155                 160

Ala Ala Gly Asp Gln Gly Ser Thr Ser Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr
                165                 170                 175

His Val His Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
            180                 185                 190

Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
        195                 200                 205

Asn Gln Gly Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
    210                 215                 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
225                 230                 235                 240

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
                245                 250                 255

Ala Asp Pro Gln Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
            260                 265                 270

Val Ile Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
        275                 280                 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
    290                 295                 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305                 310                 315                 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
                325                 330                 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
            340                 345                 350

Gln Ala Leu Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
        355                 360
```

<210> 129
<211> 364
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 129

Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1 5 10 15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
20 25 30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
35 40 45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
50 55 60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Glu Gly Pro Asp Gly Glu Val Thr
65 70 75 80

Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
85 90 95

Val Tyr Phe Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
100 105 110

Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
115 120 125

Trp Ser Met Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met
130 135 140

Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
145 150 155 160

Ala Ala Gly Asp Gln Gly Ser Thr Ser Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr
165 170 175

His Val His Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
180 185 190

```
Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
        195                 200                 205

Asn Gln Gly Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
    210                 215                 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
225                 230                 235                 240

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
                245                 250                 255

Ala Asp Pro Gln Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
            260                 265                 270

Val Thr Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
        275                 280                 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
    290                 295                 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305                 310                 315                 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
                325                 330                 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
            340                 345                 350

Gln Ala Leu Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
        355                 360


<210>  130
<211>  364
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo

<220>
<223>  Tổng hợp

<400>  130

Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1               5                   10                  15
```

```
Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
            20                  25                  30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
        35                  40                  45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
    50                  55                  60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Thr
65                  70                  75                  80

Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
                85                  90                  95

Val Tyr Phe Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
            100                 105                 110

Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
        115                 120                 125

Trp Ala Met Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met
    130                 135                 140

Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
145                 150                 155                 160

Ala Ala Gly Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr
                165                 170                 175

His Val Phe Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
            180                 185                 190

Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
        195                 200                 205

Asn Gln Gly Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
    210                 215                 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
225                 230                 235                 240

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
                245                 250                 255
```

```
Ala Asp Pro Gln Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
            260                 265                 270

Val Thr Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
        275                 280                 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
    290                 295                 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305                 310                 315                 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
                325                 330                 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
            340                 345                 350

Gln Ala Leu Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
        355                 360


<210>  131
<211>  60
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo

<220>
<223>  Tổng hợp


<220>
<221>  ĐẶC ĐIỂM KHÁC
<222>  (1)..(25)
<223>  Xaa là axit amin bất kỳ

<220>
<221>  ĐẶC ĐIỂM KHÁC
<222>  (28)..(28)
<223>  Xaa là L hoặc Q

<220>
<221>  ĐẶC ĐIỂM KHÁC
<222>  (30)..(55)
<223>  Xaa là axit amin bất kỳ

<400>  131

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

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Gln Xaa Pro Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
35 40 45

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa His His His His His His
50 55 60

<210> 132
<211> 28
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 132

Gly Ser Ser Gly Ser Ser Gly Ser Gln Pro Gln Leu Pro Tyr Gly Ser
1 5 10 15

Ser Gly Ser Ser Gly Ser His His His His His His
20 25

<210> 133
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 133

Leu Gln Pro Phe Pro Gln Pro Gln Leu Pro Tyr Pro Gln Pro Gln
1 5 10 15

<210> 134
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 134

Gln Pro Phe Pro Gln Pro Gln Gln Pro Phe Pro Trp Gln Pro
1 5 10

<210> 135

<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 135

Gln Gln Pro Phe Pro
1 5

<210> 136
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 136

Gln Pro Gln Leu Pro Tyr
1 5

<210> 137
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 137

Leu Pro Tyr Pro Gln Pro Gln Pro Phe
1 5

<210> 138
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 138

Phe Leu Gln Pro Gln
1 5

<210> 139
<211> 20
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 139

Gly Ser Thr Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Ser Gly Ala Leu Glu His His
1 5 10 15

His His His His
20

<210> 140
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 140

Pro Phe Gln Pro Gln Leu Pro Tyr
1 5

<210> 141
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 141

Pro Phe Pro Gln Pro Gln Leu Pro Tyr
1 5

<210> 142
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 142

Pro Gln Pro Gln Leu Pro Tyr Pro Gln
1 5

<210> 143
<211> 9
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 143

Pro Phe Pro Gln Pro Gln Gln Pro Phe
1 5

<210> 144
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 144

Pro Gln Pro Gln Gln Pro Phe Pro Trp
1 5

<210> 145
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 145

Ile Gln Pro Gln Gln Pro Ala Gln Leu
1 5

<210> 146
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 146

Pro Gln Gln Ser Phe Pro Gln Gln Gln
1 5

<210> 147
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 147

Gln Pro Tyr Pro Gln
1 5

<210> 148
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 148

Pro Phe Pro Gln Pro Gln
1 5

<210> 149
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 149

Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Ser
1 5

<210> 150
<211> 553
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 150

Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1 5 10 15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
20 25 30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
35 40 45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala

```
    50                  55                  60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65                  70                  75                  80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
                85                  90                  95

Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
            100                 105                 110

Ala Val Leu Ser Gly Pro Asp Asp Ala Ile Asn Arg Ala Phe Gly Val
        115                 120                 125

Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu
    130                 135                 140

Gly Glu Val Thr Val Pro Ala Ser Ile Ala Pro Met Ile Glu Ala Val
145                 150                 155                 160

Leu Gly Leu Asp Thr Arg Pro Val Ala Arg Pro His Phe Arg Met Gln
                165                 170                 175

Arg Arg Ala Glu Gly Gly Phe Glu Ala Arg Ser Gln Ala Ala Ala Pro
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln Phe Pro Glu
        195                 200                 205

Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser Leu Gly Val
225                 230                 235                 240

Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala Ser Asn Gln
                245                 250                 255

Pro Thr Gly Asp Pro Glu Gly Pro Asp Gly Glu Val Thr Leu Asp Ile
            260                 265                 270

Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala Val Tyr Phe
        275                 280                 285
```

```
Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr Thr Ala Ile
    290                 295                 300

His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser Trp Ser Met
305                 310                 315                 320

Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met Asn Arg Ala
                325                 330                 335

Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala Ala Ala Gly
            340                 345                 350

Asp Gln Gly Ser Thr Ser Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr His Val His
        355                 360                 365

Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu
    370                 375                 380

Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Gln Gly
385                 390                 395                 400

Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
                405                 410                 415

Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
            420                 425                 430

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
        435                 440                 445

Gln Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Thr Gly
    450                 455                 460

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465                 470                 475                 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
                485                 490                 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
            500                 505                 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
        515                 520                 525
```

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
530 535 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
545 550

<210> 151
<211> 364
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 151

Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1 5 10 15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
20 25 30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
35 40 45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
50 55 60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Glu Gly Pro Asp Gly Glu Val Thr
65 70 75 80

Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
85 90 95

Val Tyr Phe Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
100 105 110

Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
115 120 125

Trp Ser Met Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met
130 135 140

Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
145 150 155 160

```
Ala Ala Gly Asp Gln Gly Ser Thr Ser Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr
                165                 170                 175

His Val His Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
            180                 185                 190

Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
        195                 200                 205

Asn Gln Gly Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
    210                 215                 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
225                 230                 235                 240

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
                245                 250                 255

Ala Asp Pro Gln Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
            260                 265                 270

Val Thr Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
        275                 280                 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
    290                 295                 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305                 310                 315                 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
                325                 330                 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
            340                 345                 350

Gln Ala Leu Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
        355                 360
```

<210> 152
<211> 553
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 152

```
Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1               5                  10                  15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
            20                  25                  30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
        35                  40                  45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
    50                  55                  60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65                  70                  75                  80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
                85                  90                  95

Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
            100                 105                 110

Ala Val Leu Ser Gly Pro Asp Asp Ala Ile Asn Arg Ala Phe Gly Val
        115                 120                 125

Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu
    130                 135                 140

Gly Glu Val Thr Val Pro Ala Ser Ile Ala Pro Met Ile Glu Ala Val
145                 150                 155                 160

Leu Gly Leu Asp Thr Arg Pro Val Ala Arg Pro His Phe Arg Met Gln
                165                 170                 175

Arg Arg Ala Glu Gly Gly Phe Glu Ala Arg Ser Gln Ala Ala Ala Pro
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln Phe Pro Glu
        195                 200                 205

Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly
    210                 215                 220
```

```
Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser Leu Gly Val
225                 230                 235                 240

Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala Ser Asn Gln
                245                 250                 255

Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Thr Leu Asp Ile
            260                 265                 270

Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala Val Tyr Phe
        275                 280                 285

Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr Thr Ala Ile
    290                 295                 300

His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser Trp Ala Met
305                 310                 315                 320

Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met Asn Arg Ala
                325                 330                 335

Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala Ala Ala Gly
            340                 345                 350

Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr His Val Phe
        355                 360                 365

Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu
    370                 375                 380

Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Gln Gly
385                 390                 395                 400

Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
                405                 410                 415

Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
            420                 425                 430

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
        435                 440                 445

Gln Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Thr Gly
    450                 455                 460
```

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465 470 475 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
485 490 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
500 505 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
515 520 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
530 535 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
545 550

<210> 153
<211> 364
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 153

Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1 5 10 15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
20 25 30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
35 40 45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
50 55 60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Thr
65 70 75 80

Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
85 90 95

```
Val Tyr Phe Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
            100                 105                 110

Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
        115                 120                 125

Trp Ala Met Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met
    130                 135                 140

Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
145                 150                 155                 160

Ala Ala Gly Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr
                165                 170                 175

His Val Phe Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
            180                 185                 190

Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
        195                 200                 205

Asn Gln Gly Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
    210                 215                 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
225                 230                 235                 240

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
                245                 250                 255

Ala Asp Pro Gln Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
            260                 265                 270

Val Thr Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
        275                 280                 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
    290                 295                 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305                 310                 315                 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
                325                 330                 335
```

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
340 345 350

Gln Ala Leu Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
355 360

<210> 154
<211> 553
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 154

Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1 5 10 15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
20 25 30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
35 40 45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
50 55 60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65 70 75 80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
85 90 95

Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
100 105 110

Ala Val Leu Ser Gly Pro Asp Asp Ala Ile Asn Arg Ala Phe Gly Val
115 120 125

Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu
130 135 140

Gly Glu Val Thr Val Pro Ala Ser Ile Ala Pro Met Ile Glu Ala Val
145 150 155 160

```
Leu Gly Leu Asp Thr Arg Pro Val Ala Arg Pro His Phe Arg Met Gln
                165                 170                 175

Arg Arg Ala Glu Gly Gly Phe Glu Ala Arg Ser Gln Ala Ala Ala Pro
            180                 185                 190

Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln Phe Pro Glu
        195                 200                 205

Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser Leu Gly Val
225                 230                 235                 240

Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala Ser Asn Gln
                245                 250                 255

Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu Leu Asp Ile
            260                 265                 270

Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala Val Tyr Phe
        275                 280                 285

Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr Thr Ala Ile
    290                 295                 300

His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser Trp Ser Gly
305                 310                 315                 320

Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met Asn Arg Ala
                325                 330                 335

Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala Ala Ala Gly
            340                 345                 350

Asp Ser Gly Ser Thr Ser Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr His Val His
        355                 360                 365

Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu
    370                 375                 380

Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Gln Gly
385                 390                 395                 400
```

```
Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
                405                 410                 415

Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
            420                 425                 430

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
        435                 440                 445

Gln Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Thr Gly
    450                 455                 460

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465                 470                 475                 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
                485                 490                 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
            500                 505                 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
        515                 520                 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
    530                 535                 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
545                 550
```

<210> 155
<211> 364
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> tổng hợp

<400> 155

```
Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1               5                   10                  15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
            20                  25                  30
```

```
Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
        35                  40                  45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
    50                  55                  60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu
65                  70                  75                  80

Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
                85                  90                  95

Val Tyr Phe Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
            100                 105                 110

Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
        115                 120                 125

Trp Ser Gly Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met
    130                 135                 140

Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
145                 150                 155                 160

Ala Ala Gly Asp Ser Gly Ser Thr Ser Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr
                165                 170                 175

His Val His Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
            180                 185                 190

Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
        195                 200                 205

Asn Gln Gly Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
    210                 215                 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
225                 230                 235                 240

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
                245                 250                 255

Ala Asp Pro Gln Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
            260                 265                 270
```

```
Val Thr Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
        275                 280                 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
    290                 295                 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305                 310                 315                 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
                325                 330                 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
            340                 345                 350

Gln Ala Leu Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro
        355                 360
```

<210> 156
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> tổng hợp

<400> 156

```
Pro Gln Pro Gln Leu Pro
1               5
```