(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) **1-0030613**

(51)[7] **C07K 16/10**; C12N 5/10; C12N 15/09; A61K 39/145

(13) **B**

(21) 1-2013-00420 (22) 06/09/2007
(62) 1-2009-00360
(86) PCT/EP2007/059356 06/09/2007 (87) WO2008/028946 13/03/2008
(30) 06120316.2 07/09/2006 EP; 60/842,930 07/09/2006 US; 06120644.7 14/09/2006 EP; 06125107.0 30/11/2006 EP; 07111235.3 28/06/2007 EP
(45) 25/01/2022 406 (43) 25/04/2013 301A
(73) Janssen Vaccines & Prevention B.V. (NL)
Archimedesweg 4, NL-2333 CN Leiden, The Netherlands
(72) VAN DEN BRINK, Edward, Norbert (NL); DE KRUIF, Cornelis Adriaan (NL); THROSBY, Mark (AU).
(74) Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP)

(54) PHÂN TỬ LIÊN KẾT CỦA NGƯỜI CÓ KHẢ NĂNG TRUNG HOÀ VIRUT CÚM H5N1 VÀ PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT PHÂN TỬ LIÊN KẾT NÀY

(57) Sáng chế đề cập các phân tử liên kết như các kháng thể đơn dòng của người mà liên kết với virut cúm H5N1 và có hoạt tính trung hòa chống lại virut cúm H5N1. Sáng chế cũng đề xuất các phân tử axit nucleic mã hóa các kháng thể, cá trình tự của chúng và các chế phẩm chứa các kháng thể và các phương pháp xác định hoặc sản xuất các kháng thể. Các kháng thể có thể được sử dụng trong chẩn đoán, phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh nhiễm virut cúm H5N1. Theo phương án được ưu tiên, các kháng thể tạo ra sự phòng ngừa chéo typ phụ trong cơ thể, sao cho các bệnh nhiễm khuẩn với các typ phụ cúm dựa trên H5, H2, H6, H9, H1 có thể được ngăn ngừa và/hoặc được xử lý.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến lĩnh vực y học. Cụ thể là, sáng chế đề cập đến việc chẩn đoán, phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh nhiễm virut cúm H5N1

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Virut cúm gồm 3 loại A, B và C. Các virut cúm A gây nhiễm ở nhiều loại chim và động vật có vú, bao gồm người, ngựa, động vật có vú ở biển, lợn, linh điêu và gà. Ở động vật hầu hết các virut cúm A gây ra bệnh nhiễm khu trú nhẹ ở đường hô hấp và đường ruột. Tuy nhiên, các chủng virut cúm A có khả năng gây bệnh cao như H5N1 hiện hữu gây ra các bệnh nhiễm toàn thân ở gia cầm mà tỷ lệ tử vong có thể đạt tới 100%. Các động vật bị nhiễm cúm A đóng vai trò là nguồn chứa virut cúm và một số typ phụ đã đước cho là vượt qua rào cản tới loài người.

Các virut cúm A có thể được phân loại thành các typ phụ trên cơ sở các biến dị alen trong các vùng kháng nguyên của hai gen mã hóa các glycoprotein bề mặt, gọi là hemagglutinin (HA) và neuraminidaza (NA), hai chất này cần cho sự gắn của virut bao gồm nucleoprotein, protein cấu trúc capsit nhân, các protein màng (M1 và M20, các polymeraza (PA, PB và PB2) và các protein không cấu trúc (NS1 và NS2)

Hiện nay, 16 typ phụ biến thể kháng nguyên HA (H1-H16) và 9 typ phụ biến thể kháng nguyên NA (N1-N9) được biết là ở virut cúm A. Trước đó, chỉ có 3 typ phụ được biết là tuần hoàn ở người (H1N1, H1N2, và H3N2). Tuy nhiên trong những năm gần đây, typ phụ H5N1 gây bệnh của virut cúm A ở chim đã được thông báo là vượt qua rào cản loài và gây nhiễm ở người như được ghi lại ở Hồng Công vào các năm 1997 và 2003, dẫn đến vài bệnh nhân tử vong.

Ở người, virut cúm chim gây nhiễm các tế bào của đường hô hấp cũng như đường ruột, gan, lách, thận và các cơ quan khác. Các triệu chứng của bệnh nhiễm virut cúm chim bao gồm sốt, khó hô hấp bao gồm thở gấp và ho, chứng giảm lympho bào, chứng tiêu chảy và khó kiểm soát mức đường huyết. Trái với bệnh cúm theo mùa, nhóm hầu như có nguy cơ là người khỏe mạnh chiếm phần lớn ở cộng đồng. Do khả

năng gây bệnh cao của một số typ phụ virut cúm A ở chim, cụ thể là H5N1, và khả năng chúng đã được chứng minh vượt qua để gây nhiễm ở người, có nguy cơ đáng kể về kinh tế và sức khỏe cộng đồng liên quan đến các chủng virut này, bao gồm sự đe dọa thực sự của dịch bệnh và đại dịch. Phạm vi đe dọa được lấy ví dụ bằng đại dịch cúm năm 1918 đã giết chết hơn 50 triệu người.

Hiện nay chưa có vacxin hữu hiệu đối với bệnh nhân nhiễm H5N1, do đó liệu pháp miễn dịch thụ động với các globulin miễn dịch có thể là chiến lược thay thế. Việc gây miễn dịch thụ động trong suốt đại dịch năm 1918 đã được thông báo là đã giảm tỷ lệ tử vong xuống còn một nửa. Do có lợi ích điều trị ở người mà cần có các phân tử liên kết, tốt hơn là các phân tử liên kết của người, có khả năng trung hòa H5N1.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất các phân tử liên kết này và cho thấy rằng chúng có thể sử dụng trong y học, cụ thể là để chẩn đoán, phòng ngừa và/hoặc điều trị các bệnh nhiễm H5N1

Sáng chế đề xuất phân tử liên kết của người có khả năng liên kết đặc hiệu với virut cúm H5N1 và biểu hiện hoạt tính trung hòa chống lại H5N1. Sáng chế cũng đề xuất phân tử liên kết có khả năng liên kết với epitop trong protein haemagglutinin chung giữa các typ phụ trên cơ sở virut cúm H5-, H1-, H2-, H6-, và H9, như H5N1, H1N1 và các chủng virut cúm khác chứa protein HA với các epitop cụ thể này. Sáng chế cũng đề xuất phân tử axit nucleic mã hóa ít nhất vùng liên kết của phân tử liên kết của người theo sáng chế để phòng bệnh và/hoặc điều trị bệnh cho đối tượng bị hoặc có nguy cơ phát triển bệnh nhiễm H5N1. Ngoài ra, sáng chế cũng đề xuất việc sử dụng phân tử liên kết của người theo sáng chế để chẩn đoán/phát hiện H5N1.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện phép phân tích thấm tách miễn dịch các hemaglutinin (HA) khác nhau bằng cách sử dụng các kháng thể CR6307 (phần bên trái), CR6323 (phần ở giữa) và CR5111 (phần bên phải). Các HA tái tổ hợp được dùng cho phép phân tích SDS-PAGE khử và phép phân tích thấm tách miễn dịch. Trong các vệt 1, HA của H5N1TV được thể hiện; trong các vệt 2, HA tái tổ hợp, typ phụ H5 (A/Vietnam/1203/2004 (H5N1)) được thể hiện; trong các vệt 3, HA tái tổ hợp, typ phụ H3

(A/Wyoming/3/2003(H3N2)) được thể hiện; và trong các vệt 4 HA tái tổ hợp, typ phụ H1 (A/New Caledonia/20/99 (H1N1)) được thể hiện. Vị trí mà HA0, HA1 và HA2 có thể được tìm thấy cũng được chỉ ra.

Fig.2 thể hiện điểm số lâm sàng trung bình/nhóm chuột trong nghiên cứu (ví dụ 12), trong đó một ngày trước khi gây nhiễm bằng virut cúm H5N1, các chuột nhắt được điều trị mang tính phòng ngừa bằng ba kháng thể đơn dòng H5N1 của người CR6261, CR6323, và CR6325, trong các liều lượng khác nhau.

Fig.3 thể hiện sự thay đổi thể trọng trong quá trình điều trị phòng ngừa cho chuột nhắt bằng các kháng thể kháng H5N1 ở 21 ngày sau khi gây nhiễm (ví dụ 12)

Fig.4 thể hiện số chuột nhắt sống sót ở các nhóm khác nhau trong nghiên cứu Fig.2 và 3 (ví dụ 12).

Fig.5 thể hiện tỷ lệ tử vong theo liều kháng thể kháng H5N1 trong nghiên cứu của các Fig.2-4 (ví dụ 12).

Fig.6 thể hiện điểm số lâm sàng trung bình/nhóm chuột trong nghiên cứu (ví dụ 13), trong đó chuột nhắt được gây nhiễm bằng liều gây chết của virut cúm H5N1 và được điều trị ở các thời điểm khác nhau sau khi gây nhiễm (4 giờ, 1, 2, và 3 ngày) bằng kháng thể đơn dòng kháng H5N1, hoặc kháng thể không cùng họ CR2006 (được sử dụng ở ngày 1 sau khi gây nhiễm)

Fig.7 thể hiện số động vật sống sót ở mỗi nhóm nghiên cứu được mô tả trên Fig.6. Tất cả các động vật ở nhóm 1-4, ngoại trừ một động vật ở nhóm 1 sống được qua toàn bộ giai đoạn nghiên cuuws cho đến ngày 21 sau khi gây nhiễm. Tất cả các động vật ở nhóm 5 đều chết vào ngày 9.

Fig.8 thể hiện thể trọng trung bình của các chuột nhắt ở mỗi nhóm trong quá trình nghiên cứu như được mô tả đối với Fig.6. Việc đo thể trọng của các chuột nhắt ở nhóm 5 dừng lại vào ngày 9 do tất cả các chuột nhắt ở nhóm này đều chết vào ngày đó. Tất cả các chuột nhắt ở nhóm 1-4 đều đạt tới mức thể trọng bình thường ở ngày 21 sau khi gây nhiễm, mặc dù nó phụ thuộc vào thời gian điều trị cần để mỗi nhóm được phục hồi.

Fig.9 thể hiện phần trăm động vật sống sót ở mỗi nhóm nghiên cứu, trong đó các chuột nhắt được gây nhiễm bằng liều gây chết của virut cúm H5N1 và được điều trị ở các thời điểm khác nhau (1 ngày trước khi gây nhiễm, 1, 2 và 3 ngày sau khi gây

nhiễm) bằng kháng thể đơn dòng kháng H5N1 CR6261 hoặc kháng thể không cùng họ CR57 (được sử dụng ở ngày 1 sau khi gây nhiễm)

Fig.10 thể hiện thể trọng trung bình của các chuột nhắt ở mỗi nhóm trong quá trình nghiên cứu như được mô tả đối với Fig.9. Việc đo thể trọng của các chuột nhắt ở nhóm 5 dừng lại vào ngày 9 do tất cả các chuột nhắt ở nhóm này đều chết vào ngày đó. Tất cả các chuột nhắt ở các nhóm 1-4 đều đạt tới mức thể trọng bình thường ở ngày 21 sau khi gây nhiễm, mặc dù nó phụ thuộc vào thời gian điều trị cần để mỗi nhóm được phục hồi.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các định nghĩa về các thuật ngữ được sử dụng theo sáng chế

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "phân tử liên kết" được dùng để chỉ globulin miễn dịch nguyên vẹn bao gồm các kháng thể đơn dòng, như các kháng thể đơn dòng dạng khảm, được làm cho giống như của người hoặc là con người, hoặc được dùng để chỉ vùng chức năng liên kết với kháng nguyên và/hoặc vùng biến đổi chứa đoạn globulin miễn dịch cạnh tranh với globulin miễn dịch nguyên vẹn để liên kết đặc hiệu với phối tử liên kết của globulin miễn dịch như H5N1. Bất kể cấu trúc, đoạn liên kết với kháng nguyên này sẽ liên kết với cùng kháng nguyên được nhận diện bởi globulin miễn dịch nguyên vẹn. Đoạn liên kết với kháng nguyên có thể chứa peptit hoặc polypeptit có trình tự axit amin gồm ít nhất 2, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 125, 150, 175, 200, hoặc 250 gốc axit amin của phân tử liên kết.

Thuật ngữ "phân tử liên kết", như được sử dụng ở đây gồm tất cả các lớp và các phân lớp globulin miễn dịch đã được biết rõ trong lĩnh vực này, tùy thuộc vào trình tự axit amin của vùng không đổi của các chuỗi nặng của chúng, các phân tử liên kết có thể được chia thành năm lớp kháng thể nguyên vẹn chính: IgA, IgD, IgE, IgG, và IgM, và vài lớp trong số này có thể được chia tiếp thành các phân lớp (isotyp), như IgA1, IgA2, IgG1, IgG2, IgG3 và IgG4.

Các đoạn liên kết với kháng nguyên bao gồm, ví dụ, Fab, F(ab'), F(ab')2, Fv, dAb, Fd, các đoạn của vùng quyết định tính bổ trợ (CDR), các kháng thể chuỗi đơn (ssFv), các kháng thể chuỗi đơn có hóa trị hai, các kháng thể thực khuẩn chuỗi đơn, các kháng thể hai thành phần, các kháng thể ba thành phần, các kháng thể bốn thành phần,

polypeptit chứa ít nahats một đoạn globulin miễn dịch đủ để tạo ra sự liên kết kháng nguyên đặc hiệu với polypeptit, v.v.. Các đoạn ở trên có thể sản xuất được bằng con đường tổng hợp hoặc tháo tác di truyền bằng các ký thuật ADN tái tổ hợp. Các phương pháp sản xuất là đã được biết rõ trong lĩnh vực này và được mô tả, ví dụ, trong Antibodies: A Laboratory Manual, Edited by: E. Harlow ADN D, Lane (1988), Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, New York, which is incorporated herein by reference. phân tử liên kết hoặc đoạn liên kết với kháng nguyên của nó có một hoặc nhiều vị trí liên kết. Nếu có nhiều hơn một ví trí liên kết thì các vị trí liên kết này có thể giống hoặc khác nhau.

Phân tử liên kết có thể là phân tử liên kết trần hoặc không được liên hợp song cũng có thể là phần của thể liên hợp miễn dịch. phân tử liên kết trần hoặc không được liên hợp được dùng để chỉ phân tử liên kết không được liên hợp, được liên kết hoạt động hoặc được liên kết về mặt cơ học hoặc chức năng với nhóm hoặc đuôi tác động, như chất độc, chất có phóng xạ, liposom, enzim. Cần phải hiểu rằng các phần tử liên kết trần hoặc không được liên hợp không loại trừ các phân tử liên kết đã được làm ổn định, đame hóa, được làm cho giống như của người hoặc được thao tác theo cách bất kỳ khác, mà không phải bằng cách gắn nhóm hay đuôi tác động. Do đó tất cả các phần tử liên kết trần hoặc không được liên hợp được cải biến hậu dịch mã đều được bao gồm, trong đó các cải biến được tạo ra trong môi trường sản sinh phân tử liên kết tái tổ hợp, và được đưa vào bằng con đường nhân tạo sau chế phẩm phân tử liên kết ban đầu. Tất nhiên thuật ngữ phân tử liên kết trần hoặc không được liên hợp không loại trừ khả năng phân tử liên kết tạo thành các tổ hợp chức năng với các tế bào tác động và/hoặc các phân tử tác động sau khi đưa vào cơ thể, do một số tương tác như vậy là cần thiết để tạo ra tác dụng sinh học. Do đó sự thiếu nhóm hoặc đuôi tác động được tổ hợp được dùng để chỉ phân tử liên kết trần hoặc không được liên hợp trong ống nghiệm (*in vitro*), không phải trong cơ thể (*in vivo*).

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "mẫu sinh học" được dùng để chỉ nhiều loại mẫu, bao gồm máu hoặc các mẫu lỏng khác có nguồn gốc sinh học, các mẫu mô rắn như vật mẫu sinh thiết hoặc các môi trường nuôi cấy mô, hoặc các tế bào được tạo ra từ đó hoặc các thế hệ sau của chúng. Thuật ngữ này cũng bao gồm các mẫu đã được thao tác theo cách bất kỳ sau khi xử lý sơ bộ như xử lý bằng các chất phản ứng, hòa tan hoặc

làm giàu đối với một số thành phần như các protein hoặc các polynucleotit. Thuật ngữ này bao gồm nhiều loại mẫu lâm sàng thu được từ loài bất kỳ, và cũng bao gồm các tế bào trong môi trường nuôi cấy, các dịch nổi tế bào và dịch tan bào.

Thuật ngữ "vùng quyết định tính bổ trợ" (CDR) như là được sử dụng ở đây có nghĩa là các trình tự trong vùng biến đổi của các phân tử liên kết, như các globulin miễn dịch, mà thường góp phần lớn vào vị trí liên kết kháng nguyên giúp bổ trợ về hình dạng và phân bố điện tích cho epitop được nhận dạng trên kháng nguyên đó. Các vùng CDR có thể đặc hiệu đối với epitop mạch thẳng, các epitop không liên tục hoặc các epitop cấu hình của các protein hoặc các đoạn protein, khi có mặt trên các protein bị biến tính, ví dụ bằng cách hòa tan trong SDS. Các epitop cũng có thể chứa các cải biến hậu dịch mã của các protein.

Thuật ngữ "đột biến mất", như được sử dụng ở đây, được dùng để chỉ sự thay đổi trong trình tự axit amin hoặc nucleotit, trong đó lần lượt một hoặc nhiều gốc axit amin hoặc nucleotit là không có mặt so với phân tử gốc, thường là phân tử có mặt tự nhiên.

Thuật ngữ "trình tự axit nucleic điều hòa sự biểu hiện tự nhiên" như được sử dụng ở đây được dùng để chỉ các trình tự polynucleotit cần thiết và/hoặc tác động đến sự biểu hiện trình tự mã hóa được liên kết hoạt động ở sinh vật chủ cụ thể. Các trình tự axit nucleic điều hòa sự biểu hiện, như các trình tự khởi đầu, kết thúc phiên mã, gen khởi đầu, gen tăng cường, các trình tự ức chế hoặc hoạt hóa, các tín hiệu xử lý ARN hữu hiệu như các tín hiệu ghép và polyadenyl hóa, các trình tự làm ổn định ARN thông tin tế bào chất, các trình tự tăng cường hiệu quả dịch mã (ví dụ, các vị trí liên kết với ribosom), các trình tự tăng cường độ ổn định protein, và khi cần, các trình tự tăng cường sự tiết protein, có thể là trình tự axit nucleic bất kỳ thể hiện hoạt tính ở sinh vật chủ đã chọn và có thể được tạo ra từ các gen mã hóa các protein, cùng loại hoặc khác loại với sinh vật chủ. Việc nhận dạng và sử dụng các trình tự điều hòa sự biểu hiện là đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết rõ.

Thuật ngữ "thể biến dị chức năng", như được sử dụng ở đây, được dùng để chỉ phân tử liên kết chứa trình tự nucleotit và/hoặc trình tự axit amin được biến đổi ở một hoặc nhiều nucleotit và/hoặc trình tự axit amin của phân tử liên kết gốc và vẫn có khả năng cạnh tranh với phân tử liên kết gốc về việc liên kết với phối tử liên kết, như

H5N1. Nói cách khác, các cải biến trong trình tự axit amin và/hoặc nucleotit của phân tử liên kết gốc không ảnh hưởng hoặc làm biến đổi đáng kể các đặc tính liên kết của phân tử liên kết được mã hóa bởi trình tự nucleotit này hoặc chứa trình tự axit amin này, tức là phân tử liên kết vẫn có thể nhận dạng và liên kết với đích của nó. Thể biến dị chức năng có thể có các cải biến trình tự bảo toàn bao gồm các thay thế, thêm hoặc đột biến mất nucleotit và axit amin. Các cải biến này có thể được đưa vào bằng các kỹ thuật chuẩn đã được biết rõ trong lĩnh vực này, như gây đột biến định vị và gây đột biến qua trung gian PCR ngẫu nhiên, và có thể chứa các nucleotit và các axit amin tự nhiên cũng như không tự nhiên.

Các axit amin thay thế bảo toàn bao gồm các thay thế trong đó gốc axit amin được thay bằng gốc axit amin có các đặc tính cấu trúc và hóa học tương tự. Các nhóm gốc axit amin có các mạch bên tương tự đã được xác định trong lĩnh vực này. Các nhóm này bao gồm các axit amin có các mạch bên bazơ (ví dụ lysin, arginin, histidin), các mạch bên axit (ví dụ, axit aspartic, axit glutamic), các mạch bên phân cực không tích điện (ví dụ, asparagin, glutamin, serin, threonin, tyrosin, cystein, tryptophan), các mạch bên không phân cực (ví dụ, glycin, alanin, valin, leucin, isoleucin, prolin, phenylalanin, methionin), các mạch bên beta (ví dụ, threonin, valin, isoleucin) và các mạch bên thơm (ví dụ, tyrosin, phenylalanin, tryptophan). Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết rõ rằng các nhóm gốc axit amin khác cũng có thể được sử dụng. Ngoài ra, thể biến dị có thể có các axit amin thay thế không bảo toàn, ví dụ, axit amin thay thế bằng gốc axit amin có các đặc tính câu trúc hoặc hóa học khác. Các biến dị nhỏ tương tự có thể còn bao gồm các đột biến mất hoặc chèn axit amin, hoặc cả hai. Hướng dẫn về việc xác định các gốc axit amin có thể được thay thế, chèn hoặc đột biến mất mà không làm mất hoạt tính miễn dịch có thể được tìm thấy bằng cách sử dụng các chương trình đã được biết rõ trong lĩnh vực này.

Đột biến trong trình tự nucleotit có thể là biến đổi duy nhất được tạo ra ở một vị trí (đột biến điểm), như các đột biến đồng hoán hoặc dị hoán, hoặc theo cách khác, nhiều nucleotit có thể được chèn, mất hoặc thay đổi vị trí duy nhất. Ngoài ra một hoặc nhiều biến đổi có thể được tạo ra ở nhiều vị trí bên trong trình tự nucleotit. Các đột biến này có thể được thực hiện bằng phương pháp thích hợp bất kỳ đã được biết rõ trong lĩnh vực này.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "vật chủ" được sử dụng để chỉ sinh vật hoặc tế bào mà vectơ như vectơ nhân dòng hoặc vectơ biểu hiện đã được đưa vào. Sinh vật hoặc tế bào này có thể chưa có nhân điển hình hoặc có nhân điển hình. Cần phải hiểu rằng thuật ngữ này không những được dùng để chỉ sinh vật hoặc tế bào đối tượng cụ thể mà còn được dùng để chỉ thế hệ sau của sinh vật hoặc tế bào. Do một số cải biến có thể xảy ra trong các thế hệ kế tiếp do đột biến hoặc do các ảnh hưởng của môi trường nên thực tế thế hệ sau này không thể giống với sinh vật hoặc tế bào gốc, song vẫn thuộc phạm vi của thuật ngữ 'vật chủ' như được sử dụng ở đây.

Thuật ngữ "của người", khi được áp dụng cho các phân tử liên kết như được xác định ở đây, được dùng để chỉ các phân tử được tạo ra một cách trực tiếp từ trình tự tạo ra của người. Khi phân tử liên kết được tạo ra từ hoặc trên cơ sở trình tự của người và sau đó được cải biến thì nó vẫn được coi là của người như được sử dụng trong bản mô tả này. Nói cách khác, thuật ngữ "của người" khi được áp dụng cho các phân tử liên kết, được dùng để chỉ các phân tử liên kết có các vùng biến đổi và không đổi được tạo ra từ các trình tự globulin miễn dịch dòng mầm của người hoặc trên cơ sở các vùng biến đổi hoặc không đổi có mặt ở người hoặc trong lympho bào của người và được cải biến ở dạng nhất định. Do đó, các phân tử liên kết của người có thể bao gồm các gốc axit amin không được mã hóa bởi các trình tự globulin miễn dịch dòng mầm của người, chứa các thay thế và/hoặc đột biến mất (ví dụ, các đột biến được đưa vào, ví dụ bằng cách gây đột biến ngẫu nhiên hoặc đặc hiệu vị trí trong ống nghiệm hoặc bằng cách gây đột biến soma trong cơ thể. Như được sử dụng ở đây, "trên cơ sở" được dùng để chỉ trường hợp trình tự axit nucleic có thể được sao chép một cách chính xác từ khuôn, hoặc có các đột biến nhỏ như bằng phương pháp PCR nhầm nghĩa, hoặc bắt cặp một cách chính xác với khuôn bằng con đường tổng hợp hoặc có các cải biến nhỏ. Các phân tử bán tổng hợp trên cơ sở các trình tự của người cũng được coi là của người như được sử dụng ở đây.

Thuật ngữ "chèn", còn được gọi là thuật ngữ "thêm", được dùng để chỉ sự thay đổi trong trình tự axit amin hoặc nucleotit lần lượt dẫn đến thêm một hoặc nhiều gốc axit amin hoặc nucleotit, so với trình tự gốc.

Thuật ngữ "được phân lập", khi được áp dụng cho các phân tử liên kết được xác định ở đây, được dùng để chỉ các phân tử liên kết hầu như không lẫn các protein hoặc polypeptit khác, cụ thể là không lẫn các phân tử liên kết khác có các đặc hiệu kháng

nguyên khác nhau, và cũng hầu như không lẫn chất tế bào và/hoặc các hóa chất khác. Ví dụ, khi các phân tử liên kết được sản xuất bằng con đường tái tổ hợp, tốt hơn là chúng hầu như không lẫn các tiền chất hóa học hoặc các hóa chất khác, tức là chúng được tách ra khỏi các tiền chất hóa học hoặc các hóa chất khác tham gia vào quá trình tổng hợp protein này. Thuật ngữ "được phân lập", khi được áp dụng cho các phân tử axit nucleic trong đó các trình tự nucleotit mã hóa các phân tử liên kết có chức năng liên kết với các phối tử liên kết không phải H5N1. Ngoài ra thuật ngữ "được phân lập" được dùng để chỉ các phân tử axit amin hầu như được tách ra khỏi các thành phần khác của tế bào đi kèm một cách tự nhiên với phân tử axit nucleic tự nhiên ở vật chủ tự nhiên của nó, ví dụ, ribosom, polymeraza, hoặc trình tự hệ gen mà nó liên kết một cách tự nhiên. Hơn nữa, các phân tử axit nucleic "được phân lập" như các phân tử ADN bổ trợ, có thể hầu như không lẫn chất tế bào khác, hoặc môi trường nuôi cấy khi được sản xuất bằng kỹ thuật tái tổ hợp, hoặc hầu như không lẫn các tiền chất hóa học hoặc các hóa chất khác khi được tổng hợp bằng con đường hóa học.

Như được sử dụng ở dây, thuật ngữ "kháng thể đơn dòng" được dùng để chỉ chế phẩm phân tử kháng thể chứa thành phần phân tử duy nhất. Kháng thể đơn dòng biểu hiện đặc hiệu liên kết và ái lực liên kết duy nhất đối với epitop cụ thể. Do đó, thuật ngữ" kháng thể đơn dòng của người" được dùng để chỉ kháng thể biểu hiện đặc hiệu liên kết duy nhất có các vùng biến đổi và không đổi được tạo ra từ hoặc trên cơ sở các trình tự globulin miễn dịch dòng mầm của người hoặc được tạo ra từ cá trình tự tổng hợp hoàn toàn. Phương pháp điều chế kháng thể đơn dòng là không liên quan.

Thuật ngữ "có mặt tự nhiên" như được sử dụng ở đây khi được áp dụng cho vật thể, được dùng để chỉ thực tế rằng vật thể có thể được nhìn thấy trong tự nhiên. Ví dụ, trình tự polypeptit hoặc polynucleotit có mặt ở sinh vật có thể được phân lập từ nguồn tự nhiên và chưa được cải biến có chủ địch bởi con người trong phòng thí nghiệm là có mặt tự nhiên.

Thuật ngữ "phân tử axit nucleic" như được sử dụng theo sáng chế được dùng để chỉ dạng polyme của các nucleotit và bao gồm cả sợi có nghĩa lẫn sợi đối nghĩa của ARN, ADN bổ trợ, ADN hệ gen, và các dạng tổng hợp và các polyme hỗn hợp của chúng. Nucleotit được dùng để chỉ ribonucleotit, deoxynucleotit hoặc dạng cải biến của một trong hai loại nucletit. Thuật ngữ này cũng bao gồm các dạng sợi đơn và sợi kép

của ADN. Ngoài ra, polynucleotit có thể bao gồm một trong hai hoặc cả hai nucleotit có mặt tự nhiên và cải biến được liên kết với nhau bằng các liên kết nucleotit có mặt tự nhiên và/hoặc không có mặt tự nhiên. Các phân tử axit nucleic này có thể được cải biến bằng con đường hóa học hoặc sinh học hoặc có thể chứa các bazơ nucleotit không tự nhiên hoặc được tạo dẫn xuất, như đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết rõ. Các cải biến như vậy bao gồm, ví dụ các chất đánh dấu, sự metyl hóa, sự thay thế một hoặc nhiều nucleotit tương tự, các cải biến liên kết nucleotit như các liên kết không tích điện (ví dụ, metyl phosphonat, phosphotrieste, phosphoramidat, carbamat, v.v.), các liên kết tích điện (ví dụ, phosphorothioat, phosphorodithioat, v.v.), các nhóm nhô ra (ví dụ, các polypeptit), các chất đan xen (ví dụ, acridin, psoralen, v.v.), các chất tạo chelat, các chất alkyl hóa, các liên kết cải biến (ví dụ, các axit nucleic anome alpha, v.v.). Thuật ngữ trên cũng được dùng để chỉ cấu hình topo bất kỳ, bao gồm các cấu hình sợi đơn, sợi kép, bộ đôi một phần, bộ ba, dạng kẹp tóc, dạng vòng và dạng khóa móc. Thuật ngữ này cũng bao gồm các phân tử tổng hợp giống các polynucleotit về khả năng liên kết với trình tự được chỉ định thông qua liên kết hydro và các tương tác hóa học khác. Các phân tử như vậy là đã được biết rõ trong lĩnh vực này và bao gồm, ví dụ, các phân tử trong đó các liên kết peptit thay thế các liên kết photphate trong khung chính của phân tử này. Trình tự nucleotit còn được dùng để chỉ trình tự bổ trợ của nó trừ khi có quy định khác. Do đó, phân tử axit nucleic có trình tự cụ thể cần được hiểu là bao gồm sợi bổ trợ của nó. Sợi bổ trợ này cũng hữu ích, ví dụ, đối với liệu pháp đối nghĩa, các mẫu dò lai và các đoạn mồi PCR.

Thuật ngữ" được liên kết hoạt động" được dùng để chỉ hai hay nhiều yếu tố trình tự axit nucleic thường được liên kết cơ học và có mối quan hệ chức năng với nhau. Ví dụ, gen khởi đầu này có thể khởi đầu hoặc điều hòa sự phiên mã hoặc sự biểu hiện của trình tự mã hóa, trong trường hợp đó trình tự mã hóa cần được hiểu là "chịu sự kiểm soát" của gen khởi đầu.

"Tá dược dược dụng" được dùng để chỉ chất trơ bất kỳ được kết hợp với phân tử hoạt chất như tá dược, tác nhân hoặc phân tử liên kết để bào chế dạng liều lượng chấp nhận được hoặc thích hợp. "Tá dược dược dụng" là tá dược không độc đối với đối tượng nhận ở các liều lượng và nồng độ được sử dụng, và phù hợp với các thành phần

khác của chế phẩm chứa dược chất, tác nhân hoặc phần tử liên kết. Các tá dược dược dụng được sử dụng một cách rộng rãi trong lĩnh vực này.

Thuật ngữ "sự liên kết đặc hiệu" như được sử dụng ở đây, được dùng để chỉ sự tương tác của phần tử liên kết, ví dụ, kháng thể, và phối tử liên kết của nó, ví dụ, kháng nguyên, nghĩa là sự tương tác này phụ thuộc vào sự có mặt của cấu trúc cụ thể, ví dụ quyết định tố kháng nguyên hoặc epitop, vào phân tử liên kết. Nói cách khác, kháng thể này ưu tiên liên kết và nhận dạng phối tử liên kết ngay cả khi phối tử liên kết có mặt trong hỗn hợp các phân tử khác hoặc các sinh vật khác. Sự liên kết này có thể thông qua các tương tác cộng hóa trị hoặc kết hợp cả hai Nói cách khác, thuật ngữ "sự liên kết đặc hiệu" có nghĩa là liên kết đặc hiệu miễn dịch với kháng nguyên hoặc đoạn của nó và không liên kết đặc hiệu miễn dịch với kháng nguyên khác. Phần tử liên kết mà liên kết đặc hiệu miễn dịch với kháng nguyên có thể liên kết với các prptit hoặc polypeptit khác với ái lực thấp hơn như xác định được bằng, ví dụ, các thử nghiệm phóng xạ miễn dịch (RIA), các thử nghiệm chất hấp phụ miễn dịch gắn enzim (ELISA), BIACORE hoặc các thử nghiệm khác đã biết rõ trong lĩnh vực này. Các phân tử liên kết hoặc các đoạn của chúng mà liên kết đặc hiệu miễn dịch với kháng nguyên không phản ứng chéo với các kháng nguyên khác.

"Sự thay thế", như được sử dụng ở đây, được dùng để chỉ sự thay thế một hoặc nhiều axit amin hoặc nucleotit lần lượt bằng các axit amin hoặc nucleotit khác.

Thuật ngữ "lượng có tác dụng điều trị", được dùng để chỉ lượng phân tử liên kết như được xác định ở đây mà có tác dụng ngăn ngừa, làm thuyên giảm và/hoặc điều trị tình trạng bênh do sự nhiễm H5N1 gây ra.

Thuật ngữ "điều trị" được dùng để chỉ việc điều trị cũng như phương pháp phòng bệnh hoặc ngăn ngừa để chữa khỏi hoặc làm dừng hoặc ít nhất là làm chậm sự tiến triển của bệnh. Các đối tượng cần điều trị bao gồm các đối tượng đã phải chịu tình trạng bệnh do sự nhiễm H5N1 gây ra cũng như các đối tượng trong đó sự nhiễm H5N1 cần được ngăn ngừa. Các đối tượng phục hồi một phần hoặc hoàn toàn từ sự nhiễm H5N1 có thể cũng được điều trị. Việc ngăn ngừa bao gồm việc ức chế hoặc làm giảm sự lây lan của H5N1 hoặc ức chế hoặc làm giảm sự khởi phát, sự phát triển hoặc sự tiến triển của một hoặc nhiều triệu chứng liên quan đến sự nhiễm H5N1.

Thuật ngữ "vectơ" được dùng để chỉ phân tử axit nucleic mà phân tử axit nucleic thứ hai có thể được chèn vào để đưa vào vật chủ nơi nó sẽ được sao chép, và trong một số trường hợp nó sẽ được biểu hiện. Nói cách khác, vectơ có khả năng vận chuyển phân tử axit nucleic đã được liên kết với nó. Các vectơ nhân dòng cũng như các vectơ biểu hiện là được bao hàm trong thuật ngữ "vectơ", như được sử dụng ở đây. Các vectơ bao gồm nhưng không giới hạn ở, các plasmit, các cosmit, nhiễm sắc thể nhân tạo của vi khuẩn (BAC) và nhiễm sắc thể nhân tạo của nấm men (YAC) và các vectơ được tạo ra từ thể thực khuẩn hoặc các virut ở thực vật hoặc động vật (bao gồm người). Các vectơ bao gồm điểm khởi đầu sao chép được nhận dạng bởi vật chủ dự định và trong trường hợp vectơ biểu hiện, gen khởi đầu và các vùng điều hòa khác được nhận dạng bởi vật chủ. Vectơ chứa phân tử axit nucleic thứ hai được đưa vào tế bào bằng cách biến nạp, chuyển nhiễm hoặc bằng cách sử dụng các cơ chế xâm nhập của virut. Một số vectơ có khả năng tự sao chép trong vật chủ mà chúng được đưa vào (ví dụ, các vectơ có điểm khởi đầu sao chép của vi khuẩn có thể sao chép ở vi khuẩn). Các vectơ khác có thể được hợp nhất vào hệ gen của vật chủ sau khi đưa vào vật chủ, và do đó sẽ được sao chép cùng với hệ gen của vật chủ.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất các phân tử liên kết của người có khả năng liên kết đặc hiệu với virut cúm H5N1 và biểu hiện hoạt tính trung hòa chống lại H5N1. Sáng chế đề xuất các phân tử liên kết mà liên kết với epitop trong protein haemagglutinin được chia sẻ giữa các typ phụ cúm và do đó đề cập các phân tử liên kết mà phản ứng chéo giữa H5-, H1, H2-, H6- và H9 các typ phụ trên cơ sở cúm, như H5N1, H1N1 và các chủng virut cúm khác mà chứa protein HA với các epitop cụ thể của chúng. Sáng chế cũng gắn liền với các phân tử axit nucleic mã hóa ít nhất vùng liên kết của các phân tử liên kết của người. Sáng chế còn đề xuất việc sử dụng của các phân tử liên kết của người theo sáng chế trong phòng ngừa và/hoặc điều trị đối tượng bị hoặc có nguy cơ phát triển bệnh nhiễm H5N1. Ngoài ra, sáng chế gắn liền sử dụng của các phân tử liên kết của người theo sáng chế trong chẩn đoán/phát hiện H5N1.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến phân tử liên kết có khả năng liên kết đặc hiệu với virut cúm A, cụ thể là typ phụ H5N1 của virut cúm A. Tốt hơn là, phân tử

liên kết là phân tử liên kết của người. Tốt hơn là phân tử liên kết theo sáng chế biểu hiện hoạt tính trung hòa chống lại typ phụ H5N1 của virut cúm A. Theo khía cạnh khác, phân tử liên kết theo sáng chế có khả năng liên kết đặc hiệu và/hoặc có hoạt tính trung hòa chống lại các chủng virut cúm H5N1 khác nhau. Các chủng này có thể là các chủng virut cúm H5N1 thuộc nhánh 1, nhánh 2, và nhánh 3. Các phép phân tích chủng loại phát sinh đối với các gen HA khác nhau, gọi là nhánh 1 và nhánh 2. Các virut trong mỗi nhóm này được phân bố trong các vùng địa lý không trùng nhau của châu Á. Các virut H5N1 từ bán đảo Trung Ấn có thể được tập hợp một cách chặt chẽ vào nhánh 1, trong khi các thể phân lập H5N1 từ vài quốc gia lân cận là khác so với các thể phân lập nhánh 1 và thuộc về nhóm 2 phân khai hơn. Các virut H5N1 thuộc nhánh 1 đã được phân lập từ người và chim ở Việt Nam, Thái Lan và Cam-pu-chia, song chỉ từ chim ở Lào và Ma-lay-xi-a. Các virut thuộc nhánh 2 đã được tìm thấy ở các virut phân lập được chỉ từ chim ở Trung Quốc, In-đô-nê-xi-a, Nhật Bản và Hàn Quốc. Các virut phân lập được chỉ từ chim và người ở Hồng Kông năm 2003 và 1997 lần lượt được xếp vào nhánh 1' (cũng được xếp vào nhánh 1) và nhánh 3 (xem WHO Global Influenza Program Surveillance Network, 2005). Các hemagglutinin thuộc các nhánh này khác nhau về trình tự axit amin của chúng. Ví dụ về các chủng thuộc nhánh 1 gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, A/Hong Kong/213/03, A/Vietnam/1194/04, A/Vietnam/1203/04 và A/ThailADN/1(KAN-1)/2004. Ví dụ về các chủng thuộc nhánh 2 bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, A/Indonesia/5/05, A/bar headed goose/Qinghai/1A/05, A/turkey/Turkey/1/05 và A/Anhui/1/05. Ví dụ về các chủng thuộc nhánh 3 bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, A/Hong Kong/156/97 và A/goose/Guangdong/1/96. Các chủng khác có thể được tìm thấy, ví dụ, trong WHO Global Influenza Program Surveillance Network, 2005 và trên trang web http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/recommendationvaccine.pdf

Tốt hơn là, các phân tử liên kết theo sáng chế có khả năng liên kết đặc hiệu với và có hoạt tính trung hòa chống lại các chủng thuộc nhánh 1, nhánh 2 và nhánh 3. Các phân tử liên kết theo sáng chế có thể là có khả năng liên kết đặc hiệu với virut cúm H5N1 có thể sống được, sống và/hoặc gây nhiễm hoặc ở dạng bất hoạt/ giảm độc lực. Các phương pháp để làm bất hoạt/ giảm độc lực virut cúm H5N1 là đã được biết rõ

trong lĩnh vực này và bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, việc xử lý bằng formalin, β-propiolacton (BPL), merthiolat, và/hoặc ánh sáng tử ngoại.

Các phân tử liên kết theo sáng chế cũng có thể có khả năng liên kết đặc hiệu với một hoặc nhiều đoạn của virut cúm H5N1 như chế phẩm chứa một hoặc nhiều protein và/ hoặc polypeptit của H5N1 được sản xuất bằng con đường tái tổ hợp. Tốt hơn là, đối với các phương pháp điều trị và/hoặc ngăn ngừa các bệnh nhiễm H5N1, các phân tử liên kết này có khả năng liên kết đặc hiệu với các protein tiếp xúc bề mặt của H5N1 như các glycoprotein bề mặt, hemagglutinin (HA) và neuraminidaza (NA), các protein này cần cho sự gắn của virut và sự giải phóng ra khỏi tế bào, hoặc các protein màng (M1 và M2). Theo phương án cụ thể, các phân tử liên kết theo sáng chế có khả năng liên kết đặc hiệu với cấu trúc dưới phân tử HA1 và/hoặc HA2 của phân tử HA. Chúng có thể có khả năng liên kết đặc hiệu với các epitop dạng thẳng hoặc cấu trúc và/hoặc cấu hình trên cấu trúc dưới phân tử HA1 và/hoặc HA2 của phân tử HA. Phân tử HA có thể tinh chế được từ các virut hoặc được sản xuất bằng con đường tái tổ hợp và tùy ý được phân lập trước khi sử dụng. Theo cách khác, HA có thể được biểu diễn trên bề mặt của các tế bào.

Nhằm mục đích chẩn đoán, các phân tử liên kết cũng có thể có khả năng liên kết đặc hiệu với các protein không có mặt trên bề mặt của H5N1 bao gồm nucleoprotein, protein cấu trúc capsit nhân, các polymeraza (PA, PB và PB2) và các protein không cấu trúc (NS1 và NS2). Trình tự nucleotit và/hoặc axit amin của các protein của các chủng H5N1 khác nhau có thể được tìm thấy trong cơ sở dữ liệu Genbank, cơ sở dữ liệu trình tự virut cúm NCBI, cơ sở dữ liệu trình tự virut cúm (ISD), cơ sở dữ liệu EMBL và/hoặc các cơ sở dữ liệu khác, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này dễ dàng tìm thấy được các trình tự như vậy trong các cơ sở dữ liệu tương ứng.

Theo phương án khác, các phân tử liên kết theo sáng chế có khả năng liên kết đặc hiệu với đoạn của các protein và/hoặc polypeptit nêu trên, trong đó đoạn này chứa ít nhất một quyết định tố kháng nguyên được nhận dạng bởi phân tử liên kết theo sáng chế. Như được sử dụng ở đây, "quyết định tố kháng nguyên" là nhóm có khả năng liên kết với phân tử liên kết theo sáng chế với ái lực đủ cao để tạo thành phức hợp phân tử liên kết-kháng nguyên dễ phát hiện. Các phân tử liên kết theo sáng chế có thể có thể

hoặc không thể có khả năng liên kết đặc hiệu với phần ngoại bào của HA (ở đây còn gọi là HA tan (sHA).

Các phần tử liên kết theo sáng chế có thể là các phân tử globulin miễn dịch nguyên vẹn như các kháng thể đa dòng hoặc đơn dòng hoặc các phân tử liên kết này có thể là các đoạn liên kết với kháng nguyên bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, Fab, F(ab'), $F(ab')_2$, Fv, dAb, Fd, các đoạn của vùng quyết định tính bổ trợ (CDR), các kháng thể chuỗi đơn (scFv), các kháng thể chuỗi đơn có hóa trị hai, các kháng thể thực khuẩn chuỗi đơn, các kháng thể hai thành phần, các kháng thể ba thành phần, các kháng thể bốn thành phần, polypeptit chứa ít nhất một đoạn globulin miễn dịch đủ để tạo ra sự liên kết kháng nguyên đặc hiệu với các chủng virut cúm H5N1 hoặc đoạn của chúng. Theo phương án ưu tiên, các phân tử liên kết theo sáng chế là các kháng thể đơn dòng của người.

Các phân tử liên kết theo sáng chế có thể được sử dụng ở dạng không được phân lập hoặc được phân lập. Ngoài ra, các phân tử liên kết theo sáng chế có thể được sử dụng một mình hoặc dưới dạng hỗn hợp chứa ít nhất một phân tử liên kết (hoặc thể biến dị hoặc đoạn của nó) theo sáng chế. Nói cách khác, các phân tử liên kết theo sáng chế có thể được sử dụng ở dạng hỗn hợp, ví dụ, dưới dạng dược phẩm chứa hai hoặc nhiều phân tử liên kết theo sáng chế, thể biến dị hoặc các đoạn của chúng. Ví dụ, các phân tử liên kết có các hoạt tính khác nhau nhưng bổ trợ nhau có thể được kết hợp trong liệu pháp duy nhất để đạt được tác dụng phòng bệnh, điều trị hoặc chẩn đoán mong muốn, song theo cách khác, các phân tử liên kết có các hoạt tính giống nhau cũng có thể được kết hợp trong liệu pháp duy nhất để đạt được tác dụng phòng bệnh, điều trị hoặc chẩn đoán mong muốn. Tùy ý, hỗn hợp này còn chứa ít nhất một tác nhân điều trị khác. Tốt hơn là, tác nhân điều trị như các chất ức chế M2 (ví dụ, amantidin, rimantadin) và/hoặc các chất ức chế neuraminidaza (ví dụ, zanamivir, oseltamivir) là hữu ích để phòng và/hoặc điều trị bệnh nhiễm virut cúm H5N1.

Thông thường, các phân tử liên kết theo sáng chế có thể liên kết với các phối tử liên kết của chúng, nghĩa là virut cúm H5N1 hoặc các đoạn của nó, với hằng số ái lực (giá trị Kd) nhỏ hơn $0.2x10^{-4}$ M, $1.0x10^{-5}$ M, $1.0x10^{-6}$ M, $1.0x10^{-7}$ M, tốt hơn là nhỏ hơn $1.0x10^{-8}$ M, tốt hơn nữa là nhỏ hơn $1.0x10^{-9}$ M, tốt hơn nữa là nhỏ hơn $1.0x10^{-10}$ M, thậm chí tốt hơn nữa là nhỏ hơn $1.0x10^{-11}$ M, và cụ thể là nhỏ hơn $1.0x10^{-12}$ M. Các

hằng số ái lực có thể thay đổi đối với các isotyp IgM được dùng để chỉ ái lực liên kết ít nhất là isotyp kháng thể. Ví dụ, ái lực liên kết đối với isotyp IgM được dùng để chỉ ái lực liên kết ít nhất là $1.0x10^{-7}$ M. Các hằng số ái lực có thể đo được, ví dụ, bằng cách sử dụng hệ thống BIACORE (Pharmacia Biosensor AB, Uppsala, Sweden).

Các phân tử liên kết theo sáng chế có thể liên kết với virut cúm H5N1 hoặc đoạn của nó ở dạng tan như trong mẫu hoặc trong huyền phù hoặc có thể liên kết với virut cúm H%N1 hoặc đoạn của nó được liên kết hoặc gắn với chất mang hoặc chất nền, ví dụ tấm vi chuẩn độ , màng và hạt, v.v.. Các chất mang hoặc chất nền có thể được làm bằng thủy tinh, chất dẻo (ví dụ, polystyren), các polysacarit, nylon, nitroxenluloza, Teflon, v.v.. Bề mặt của các giá thể như vậy có thể là chất rắn hoặc xốp và có hình dạng thích hợp bất kỳ. Ngoài ra, các phân tử liên kết có thể liên kết với virut cúm H5N1 ở dạng đã được tinh chế/ phân lập hoặc không được tinh chế/dung hợp.

Các phân tử liên kết theo sáng chế biểu hiện hoạt tính trung hòa. Ví dụ, hoạt tính trung hòa có thể đo được như các mô tả ở đây. Các thử nghiệm khác để đo hoạt tính trung hòa được mô tả, ví dụ, trong WHO Manual on Animal Influenza Diagnosis ADN Surveillance, Geneva: World Health Organisation, 2005, version 2002.5.

Sáng chế để cập đến phần tử liên kết của người được phân lập có thể nhận dạng và liên kết với epitop trong cấu trúc dưới phân tử HA2 của protein haemagglutinin của virut cúm (HA), đặc trưng ở chỗ phân tử liên kết nói trên có hoạt tính trung hòa chống lại virut cúm chứa HA của typ phụ H5. Ví dụ về các chủng virut cúm chứa HA của typ phụ H5 và là các chủng quan trọng liên quan đến các đại dịch là H5N1, H5N2, H5N8, và H5N9. Được đặc biệt ưu tiên là phân tử liên kết trung hòa ít nhất chủng virut cúm H5N1. Tốt hơn là, phân tử l;iên kết nói trên theo sáng chế không phụ thuốc vào epitop trong cấu trúc dưới phân tử HA1 của protein HA đối với việc liên kết với protein HA nói trên. Kháng thể chuột đã biết được mô tả trong lĩnh vực này (C179) cũng liên kết với cùng epitop trong vùng HA2 cũng phụ thuộc vào sự liên kết với epitop trong vùng HA1 của protein HA. Điều này là bất lợi nếu nó có khả năng thoát khỏi các thể biến nạp không còn nhận dạng được bởi kháng thể. Hơn nữa, nhiều kháng thể theo sáng chế (như CR6307 và CR6323) không phụ thuộc vào các epitop cấu hình và nhận dạng epitop HA2 ngay cả ở dạng được khử (khi được sử dụng trong phép thấm tách protein). Điều này là ưu việt so với các kháng thể đã biết trong lĩnh vực này do khi sự thay đổi cấu

hình được tạo ra trong protein HA do đột biến bất kỳ trong phần khác của protein này thì sự thay đổi cấu hình như vậy sẽ hầu như không cản trở sự liên kết của các kháng thể theo sáng chế với epitop HA2, trong khi các kháng thể không phụ thuộc vào cấu hình lại hầu như không thể liên kết khi các đột biến như vậy xảy ra.

Theo phương án ưu tiên khác, phân tử liên kết theo sáng chế còn có hoạt tính trung hòa chống lại virut cúm chứa HA của typ phụ H1, và tốt hơn là trong đó phân tử liên kết nói trên còn có hoạt tính trung hòa chống lại virut cúm chứa HA của typ phụ H2, H6 và/hoặc H9. Đã cho thấy ở đây rằng các phân tử liên kết theo sáng chế tương tác với epitop có mặt trong các epitop HA2 có mặt trong các typ phụ H5, H1, H2, H6, và H9, và đã cho thấy rằng các phân tử liên kết theo sáng chế trung hòa chéo giữa các typ phụ virut cúm do có chung epitop này. Do đó, các phân tử liên kết theo sáng chế phụ thuộc vào sự liên kết với phần cụ thể trong vùng HA2 (và không phụ thuộc vào epitop đột biến nhầm nghĩa khác trong HA1) có thể trung hòa chéo giữa các typ phụ virut cúm do chúng không phụ thuộc vào sự liên kết với các vùng trong HA1, các vùng này có thể bị biến đổi một cách đáng kể do sự chuyển dịch kháng nguyên. Trên cơ sở bản mô tả này, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể xác định được kháng thể nào thực tế phản ứng chéo với các protein HA từ các typ phụ khác nhau và cũng xác định được chúng có thể trung hòa các virut cúm thuộc các typ phụ khác nhau trong cơ thể hay không.

Theo khía cạnh ưu tiên khác của sáng chế, phân tử liên kết theo sáng chế liên kết với epitop trong cấu trúc dưới phân tử HA2 được chọn từ nhóm chỉ gồm trình tự axit amin: GVTNKVNSIIDK (SEQ ID NO:368), GVTNKVNSIINK (SEQ ID NO:369), GVTNKENSIIDK (SEQ ID NO:370), GVTNKVNRIIDK (SEQ ID NO:371), GITNKVNSVIEK (SEQ ID NO:372), GITNKENSVIEK (SEQ ID NO:373), GITNKVNSIIDK (SEQ ID NO:374), và KITSKVNNIVDK (SEQ ID NO:375). Như có thể kết luận được từ số liệu được thể hiện trong bảng 13, một số phân tử liên kết theo sáng chế, CR6261, CR6325, và CR6329 tương tác với epitop GVTNKVNSIIDK (SEQ ID NO:368) có mặt trong H5N1, và không bị ngăn cản bởi đột biến trong epitop TGLRN trong HA1 mà không ảnh hưởng đến sự liên kết của C179. Hơn nữa, một số phân tử liên kết, như CR6307 và CR6323 thậm chí không bị cản trở bởi thể đột biến trốn thoát, như được mô tả bởi Okuno và các đồng tác giả (1993) với các đột biến valin

-> axit glutamic ở vị trí 6 (được lấy visduj bằng GVTNKENSIIDK (SEQ ID NO:370)). Epitop này là một phần của chuỗi xoắn alpha kéo dài trong vùng HA2. Các gốc trong epitop giả định này mà được dự đoán là hầu như nhô ra tan là được gạch chân và in đậm: GV**T**NKE**N**SI**I**DK (SEQ ID NO:370). Các axit amin này hầu như có thể tiếp xúc được với phân tử liên kết và do đó có thể tạo thành vùng quan trọng nhất của epitop. Phù hợp với lưu ý này, các axit amin được nêu bật hoàn toàn được bảo vệ về tính đồng nhất và vị trí ở tất cả các trình tự được thể hiện. Kiến thức này có thể được sử dụng để dự đoán các epitop liên kết ở các typ phụ virut cúm không mang cùng trình tự như ở trên (tức là các chủng H3, H7 và B).

Được ưu tiên là các phân tử liên kết theo sáng chế mà được chọn từ nhóm chỉ gồm:

a) phân tử liên kết chứa vùng CDR1 chuỗi nặng có trình tự nêu trong SEQ ID NO:1, vùng CDR2 chuỗi nặng có trình tự nêu trong SEQ ID NO:2, và vùng CDR3 chuỗi nặng có trình tự nêu trong SEQ ID NO:3,

b) phân tử liên kết chứa vùng CDR1 chuỗi nặng có trình tự nêu trong SEQ ID NO:16, vùng CDR2 chuỗi nặng có trình tự nêu trong SEQ ID NO:17, và vùng CDR3 chuỗi nặng có trình tự nêu trong SEQ ID NO:18,

c) phân tử liên kết chứa vùng CDR1 chuỗi nặng có trình tự nêu trong SEQ ID NO:1, vùng CDR2 chuỗi nặng có trình tự nêu trong SEQ ID NO:22, và vùng CDR3 chuỗi nặng có trình tự nêu trong SEQ ID NO:23,

d) phân tử liên kết chứa vùng CDR1 chuỗi nặng có trình tự nêu trong SEQ ID NO:27, vùng CDR2 chuỗi nặng có trình tự nêu trong SEQ ID NO:28, và vùng CDR3 chuỗi nặng có trình tự nêu trong SEQ ID NO:29,

e) phân tử liên kết chứa vùng CDR1 chuỗi nặng có trình tự nêu trong SEQ ID NO:39, vùng CDR2 chuỗi nặng có trình tự nêu trong SEQ ID NO:40, và vùng CDR3 chuỗi nặng có trình tự nêu trong SEQ ID NO:41,

f) phân tử liên kết chứa vùng CDR1 chuỗi nặng có trình tự nêu trong SEQ ID NO:45, vùng CDR2 chuỗi nặng có trình tự nêu trong SEQ ID NO:46, và vùng CDR3 chuỗi nặng có trình tự nêu trong SEQ ID NO:47,

g) phân tử liên kết chứa vùng CDR1 chuỗi nặng có trình tự nêu trong SEQ ID NO:1, vùng CDR2 chuỗi nặng có trình tự nêu trong SEQ ID NO:49, và vùng CDR3 chuỗi nặng có trình tự nêu trong SEQ ID NO:50,

h) phân tử liên kết chứa vùng CDR1 chuỗi nặng có trình tự nêu trong SEQ ID NO:52, vùng CDR2 chuỗi nặng có trình tự nêu trong SEQ ID NO:53, và vùng CDR3 chuỗi nặng có trình tự nêu trong SEQ ID NO:54,

i) phân tử liên kết chứa vùng CDR1 chuỗi nặng có trình tự nêu trong SEQ ID NO:262, vùng CDR2 chuỗi nặng có trình tự nêu trong SEQ ID NO:263, và vùng CDR3 chuỗi nặng có trình tự nêu trong SEQ ID NO:264,

j) phân tử liên kết chứa vùng CDR1 chuỗi nặng có trình tự nêu trong SEQ ID NO:268, vùng CDR2 chuỗi nặng có trình tự nêu trong SEQ ID NO:269, và vùng CDR3 chuỗi nặng có trình tự nêu trong SEQ ID NO:270,

k) phân tử liên kết chứa vùng CDR1 chuỗi nặng có trình tự nêu trong SEQ ID NO:274, vùng CDR2 chuỗi nặng có trình tự nêu trong SEQ ID NO:275, và vùng CDR3 chuỗi nặng có trình tự nêu trong SEQ ID NO:276,

l) phân tử liên kết chứa vùng CDR1 chuỗi nặng có trình tự nêu trong SEQ ID NO:280, vùng CDR2 chuỗi nặng có trình tự nêu trong SEQ ID NO:281, và vùng CDR3 chuỗi nặng có trình tự nêu trong SEQ ID NO:282,

m) phân tử liên kết chứa vùng CDR1 chuỗi nặng có trình tự nêu trong SEQ ID NO:286, vùng CDR2 chuỗi nặng có trình tự nêu trong SEQ ID NO:287, và vùng CDR3 chuỗi nặng có trình tự nêu trong SEQ ID NO:288,

n) phân tử liên kết chứa vùng CDR1 chuỗi nặng có trình tự nêu trong SEQ ID NO:292, vùng CDR2 chuỗi nặng có trình tự nêu trong SEQ ID NO:293, và vùng CDR3 chuỗi nặng có trình tự nêu trong SEQ ID NO:294,

o) phân tử liên kết chứa vùng CDR1 chuỗi nặng có trình tự nêu trong SEQ ID NO:304, vùng CDR2 chuỗi nặng có trình tự nêu trong SEQ ID NO:305, và vùng CDR3 chuỗi nặng có trình tự nêu trong SEQ ID NO:306, và

p) phân tử liên kết chứa vùng CDR1 chuỗi nặng có trình tự nêu trong SEQ ID NO:310, vùng CDR2 chuỗi nặng có trình tự nêu trong SEQ ID NO:311, và vùng CDR3 chuỗi nặng có trình tự nêu trong SEQ ID NO:312.

Theo phương án được ưu tiên, phân tử liên kết theo sáng chế được sử dụng như là thuốc chữa bệnh và tốt hơn là để chẩn đoán, điều trị, và/hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm virut cúm. Theo một khía cạnh sử dụng này, bệnh nhiễm virut cúm nói trên bị gây ra bởi virut cúm mà liên quan đến sự bùng phát đại dịch, hoặc có khả năng liên quan đến sự bùng phát đại dịch (xem WO 2007/045674 và các bảng trong tài liệu này). Tốt hơn là, chủng virut cúm mà liên quan đến sự bùng phát đại dịch và trong đó bệnh được gây ra bởi các chủng này có thể được xử lý bởi các phân tử liên kết theo sáng chế, được chọn từ nhóm chỉ gồm H1N1, H5N1, H5N2, H5N8, H5N9, các virut trên cơ sở H2, và H9N2.

Sáng chế cũng đề cập dược phẩm chứa phân tử liên kết theo sáng chế, và tá dược dược dụng.

Theo phương án khác sáng chế đề cập sử dụng phân tử liên kết theo sáng chế trong điều chế thuốc chữa bệnh để chẩn đoán, phòng ngừa, và/hoặc điều trị bệnh nhiễm virut cúm. Các bệnh nhiễm như vậy có thể xảy ra trong cộng đồng nhỏ, nhưng có thể cũng lan ra thế giới trong các dịch bệnh theo mùa hoặc, trầm trọng hơn, trong các đại dịch toàn cầu nơi mà hàng triệu cá nhân có nguy cơ mắc phải. Sáng chế đề xuất các phân tử liên kết mà có thể trung hòa sự nhiễm các chủng cúm mà gây ra các dịch bệnh theo mùa cũng như các đại dịch xảy ra như vậy. Điều quan trọng là, việc ngăn ngừa và điều trị có thể đạt được bằng các phân tử liên kết theo sáng chế liên quan đến nhiều các chủng virut cúm như đã được bộc lộ rằng do sự liên kết của epitop mà được chia sẻ giữa các protein HA của các chủng virut cúm khác nhau, sự trung hòa chéo giữa các chủng như vậy có thể có bằng cách sử dụng các phân tử liên kết theo sáng chế. Điều này là rất thuận lợi do các phân tử liên kết có thể bao vệ các động vật có vú khi chúng được sử dụng hoặc là trước hoặc là sau sự nhiễm (như được bộc lộ trong các ví dụ), và do đó cả khi không biết rõ (ở giai đoạn xuất hiện sớm) rằng bệnh nhiễm bị gây ra bởi H1, H2, H5, H6 hoặc chủng trên cơ sở H9. Các nhân viên y tế, lực lượng quân đội cũng như cộng đồng chung có thể được xử lý bằng cách phòng ngừa, hoặc được điều trị sau nhiễm, với các phân tử liên kết theo sáng chế. Một cách tiềm năng, các phân tử liên kết theo sáng chế có thể được điều chế và được dự trữ trong các kho dự trứ lớn bởi vì nó sẽ đề xuất việc ngăn ngừa chống lại các chủng đại dịch khác nhau, và điều này sẽ có lợi để chống lại các đại dịch cúm trong tương lai.

Theo phương án được ưu tiên, các phân tử liên kết của người theo sáng chế được đặc trưng ở chỗ các phân tử liên kết của người được chọn từ nhóm chỉ gồm: a) phân tử liên kết của người chứa vùng CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:1, vùng CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:2, vùng CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:3, vùng CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:4, vùng CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:5, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:6, b) phân tử liên kết của người chứa vùng CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:1, vùng CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:2, vùng CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:3, vùng CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:7, vùng CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:8, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:9, c) phân tử liên kết của người chứa vùng CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:1, vùng CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:2, vùng CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:3, vùng CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:10, vùng CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:11, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:12, d) phân tử liên kết của người chứa vùng CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:1, vùng CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:2, vùng CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:3, vùng CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:13, vùng CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:14, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:15, e) phân tử liên kết của người chứa vùng CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:16, vùng CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:17, vùng CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:18, vùng CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:19, vùng CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit

amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:20, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:21, f) phân tử liên kết của người chứa vùng CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:1, vùng CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:22, vùng CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:23, vùng CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:24, vùng CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:25, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:26, g) phân tử liên kết của người chứa vùng CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:27, vùng CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:28, vùng CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:29, vùng CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:30, vùng CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:31, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:32, h) phân tử liên kết của người chứa vùng CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:1, vùng CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:2, vùng CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:3, vùng CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:33, vùng CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:34, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:35, i) phân tử liên kết của người chứa vùng CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:1, vùng CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:2, vùng CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:3, vùng CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:36, vùng CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:37, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:38, j) phân tử liên kết của người chứa vùng CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:39, vùng CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:40, vùng CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:41, vùng CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:42, vùng CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin

có trình tự nêu trong SEQ ID NO:43, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:44, k) phân tử liên kết của người chứa vùng CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:45, vùng CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:46, vùng CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:47, vùng CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:7, vùng CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:8, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:48, l) phân tử liên kết của người chứa vùng CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:1, vùng CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:49, vùng CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:50, vùng CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:33, vùng CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:34, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:51, m) phân tử liên kết của người chứa vùng CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:52, vùng CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:53, vùng CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:54, vùng CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:55, vùng CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:56, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:57, n) phân tử liên kết của người chứa vùng CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:262, vùng CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:263, vùng CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:264, vùng CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:265, vùng CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:266, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:267, o) phân tử liên kết của người chứa vùng CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:268, vùng CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:269, vùng CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:270, vùng CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:271, vùng CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự

axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:272, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:273, p) phân tử liên kết của người chứa vùng CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:274, vùng CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:275, vùng CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:276, vùng CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:277, vùng CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:278, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:279, q) phân tử liên kết của người chứa vùng CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:280, vùng CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:281, vùng CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:282, vùng CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:283, vùng CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:284, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:285, r) phân tử liên kết của người chứa vùng CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:286, vùng CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:287, vùng CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:288, vùng CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:289, vùng CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:290, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:291, s) phân tử liên kết của người chứa vùng CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:292, vùng CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:293, vùng CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:294, vùng CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:295, vùng CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:296, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:297, t) phân tử liên kết của người chứa vùng CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:304, vùng CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:305, vùng CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:306, vùng CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu

trong SEQ ID NO:307, vùng CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:308, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:309, u) phân tử liên kết của người chứa vùng CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:310, vùng CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:311, vùng CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:312, vùng CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:313, vùng CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:314, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:315, v) phân tử liên kết của người chứa vùng CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:238, vùng CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:239, vùng CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:240, vùng CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:241, vùng CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:242, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:243, w) phân tử liên kết của người chứa vùng CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:244, vùng CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:245, vùng CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:246, vùng CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:247, vùng CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:248, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:249, x) phân tử liên kết của người chứa vùng CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:250, vùng CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:251, vùng CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:252, vùng CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:253, vùng CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:254, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:255, y) phân tử liên kết của người chứa vùng CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:256, vùng CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:257, vùng CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:258,

vùng CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:259, vùng CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:260, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:261, và z) phân tử liên kết của người chứa vùng CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:298, vùng CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:299, vùng CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:300, vùng CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:301, vùng CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:302, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:303.

Theo phương án cụ thể các phân tử liên kết theo sáng chế bao gồm vùng CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:1, vùng CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:2, và vùng CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:3. Các vùng CDR của các phân tử liên kết theo sáng chế được thể hiện trong bảng 7. Các vùng CDR theo Kabat et al. (1991) như được mô tả trong trình tự của các protein miễn dịch được nghiên cứu. Theo phương án của sáng chế các phân tử liên kết có thể bao gồm hai, ba, bốn, năm, hoặc cả sáu vùng CDR như là được bộc lộ ở đây. Tốt hơn là, phân tử liên kết theo sáng chế bao gồm ít nhất hai CDR được bộc lộ ở đây.

Theo phương án các phân tử liên kết theo sáng chế bao gồm VH dòng mầm VH1 đến 69 (xem Tomlinson IM, Williams SC, Ignatovitch O, Corbett SJ, Winter G. V-BASE Sequence Directory. Cambridge United Kingdom: MRC Centre for Protein Engineering (1997)). Theo phương án khác, các phân tử liên kết theo sáng chế bao gồm chuỗi nặng chứa chuỗi nặng biến đổi của trình tự axit amin được chọn từ nhóm chỉ gồm SEQ ID NO:59, SEQ ID NO:61, SEQ ID NO:63, SEQ ID NO:65, SEQ ID NO:67, SEQ ID NO:69, SEQ ID NO:71, SEQ ID NO:73, SEQ ID NO:75, SEQ ID NO:77, SEQ ID NO:79, SEQ ID NO:81, SEQ ID NO:83, SEQ ID NO:317, SEQ ID NO:321, SEQ ID NO:325, SEQ ID NO:329, SEQ ID NO:333, SEQ ID NO:337, SEQ ID NO:341, SEQ ID NO:345, SEQ ID NO:349, SEQ ID NO:353, SEQ ID NO:357, SEQ ID NO:361, và SEQ ID NO:365. Theo phương án khác, các phân tử liên kết theo sáng chế bao gồm chuỗi nhẹ chứa chuỗi nhẹ biến đổi của trình tự axit amin được chọn từ nhóm chỉ gồm

SEQ ID NO:85, SEQ ID NO:87, SEQ ID NO:89, SEQ ID NO:91, SEQ ID NO:93, SEQ ID NO:95, SEQ ID NO:97, SEQ ID NO:99, SEQ ID NO:101, SEQ ID NO:103, SEQ ID NO:105, SEQ ID NO:107, SEQ ID NO:109, SEQ ID NO:319, SEQ ID NO:323, SEQ ID NO:327, SEQ ID NO:331, SEQ ID NO:335, SEQ ID NO:339, SEQ ID NO:343, SEQ ID NO:347, SEQ ID NO:351, SEQ ID NO:355, SEQ ID NO:359, SEQ ID NO:363, và SEQ ID NO:367. Bảng 8 mô tả các vùng biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của phân tử liên kết theo sáng chế.

Khía cạnh khác theo sáng chế gồm các sự biến đổi chức năng của các phân tử liên kết như là được định nghĩa ở đây. Các phân tử được coi là các sự biến đổi chức năng của phân tử liên kết theo sáng chế, nếu các kiểu biến dị có khả năng cạnh tranh về liên kết đặc hiệu với virut cúm H5N1 hoặc mảnh của nó mà liên kết đặc hiệu với các phân tử liên kết gốc. Ngoài ra, khi các sự biến đổi chức năng vẫn có khả năng liên kết với virut cúm H5N1 hoặc mảnh của nó. Tốt hơn là, các sự biến đổi chức năng có khả năng cạnh tranh về liên kết đặc hiệu với ít nhất hai (hoặc nhiều hơn) các chủng H5N1 virut cúm khác hoặc các mảnh của chúng mà được liên kết một cách cụ thể với các phân tử liên kết gốc. Ngoài ra, các phân tử được coi là các sự biến đổi chức năng của phân tử liên kết theo sáng chế, nếu chúng có hoạt tính trung hòa chống lại virut cúm H5N1, Tốt hơn là chống lại ít nhất hai (hoặc nhiều) các chủng virut cúm H5N1 chống lại phân tử liên kết gốc biểu hiện hoạt tính trung hòa. Các sự biến đổi chức năng gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các dẫn suất mà hầu như giống nhau trong trình tự cấu trúc bậc một, mà còn chứa ví dụ trong ống nghiệm hoặc trong cơ thể các sự cải biến, hóa học hoặc sinh học, mà không được tìm thấy trong phân tử liên kết gốc. Các sự cải biến như vậy gồm ví dụ sự axetyl hóa, sự axyl hóa, sự gắn cộng hóa trị của nucleotit hoặc dẫn xuất nucleotit, sự gắn cộng hóa trị của lipid hoặc dẫn xuất lipid, sự liên kết chéo, sự hình thành liên kết disulfua, sự glycosyl hóa, sự hydroxyl hóa, sự metyl hóa, sự oxy hóa, sự pegyl hóa, sự xử lý phân giải protein, sự phosphoryl hóa, và tương tự.

Theo cách khác, các sự biến đổi chức năng có thể là các phân tử liên kết như được xác định theo sáng chế chứa trình tự axit amin mà chứa các sự thay thế, chèn, xóa hoặc sự kết hợp của chúng đối với một hoặc nhiều axit amin so với các trình tự axit amin của của các phân tử liên kết gốc. Ngoài ra, các sự biến đổi chức năng có thể bao gồm các sự cắt ngắn của trình tự axit amin ở một trong hai hoặc cả hai đầu amino hoặc

carboxyl. Các sự biến đổi chức năng theo sáng chế có thể có các ái lực liên kết giống hoặc khác, cao hơn hoặc thấp hơn so với phân tử liên kết gốc nhưng vẫn có khả năng liên kết với virut cúm H5N1 hoặc mảnh của nó. Ví dụ, các sự biến đổi chức năng theo sáng chế có thể có các ái lực liên kết tăng hoặc giảm đối với virut cúm H5N1 hoặc mảnh của nó được so với các phân tử liên kết gốc. Tốt hơn là, các trình tự axit amin của các vùng biến đổi, bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các vùng cấu trúc, các vùng siêu biến, cụ thể các vùng CDR3, được cải biến. Nói chung, các vùng biến đổi của chuỗi nhẹ và chuỗi nặng bao gồm ba vùng siêu biến, chứa ba CDR, và nhiều vùng có tính bảo toàn hơn, gọi là các vùng cấu trúc (FR). Các vùng siêu biến bao gồm các gốc axit amin từ các CDR và các gốc axit amin từ các vòng siêu biến. Các sự biến đổi chức năng dự định nằm trong phạm vi theo sáng chế có ít nhất khoảng 50% đến khoảng 99%, Tốt hơn là ít nhất khoảng 60% đến khoảng 99%, tốt hơn nữa là ít nhất khoảng 70% đến khoảng 99%, thậm chí tốt hơn nữa là ít nhất khoảng 80% đến khoảng 99%, most Tốt hơn là ít nhất khoảng 90% đến khoảng 99%, cụ thể ít nhất khoảng 95% đến khoảng 99%, và cụ thể ít nhất khoảng 97% đến khoảng 99% trình tự axit amin tương đồng với các phân tử liên kết gốc như là được định nghĩa ở đây. Các thuật toán máy tính như ví dụ Gap hoặc Bestfit được biết với người có kỹ năng trong kỹ thuật có thể được sử dụng để xếp thẳng hàng tối ưu các trình tự axit amin cần so sánh và xác định các gốc axit amin tương tự hoặc giống nhau. Các sự biến đổi chức năng có thể được thu bằng cách biến đổi các phân tử liên kết gốc hoặc các phần của chúng bằng các phương pháp sinh học phân tử thông thường được biết trong kỹ thuật bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, PCR ghép cặp không hợp đôi, gây đột biến định hướng oligonucleotit, gây đột biến định vị và xắp xếp lại chuỗi nặng và/hoặc chuỗi nhẹ. Theo phương án các sự biến đổi chức năng theo sáng chế có hoạt tính trung hòa chống lại virut cúm H5N1. Hoạt tính trung hòa có thể giống nhau, hoặc cao hơn hoặc thấp hơn so với các phân tử liên kết gốc. Do đó, khi thuật ngữ phân tử liên kết (của người) được sử dụng, nó cũng được dùng để chỉ các sự biến đổi chức năng phân tử liên kết (của người).

Theo khía cạnh khác, sáng chế gồm các thể liên hợp miễn dịch, tức là các phân tử chứa ít nhất một phân tử liên kết như là được định nghĩa ở đây và còn chứa ít nhất một đuôi, ví dụ như nhóm/tác nhân dễ phát hiện. Sáng chế cũng đề cập các hỗn hợp của các thể liên hợp miễn dịch theo sáng chế hoặc các hỗn hợp chứa ít nhất một thể liên hợp

miễn dịch theo sáng chế và phân tử khác, như tác nhân điều trị hoặc phân tử liên kết khác hoặc thể liên hợp miễn dịch khác. Theo phương án khác, các thể liên hợp miễn dịch theo sáng chế có thể bao gồm nhiều hơn một đuôi. Các đuôi này có thể là giống hoặc khác nhau và có thể được nối/liên hợp không cộng hóa trị với các phân tử liên kết. (Các) đuôi cũng có thể được nối/ liên hợp trực tiếp với các phân tử liên kết của người thông qua liên kết cộng hóa trị. Theo cách khác, (các) đuôi có thể được nối/liên hợp với các phân tử liên kết bằng một hoặc nhiều các hợp chất liên kết. Các kỹ thuật để liên hợp các đuôi tới các phân tử liên kết được biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật.

Các đuôi của các thể liên hợp miễn dịch theo sáng chế có thể là các tác nhân điều trị, nhưng chúng cũng có thể là các nhóm/tác nhân dễ phát hiện. Các đuôi thích hợp trong điều trị và/hoặc phòng bệnh có thể là các độc tố hoặc các phần chức năng của chúng, các chất kháng sinh, các enzim, các phân tử liên kết khác mà tăng cường sự thực bào hoặc sự kích thích miễn dịch. Các thể liên hợp miễn dịch chứa tác nhân dễ phát hiện có thể được sử dụng để chẩn đoán, ví dụ, để đánh giá nếu đối tượng đã nhiễm với chủng virut cúm H5N1 hoặc kiểm soát sự phát triển hoặc sự tiến triển của bệnh nhiễm virut cúm H5N1 như một phần của quá trình xét nghiệm lâm sàng , ví dụ, để xác định tính hiệu quả của chế độ điều trị nhất định. Tuy nhiên, chúng có thể cũng được sử dụng để phát hiện và/hoặc phân tích và/hoặc các mục đích chẩn đoán khác. Các nhóm/tác nhân dễ phát hiện gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các enzim, các nhóm prostetic, các chất phát huỳnh quang, các chất phát quang, các chất phát quang sinh học, các chất phóng xạ, các kim loại bức xạ positron, và các kim loại thuận từ không có hoạt tính phóng xạ. Các đuôi được sử dụng để đánh dấu các phân tử liên kết để phát hiện và/hoặc phân tích và/hoặc các mục đích chẩn đoán phụ thuộc vào các kỹ thuật chẩn đoán/phân tích/phát hiện cụ thể và/hoặc các phương pháp được sử dụng như các mẫu (mô) nhuộm hóa mô miễn dịch ví dụ, phát hiện bằng bào kế dòng chảy, phát hiện bằng bào kế quét laze, các thử nghiệm miễn dịch huỳnh quang, các thử nghiệm chất hấp thụ miễn dịch gắn enzim (ELISAs), các thử nghiệm miễn dịch phóng xạ (RIAs), các thử nghiệm sinh học (ví dụ, các thử nghiệm thực bào), các phương pháp thấm tách protein, v.v. Các chất đánh dấu thích hợp cho các kỹ thuật phát hiện/phân tích/chẩn đoán và/hoặc các phương

pháp được biết trong kỹ thuật được biết bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật.

Ngoài ra, các phân tử liên kết của người hoặc các thể liên hợp miễn dịch theo sáng chế có thể được gắn với các giá thể rắn, đặc biệt hữu ích đối với các thử nghiệm miễn dịch trong ống nghiệm hoặc tinh chế virut cúm H5N1 hoặc mảnh của nó. Các giá thể rắn có thể là xốp hoặc không xốp, phẳng hoặc không phẳng. Các phân tử liên kết theo sáng chế có thể là được dung hợp các trình tự đánh dấu, như peptit để tạo điều kiện thuận lợi cho việc tinh chế. Các ví dụ gồm, nhưng không bị giới hạn ở, đuôi hexa-histidin, đuôi hemagglutinin (HA), đuôi myc hoặc đuôi flag. Theo cách khác, kháng thể có thể được liên hợp với kháng thể thứ hai để hình thành thể liên hợp kháng thể khác loại. Theo khía cạnh khác các phân tử liên kết theo sáng chế có thể được liên hợp/gắn với một hoặc nhiều kháng nguyên. Tốt hơn là, các kháng nguyên này là các kháng nguyên mà được nhận ra bằng hệ thống miễn dịch của đối tượng mà sử dụng liên hợp phân tử liên kết/kháng nguyên. Các kháng nguyên này có thể giống hoặc khác nhau. Các phương pháp liên hợp để gắn các kháng nguyên và các phân tử liên kết được biết rõ trong kỹ thuật và gồm, nhưng không bị giới hạn ở, việc sử dụng các tác nhân liên kết chéo. Các phân tử liên kết theo sáng chế sẽ liên kết với virut cúm H5N1 và các kháng nguyên được gắn với các phân tử liên kết sẽ khởi đầu sự tác động của tế bào T tác động lên thể liên hợp, điều này cuối cùng dẫn đến sự phá hủy của virut cúm H5N1.

Tiếp theo việc sản xuất các thể liên hợp miễn dịch bằng cách liên hợp theo hóa học, một cách trực tiếp hoặc gián tiếp, thông qua yếu tố liên kết chẳng hạn, các thể liên hợp miễn dịch có thể được sản xuất dưới dạng các protein dung hợp chứa các phân tử liên kết theo sáng chế và đuôi phù hợp. Các protein dung hợp có thể được sản xuất bởi các phương pháp được biết trong kỹ thuật như, ví dụ, bằng cách câu trúc một cách tái tổ hợp các phân tử axit nucleic chứa các trình tự nucleotit mã hóa các phân tử liên kết theo khung đọc với các trình tự nucleotit mã hóa (các) đuôi thích hợp và sau đó biểu hiện các phân tử axit nucleic.

Theo phương án khác sáng chế đề xuất phân tử axit nucleic mã hóa ít nhất phân tử liên kết, thể biến dị chức năng hoặc thể liên hợp miễn dịch khác theo sáng chế. Các phân tử axit nucleic này có thể được sử dụng như là chất trung gian cho các mục đích

nhân dòng, ví dụ trong quá trình trưởng thành ái lực như là được mô tả nêu trên. Theo phương án được ưu tiên, các phân tử axit nucleic được phân lập hoặc tinh sạch.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực biết các sự biến đổi chức năng của các phân tử axit nucleic cũng được dự định là một phần theo sáng chế. Các sự biến đổi chức năng là các trình tự axit nucleic có thể được dịch mã trực tiếp, sử dụng mã di truyền chuẩn, để tạo ra trình tự axit amin giống với trình tự được dịch mã từ các phân tử axit nucleic gốc.

Tốt hơn là, các phân tử axit nucleic mã hóa các phân tử liên kết chứa các vùng CDR như là được mô tả nêu trên. Theo phương án khác các phân tử axit nucleic mã hóa các phân tử liên kết chứa hai, ba, bốn, năm hoặc thậm chí cả sáu vùng CDR của các phân tử liên kết theo sáng chế.

Theo phương án khác, các phân tử axit nucleic mã hóa các phân tử liên kết chứa chuỗi nặng chứa các trình tự chuỗi nặng biến đổi như là được mô tả nêu trên. Theo phương án khác các phân tử axit nucleic mã hóa các phân tử liên kết chứa chuỗi nhẹ chứa các trình tự chuỗi nhẹ biến đổi như là được mô tả nêu trên. Các trình tự nucleotit của các phân tử liên kết theo sáng chế được đưa trong phần ví dụ (xem, ví dụ, các bảng 6 và 8).

Theo phương án khác sáng chế đề xuất các vectơ, tức là các cấu trúc axit nucleic, chứa một hoặc nhiều các phân tử axit nucleic theo sáng chế. Các vectơ có thể được tạo ra từ các plasmit như F, R1, RP1, Col, pBR322, TOL, Ti, ví dụ v.v; các cosmit; các thể thực khuẩn như lambda, lambdoid, M13, Mu, P1, P22, Qβ, T-even, T-odd, T2, T4, T7, v.v; các virut thực vật. Các vectơ có thể được sử dụng để nhân dòng và/hoặc để biểu hiện các phân tử liên kết theo sáng chế và có thể thậm chí được sử dụng cho các mục đích liệu pháp gen. Các vectơ chứa một hoặc nhiều các phân tử axit nucleic theo sáng chế được liên kết hoạt động với một hoặc nhiều các phân tử axit nucleic điều hòa sự biểu hiện cũng thuộc sáng chế. Việc chọn vectơ phụ thuộc vào các quy trình tái tổ hợp được theo dõi và vật chủ được sử dụng. Việc đưa các vectơ vào các tế bào chủ có thể được tác động by ví dụ bằng các phương pháp chuyển nhiễm calcium photphat, bệnh nhiễm virut, sự chuyển nhiễm qua trung gian DEAE-dextran, chuyển nhiễm lipofectamin hoặc biến nạp điện. Các vectơ có thể tự sao chép hoặc có thể sao chép cùng với nhiễm sắc thể mà chúng được hợp nhất vào. Tốt hơn là, các vectơ chứa một

hoặc nhiều các gen đánh dấu chọn lọc. Việc lựa chọn các gen đánh dấu có thể phụ thuộc vào các tế bào vật chủ đã chọn, mặc dù điều này không quan trọng theo sáng chế đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Chúng gồm, nhưng không bị giới hạn ở, kanamycin, neomycin, puromycin, hygromycin, zeocin, gen tymidin kinaza từ virut nhiễm Herpes sinh dục đơn (HSV-TK), genb dihydrofolat reductaza từ chuột (dhfr). Các vectơ chứa một hoặc nhiều các phân tử axit nucleic mã hóa các phân tử liên kết của người như là được mô tả nêu trên được liên kết hoạt động với một hoặc nhiều các phân tử axit nucleic mã hóa các protein hoặc các peptit mà có thể được sử dụng để phân lập các phân tử liên kết của người cũng thuộc sáng chế. Các protein hoặc các peptit gồm, nhưng không bị giới hạn ở, glutathion-S-transferaza, protein liên kết với maltoza, polyhistidin liên kết với kim loại, protein huỳnh quang xanh, luciferaza và beta-galactosidaza.

Các vật chủ mà chứa một hoặc nhiều các bản sao của các vectơ được đề cập nêu trên là đối tượng bổ sung theo sáng chế. Tốt hơn là, các vật chủ là các tế bào chủ. Các tế bào chủ gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các tế bào có nguồn gốc từ động vật có vú, thực vật, côn trùng, nấm, hoặc vi khuẩn. Các tế bào vi khuẩn gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các tế bào từ Các vi khuẩn Gram dương hoặc Gram âm như một vài loài thuộc giống *Escherichia*, như *E. coli*, và *Pseudomonas*. Tốt hơn là trong nhóm tế bào nấm các tế bào nấm men được sử dụng. Sự biểu hiện ở nấm men có thể đạt được bằng cách sử dụng các chủng nấm men như ví dụ *Pichia pastoris*, *Saccharomyces cerevisiae* và *Hansenula polymorpha*. Ngoài ra, các tế bào côn trùng như các tế bào từ Drosophila và Sf9 có thể được sử dụng như là các tế bào chủ. Ngoài ra, các tế bào chủ có thể là các tế bào thực vật như các tế bào ví dụ từ các cây trồng như các cây rừng, hoặc các tế bào từ các cây lương thực và các nguyên liệu thô như các cây ngũ cốc, hoặc cây thuốc, hoặc các tế bào từ cây cảnh, hoặc các tế bào từ cây hành hoa. Các cây thực vật hoặc các tế bào thực vật đã được biến nạp (chuyển gen) đã được sản xuất bằng các phương pháp đã biết, ví dụ, chuyển gen qua trung gian Agrobacterium, biến nạp đĩa lá, biến nạp thể nguyên sinh bằng cách chuyển ADN có kích thích bằng polyetylene glycol, biến nạp điện, dung sóng âm, vi tiêm hoặc chuyển gen bolistic. Ngoài ra, ahệ thống biểu hiện phù hợp có thể là hệ baculovirut. Các hệ thống biểu hiện sử dụng các tế bào động vật có vú như tế bào trứng chuột đồng Trung quốc (CHO), các tế bào COS, các tế bào BHK ,

các tế bào NSO hoặc các tế bào u sắc tố Bowes được ưu tiên theo sáng chế. Các tế bào động vật có vú tạo ra các protein được biểu hiện với các sự cải biến sau dịch mã hầu như giống với các phân tử tự nhiên có nguồn gốc từ động vật. Do sáng chế đề xuất các phân tử để sử dụng cho người, hệ biểu hiện hoàn toàn của người là được đặc biệt ưu tiên. Do đó, thậm chí tốt hơn nữa là, các tế bào vật chủ là các tế bào người. Các ví dụ của các tế bào người là ví dụ HeLa, 911, AT1080, A549, 293 và các tế bào HEK293T. Theo các phương án ưu tiên, các tế bào sản xuất của người bao gồm ít nhất phần chức năng của trình tự axit nucleic mã hóa vùng E1 adenovirut ở dạng dễ biểu hiện. Trong các phương án ưu tiên hơn, các tế bào chủ nói trên được tạo ra từ võng mạc của người và được làm bất tử với các axit nucleic chứa các trình tự E1 của adenovirut, như các tế bào 911 hoặc dòng tế bào được lưu giữ ở European Collection of Cell Cultures (ECACC), CAMR, Salisbury, Wiltshire SP4 OJG, Great Britain on 29 February 1996 với số lưu giữ 96022940 và được bán với tên thương mại đã đăng ký của PER.C6® (PER.C6 là tên thương mại đã đăng ký của Crucell HollADN B.V.). Nhằm mục đích của sáng chế "các tế bào PER.C6" đề cập đến các tế bào được lưu giữ với số lưu trữ 96022940 hoặc các tế bào tiền sinh của chúng, ngược dòng hoặc xuôi dòng cũng như các thế hệ sau từ thế hệ tiền sinh của các tế bào được lưu giữ, cũng như các dẫn xuất tế bào bất kỳ ở trên. Việc sản xuất các protein tái tổ hợp trong các tế bào chủ có thể được thực hiện theo các phương pháp đã biết trong kỹ thuật. Sử dụng các tế bào được bán với tên thương mại PER.C6® như là nguyên liệu để sản xuất các protein nghiên cứu là đã được mô tả trong WO 00/63403, tài liệu này được đưa vào đây theo cách viện dẫn.

Phương pháp sản xuất phân tử liên kết theo sáng chế là phần bổ sung theo sáng chế. Phương pháp bao gồm các bước a) nuôi cấy vật chủ theo sáng chế trong các điều kiện dẫn đến biểu hiện phân tử liên kết, và b) tùy ý, thu nhận phân tử liên kết đã được biểu hiện. Các phân tử liên kết đã được biểu hiện có thể thu được từ dịch chiết vô bào, nhưng tốt hơn là chúng được thu nhận từ môi trường nuôi cấy. Phương pháp sản xuất nêu trên có thể cũng được sử dụng để tạo ra các sự biến đổi chức năng của các phân tử liên kết và/hoặc các thể liên hợp miễn dịch theo sáng chế. Các phương pháp thu nhận các protein, như các phân tử liên kết, từ các dịch chiết vô bào hoặc môi trường nuôi cấy được biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Các phân tử liên

kết, các sự biến đổi chức năng và/hoặc các thể liên hợp miễn dịch có thể thu được bằng phương pháp được mô tả nêu trên cũng là một phần theo sáng chế.

Theo cách khác, sau khi biểu hiện ở các vật chủ, như các tế bào chủ, các phân tử liên kết và các thể liên hợp miễn dịch theo sáng chế có thể được sản xuất một cách tổng hợp bằng các thiết bị tổng hợp peptit thông thường hoặc trong các hệ thống dịch mã vô bào mà sử dụng axit nucleic ARN được bắt nguồn từ các phân tử ADN theo sáng chế. Các phân tử liên kết và các thể liên hợp miễn dịch có thể thu được bằng các phương pháp sản xuất tổng hợp được mô tả dưới đây hoặc các hệ thống dịch mã vô bào cũng là một phần của sáng chế.

Theo phương án khác, các phân tử liên kết theo sáng chế có thể được sản xuất ở động vật có vú chuyển gen không phải người như thỏ ví dụ, dê hoặc bò, và được tiết vào sữa của chúng.

Theo phương án khác, các phân tử liên kết theo sáng chế, tốt hơn là các phân tử liên kết của người liên kết đặc hiệu với virut cúm H5N1 hoặc mảnh của nó, có thể được tạo ra bằng các động vật có vú không phải là người, như ví dụ các con chuột nhắt hoặc thỏ chuyển gen, mà biểu hiện các gen globulin miễn dịch của người. Tốt hơn là, các động vật có vú chuyển gen không phải là người có hệ gen chứa gen chuyển chuỗi nặng của người và gen chuyển chuỗi nhẹ của người mã hóa toàn bộ hoặc một phần phân tử liên kết của người như được mô tả ở trên. Các động vật có vú chuyển gen không phải người có thể được gây miễn dịch bằng chế phẩm tinh sạch hoặc đã được làm giàu chứa virut cúm H5N1 hoặc mảnh của nó. Quy trình gây miễn dịch cho các động vật có vú không phải người là đã được biết rõ trong lĩnh vực này. Xem ấn phẩm Using Antibodies: A Laboratory Manual, Edited by: E. Harlow, D. Lane (1998), Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, New York ADN Current Protocols in Immunology, Edited by: J.E. Coligan, A.M. Kruisbeek, D.H. Margulies, E.M. Shevach, W. Strober (2001), John Wiley & Sons Inc., New York, các tài liệu này được đưa vào đây theo cách viện dẫn. Các quy trình gây miễn dịch thường bao gồm nhiều lần gây miễn dịch, có hoặc không có chất phụ trợ như chất phụ trợ Freund đầy đủ và chất phụ trợ Freund không đầy đủ, song cũng có thể bao gồm việc gây miễn dịch bằng ADN trần. Theo phương án khác, các phân tử liên kết của người được sản xuất bằng các tế bảo B, tương bào và/hoặc các tế bào ghi nhớ được tạo ra từ động vật chuyển gen. Theo

phương án khác, các phân tử liên kết của người được sản xuất bằng các tế bào lai, các tế bào này được tạo ra bằng cách dung hợp tế bào B thu được từ các động vật có vú chuyển gen không phải là người đã được mô tả nêu trên với tế bào đã được làm bất tử. , các tế bào B, tương bào và/hoặc tế bào ghi nhớ và tế bào lai cũng là một phần của sáng chế

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp xác nhận phân tử liên kết, như phân tử liên kết của người, ví dụ kháng thể đơn dòng của người hoặc mảnh của nó, liên kết đặc hiệu với virut cúm H5N1 hoặc các phân tử axit nucleic mã hóa như các phân tử liên kết và bao gồm các bước: (a) cho tiếp xúc nhóm phân tử liên kết trên bề mặt của các gói di truyền có khả năng sao chép với virut cúm H5N1 hoặc mảnh của nó dưới các điều kiện dẫn đến sự liên kết, (b) chọn lọc ít nhất một lần đối với gói di truyền có khả năng sao chép liên kết với virut cúm H5N1 hoặc mảnh của nó, (c) tách và thu gói di truyền có khả năng sao chép liên kết với virut cúm H5N1 hoặc mảnh của nó từ các gói di truyền có khả năng sao chép mà không liên kết với virut cúm H5N1 hoặc mảnh của nó. Gói di truyền có khả năng sao chép như là được sử dụng ở đây có thể là vi khuẩn nhân xơ hoặc vi khuẩn nhân thực và gồm các tế bào, các bào tử, nấm men, vi khuẩn, virut, thể thực khuẩn, ribosom và polysom. Gói di truyền có khả năng sao chép được ưu tiên là thể thực khuẩn. Các phân tử liên kết, như ví dụ Fvs chuỗi đơn, sẽ được biểu hiện trên gói di truyền có khả năng sao chép, tức là chúng được gắn với nhóm hoặc phân tử nằm ở bề mặt ngoài của gói di truyền có khả năng sao chép. Gói di truyền có khả năng sao chép là đơn vị dễ sàng lọc chứa phân tử liên kết cần sàng lọc được liên kết với phân tử axit nucleic mã hóa phân tử liên kết. Phân tử axit nucleic này có khả năng sao chép trong cơ thể (ví dụ, như là vectơ) hoặc trong ống nghiệm (ví dụ, bằng PCR, phiên mã và dịch mã). Sự sao chép trong cơ thể có thể là tự sao chép (như là đối với tế bào), với sự hỗ trợ của các yếu tố của vật chủ (như là đối với virut) hoặc với sự hỗ trợ của cả vật chủ và virut trợ giúp (như là đối với phagemit). Gói di truyền có khả năng sao chép biểu hiện nhóm phân tử liên kết được tạo ra bằng cách đưa các phân tử axit nucleic mã hóa các phân tử liên kết ngoại sinh cần biểu hiện vào các hệ gen của gói di truyền có khả năng sao chép để hình thành các protein dung hợp với các protein nội sinh mà được biểu hiện từ bề mặt ngoài của gói di truyền có khả năng sao chép. Sự biểu hiện của các protein dung hợp, sự vận chuyển đến bề mặt ngoài và và sự lắp ráp dẫn

đến sự biểu hiện các phân tử liên kết ngoại sinh từ bề mặt ngoài của gói di truyền có khả năng sao chép.

(Các) bước chọn lọc trong phương pháp theo sáng chế có thể được thực hiện với các virut cúm H5N1 sống và vẫn gây nhiễm hoặc bất hoạt. Việc bất hoạt virut cúm H5N1 có thể được thực hiện bằng các phương pháp bất hoạt virut được biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực như ví dụ điều trị với formalin, β-propiolacton (BPL), merthiolat, và/hoặc ánh sáng tử ngoại. Các phương pháp thử, nếu virut cúm H5N1 vẫn sống, gây nhiễm và/hoặc sống được hoặc bất hoạt một phần hoặc hoàn toàn được biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Virut cúm H5N1 được sử dụng trong phương pháp nêu trên có thể không được phân lập, ví dụ có mặt trong serum và/hoặc máu của cá nhân bị nhiễm. Virut cúm H5N1 được sử dụng có thể được phân lập từ nuôi cấy tế bào trong môi trường phù hợp .

Theo phương án virut cúm H5N1 là ở dạng huyền phù khi được tiếp xúc với các gói di truyền có khả năng sao chép. Theo cách khác, chúng có thể cũng được liên hợp với chất mang khi sự tiếp xúc xảy ra. Theo phương án việc chọn lọc lần 1 và tiếp theo có thể được thực hiện chống lại chủng virut cúm H5N1. Theo cách khác, việc chọn lọc lần 1 và tiếp theo có thể được thực hiện chống lại chủng virut cúm H5N1 thuộc các nhánh khác nhau (ví dụ lần chọn lọc thứ nhất đối với các chủng nhánh 2 và 3).

Theo cách khác, (các) bước chọn lọc có thể được thực hiện trong sự có mặt của mảnh virut cúm H5N1 như ví dụ các chế phẩm màng tế bào, các protein hoặc polypeptit H5N1 tái tổ hợp, các protein dung hợp chứa các protein hoặc polypeptit H5N1, các tế bào biểu hiện protein hoặc polypeptit H5N1 tái tổ hợp, và tương tự. Các phần nhô ra ngoài tế bào của các prtein hoặc polypeptit này cũng có thể được sử dụng làm chất chọn lọc. Các đoạn virut cúm H5N1 hoặc các đoạn của các chủng virut cúm H5N1 khác nhau. Việc tìm ra các hỗn hợp chọn lọc thích hợp là được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết rõ. Việc chọn lọc có thể được thực hiện bằng ELISA hoặc FACS.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp thu nhận phân tử liên kết có khả năng liên kết đặc hiệu với chủng virut cúm H5N1 hoặc mảnh của chúng hoặc phân tử axit nucleic mã hóa phân tử liên kết này, trong đó phương pháp bao gồm các bước a) thực hiện phương pháp mô tả nêu trên để xác định các phân tử liên kết, và b) phân lập

từ gói di truyền có khả năng sao chép phân tử liên kết và/hoặc phân tử axit nucleic mã hóa phân tử liên kết. Nhóm các phân tử liên kết trên bề mặt của các gói di truyền có khả năng sao chép có thể là nhóm scFvs hoặc Fabs. Sau khi scFv hoặc Fab mới được thiết lập hoặc được xác định với phương pháp được mô tả nêu trên để xác định các phân tử liên kết hoặc các phân tử axit nucleic mã hóa các phân tử liên kết, ADN mã hóa scFv hoặc Fab có thể được phân lập từ vi khuẩn hoặc các thể thực khuẩn ADN được kết hợp với các kỹ thuật sinh học phân tử để tạo ra các cấu trúc mã hóa các mã hóa scFv, các scFv hóa trị hai, các Fab hoặc các globulin miễn dịch đầy đủ của người có đặc hiệu mong muốn (ví dụ IgG, IgA or IgM). Các cấu trúc này có thể được chuyển nhiễm vào các dòng tế bào thích hợp và cuối cùng các kháng thể đơn dòng đầy đủ của người có thể được tạo ra (xem Huls *et al.,* 1999; Boel *et al.*, 2000).

Như được nêu ở trên, gói di truyền có khả năng sao chép được ưu tiên là thể thực khuẩn để xác nhận và thu nhận các phân tử liên kết (của người), như các kháng thể đơn dòng (của người), là các phương pháp được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết rõ. Ví dụ, chúng được mô tả trong patent Mỹ số 5696108; Burton ADN Barbas, 1994; de Kruif *et al.*, 1995b; ADN Phage Display: A Laboratory Manual. được biên soạn bởi: CF Barbas, DR Burton, JK Scott ADN GJ Silverman (2001), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York. Tất cả các tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Để cấu trúc các ngân hàng biểu hiện thể thực khuẩn, các nhóm gen vùng biến đổi chuỗi nặng và nhẹ của kháng thể đơn dòng của người sẽ được biểu hiện trên bề mặt của thể thực khuẩn, tốt hơn là thể thực khuẩn dạng sợi, các hạt, như ở dạng Fv chuỗi đơn (scFv) hoặc Fab (xem de Kruif *et al.*, 1995b). Các ngân hàng lớn thể thực khuẩn biểu hiện ddaonj kháng thể thường chứa nhiều hơn $1.0x10^9$ đặc hiệu kháng thể và có thể được lắp ráp từ các vùng V globulin miễn dịch được biểu hiện trong các lympho bào B của các đối tượng đã được gây miễn dịch hoặc không được gây miễn dịch. Theo phương án cụ thể của sáng chế, ngân hàng thể thực khuẩn chứa phân tử liên kết, tốt hơn là ngân hàng thể thực khuẩn chứa ssFv, được điều chế từ ARN phân lập được từ các tế bào thu được từ đối tượng đã được chủng ngừa chống lại virut cúm H5N1 hoặc từ đối tượng khỏe mạnh. ARN có thể phân lập được, ví dụ, từ tủy xương hoặc máu ngoại vi, tốt hơn là các lympho bào máu ngoại vi hoặc các tế bào B đã được phân lập hoặc thậm chí các cụm tế bào B như các tế bào B ghi nhớ.

Đối tượng có thể là động vật, tốt hơn là người. Theo phương án ưu tiên, các ngân hàng này có thể lắp ráp từ các vùng V globulin miễn dịch được biểu hiện bởi các tế bào B ghi nhớ IgM.

Theo cách khác, các ngân hàng biểu hiện thể thực khuẩn có thể được cấu trúc từ các vùng biến đổi globulin miễn dịch đã được lắp ráp trong ống nghiệm một phần để đưa tính đa dạng kháng thể bổ sung vào ngân hàng này (ngân hàng bán tổng hợp). Ví dụ, các vùng biến đổi đã được lắp ráp trong ống nghiệm chứa các sợi ADN ngẫu nhiên hoặc ngẫu nhiên một phần, được sản xuất bằng con đường tổng hợp, trong các vùng của phân tử có tính chất quan trọng đối với các đặc hiệu kháng thể, như các vùng CDR. Các kháng thể được biểu hiện ở thể thực khuẩn đặc hiệu với virut cúm H5N1 có thể được chọn lọc từ ngân hàng bằng cách cho virut này hoặc mảnh của nó tiếp xúc với ngân hàng thể thực khuẩn để cho phép liên kết cá thể thực khuẩn biểu hiện các đoạn kháng thể đặc hiệu đối với virut này hoặc mảnh của nó. Các thể thực khuẩn không được liên kết sẽ được loại bỏ bằng cách rửa và các thể thực khuẩn được liên kết được giải hấp để gây nhiễm vi khuẩn E. coli và bước nhân lên tiếp theo. Thường cần nhiều vòng chọn lọc và nhân lên để làm giàu đủ lượng thể thực khuẩn liên kết đặc hiệu với virut này hoặc đoạn của nó. Nếu cần, trước khi cho ngân hàng thể thực khuẩn tiếp xúc với virut này hoặc mảnh của nó, ngân hàng thể thực khuẩn trước hết có thể được tinh chế bằng cách cho ngân hàng thể thực khuẩn này tiếp xúc với chất không phải đích như các virut hoặc các mảnh của chúng thuộc chủng khác, tức là các virut cúm không phải H5N1. Các virut tinh chế này hoặc các đoạn của chúng có thể được liên kết với pha rắn hoặc có thể ở trong huyền phù. Các thể thực khuẩn cũng có thể chọn lọc để liên kết với kháng nguyên phức hợp như các hỗn hợp phức hợp của các protein hoặc polypeptit H5N1 được tùy ý bổ sung chất khác. Các tế bào chủ biểu hiện một hoặc nhiều các protein hoặc polypeptit của virut cúm H5N1 có thể cũng được sử dụngcho các mục đích chọn lọc. Phương pháp biểu hiện thể thực khuẩn bằng cách sử dụng các tế bào chủ này có thể được mở rộng và cải thiện bằng cách tinh chế các yếu tố liên kết không liên quan trong quá trình sàng lọc bằng cách bổ sung lượng dư các tế bào chủ chứa các phân tử không phải đích hoặc các phân tử không phải đích mà tương tự nhưng không giống với đích, và do đó tăng cường đáng kể cơ hội phát hiện các phân tử liên kết liên quan. Tất nhiên, việc tinh chế có thể được thực hiện trước, trong hoặc sau khi sàng lọc virut hoặc

đoạn của nó. Quy trình này được gọi là quy trình MABSTRACT® process (MABSTRACT® là tên thương mại đã được đăng ký của Crucell HollADN B.V., cũng xem patent Mỹ số 6,265,150 tài liệu này được đưa vào đây theo cách viện dẫn).

Theo khía cạnh khác sáng chế đề xuất phương pháp thu nhận phân tử liên kết có thể có hoạt tính trung hòa chống lại virut cúm H5N1, tốt hơn là ít nhất chống lại các chủng virut cúm H5N1 thuộc nhánh 1, nhánh 2 và nhánh 3, trong đó phương pháp này bao gồm các bước (a) thực hiện phương pháp thu nhận phân tử liên kết có khả năng liên kết đặc hiệu với virut cúm H5N1 hoặc mảnh của nó hoặc phân tử axit nucleic mã hóa phân tử liên kết này như là được mô tả nêu trên, và (b) xác nhận phân tử liên kết phân lập được có hoạt tính trung hòa chống lại virut này hay không, tốt hơn là chống lại ít nhất các chủng virut cúm H5N1 thuộc nhánh 1 và nhánh 2. Các thử nghiệm để xác nhận phân tử liên kết có hoạt tính trung hòa hay không là đã được biết rõ trong lĩnh vực này (xem WHO Manual on Animal Influenza Diagnosis ADN Surveillance, Geneva: World Health Organisation, 2005 version 2002.5).

Theo khía cạnh khác sáng chế gắn liền với phân tử liên kết có hoạt tính trung hòa được thu bằng các phương pháp như là được mô tả nêu trên.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các chế phẩm chứa ít nhất phân tử liên kết Tốt hơn là kháng thể đơn dòng của người theo sáng chế, ít nhất một thể biến dị chức năng của nó, ít nhất một thể liên hợp miễn dịch khác theo sáng chế hoặc hỗn hợp của chúng. Ngoài ra, các chế phẩm này có thể bao gồm các phân tử làm ổn định ví dụ, như albumin hoặc polyetylen glycol, hoặc các muối. Tốt hơn là, muối được sử dụng là muối mà vẫn giữ được hoạt tính sinh học mong muốn của các phân tử liên kết và không gây ra các tác dụng độc học không mong muốn bất kỳ. Nếu cần, các phân tử liên kết của người theo sáng chế có thể được bao trong hoặc trên vật liệu để bảo vệ chúng khỏi bị tác động bởi axit hoặc các điều kiện tự nhiên hoặc không tự nhiên khác mà có thể làm bất hoạt các phân tử liên kết.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các chế phẩm chứa ít nhất phân tử axit nucleic như được xác định theo sáng chế. Các chế phẩm có thể bao gồm các dung dịch nước như các dung dịch nước mà chứa các muối (ví dụ, NaCl hoặc các muối như là được mô tả nêu trên), các chất tẩy rửa (ví dụ, SDS) và/hoặc các thành phần thích hợp khác.

Ngoài ra, sáng chế gắn liền với các dược phẩm chứa ít nhất phân tử liên kết như kháng thể đơn dòng của người theo sáng chế (hoặc mảnh chức năng hoặc thể biến dị của nó), ít nhất thể liên hợp miễn dịch khác theo sáng chế, ít nhất chế phẩm theo sáng chế, hoặc hỗ hợp của chúng. Dược phẩm theo sáng chế còn bao gồm ít nhất một tá dược dược dụng. Các tá dược dược dụng là đã được các người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết rõ. Dược phẩm theo sáng chế có thể còn bao gồm ít nhất một tác nhân điều trị khác. Các tác nhân thích hợp cũng đã được các người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết rõ.

Theo phương án các dược phẩm có thể bao gồm hai hoặc nhiều các phân tử liên kết mà có hoạt tính trung hòa chống lại virut cúm H5N1. Theo phương án, các phân tử liên kết biểu hiện hoạt tính trung hòa hiệp lực, khi được sử dụng kết hợp. Ngoài ra, các chế phẩm bao gồm ít nhất hai phân tử liên kết có hoạt tính trung hòa, được đặc trưng ở chỗ các phân tử liên kết hoạt động hiệp lực trong việc trung hòa virut cúm H5N1. Như là được sử dụng ở đây, thuật ngữ "hiệp lực" có nghĩa là tác dụng kết hợp của các phân tử liên kết khi được sử dụng kết hợp là lớn hơn so với các tác dụng phụ trợ khi được sử dụng riêng rẽ. Các phân tử liên kết có tác dụng hiệp lực có thể liên kết với các cấu trúc khác nhau trên các mảnh giống hoặc khác của virut cúm H5N1. Cách tính hiệp lực là bằng chỉ số kết hợp. Khái niệm chỉ số kết hợp (CI) đã được mô tả bởi Chou và Talalay (1984). Các dược phẩm cũng có thể chứa một phân tử liên kết có hoạt tính trung hòa và một phân tử liên kết đặc hiệu H5N1 không có hoạt tính trung hòa. Các phân tử liên kết đặc hiệu H5N1 có hoạt tính trung hòa và không có hoạt tính trung hòa cũng có thể hoạt động hiệp lực trong việc trung hòa virut cúm H5N1.

Dược phẩm theo sáng chế có thể còn bao gồm ít nhất một tác nhân điều trị khác, tác nhân phòng ngừa và/hoặc chẩn đoán khác. Tốt hơn là, dược phẩm bao gồm ít nhất một tác nhân phòng ngừa và/hoặc điều trị khác. Tốt hơn là, các tác nhân điều trị và/hoặc các tác nhân phòng ngừa là cá tác nhân có khả năng ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh nhiễm virut cúm H5N1 và/hoặc tình trạng bệnh do bệnh nhiễm này gây ra. Các tác nhân điều trị và/hoặc các tác nhân phòng ngừa gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các tác nhân kháng virut. Các tác nhân này có thể là các phân tử liên kết, các phân tử nhỏ, các hợp chất hữu cơ hoặc vô cơ, các enzim, các trình tự ponynucleotit, các peptit kháng virut, v.v. Các tác nhân khác hiện được sử dụng để điều trị các bệnh nhân bị nhiễm với

virut cúm H5N1 là các chất ức chế M2 (ví dụ, amantidin, rimantadin) và/hoặc các chất ức chế neuraminidaza (ví dụ, zanamivir, oseltamivir). Các tác nhân này có thể được sử dụng kết hợp với các phân tử liên kết theo sáng chế. Các tác nhân có khả năng ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh nhiễm với virut cúm H5N1 và/hoặc tình trạng bệnh do bệnh nhiễm này gây ra trong giai đoạn thực nghiệm cũng có thể sử dụng làm tác nhân điều trị và/hoặc phòng ngừa hữu ích theo sáng chế.

Các phân tử liên kết hoặc các dược phẩm theo sáng chế có thể được thử nghiệm ở các hệ mô hình động vật thích hợp trước khi sử dụng cho người. Các hệ mô hình động vật như vậy bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chuột nhắt, linh điêu và khỉ.

Thông thường, các dược phẩm phải vô trùng và ổn định trong các điều kiện sản xuất và bảo quản. Các phân tử liên kết, các thể liên hợp miễn dịch, các phân tử axit nucleic hoặc các chế phẩm theo sáng chế có thể ở dạng bột để hoàn nguyên trong tá dược dược dụng phù hợp trước khi hoặc khi phân phối. Trong trường hợp các bột vô trùng để điều chế các dung dịch tiêm vô trùng, các phương pháp điều chế ưu tiên là sấy chân không và làm khô ở nhiệt độ thấp (làm đông khô) để tạo ra bột hoạt chất cộng với thành phần mong muốn bổ sung bất kỳ từ dung dịch đã được lọc vô trùng trước đó của nó.

Theo cách khác, các phân tử liên kết, các thể liên hợp miễn dịch, các phân tử axit nucleic hoặc các chế phẩm theo sáng chế có thể ở dạng dung dịch hoặc tá dược dược dụng thích hợp có thể được bổ sung vào và/hoặc trộn trước khi hoặc khi phân phối để tạo ra dạng liều tiêm được. Tốt hơn là, tá dược dược dụng được sử dụng theo sáng chế là thích hợp đối với nồng độ dược chất cao, có thể duy trì độ lỏng chính xác và, nếu cần, có thể làm chậm sự hấp thu.

Việc chọn đường sử dụng tối ưu để sử dụng các dược phẩm này sẽ chịu ảnh hưởng bởi vài yếu tố bao gồm các đặc tính lý hóa của các phân tử hoạt tính trong dược phẩm, tính khẩn cấp của tình trạng lâm sàng và mối quan hệ của nồng độ phân tử hoạt tính trong huyết tương với tác dụng điều trị mong muốn. Ví dụ, nếu cần, các phân tử liên kết theo sáng chế có thể được điều chế với các chất mang sẽ bảo vệ chúng chống lại sự giải phóng nhanh, như chế phẩm giải phóng có kiểm soát, bao gồm cả thể cấy, bang dán qua da và các hệ phân phối vi bao nang. Các polymer phù hợp sinh học, dễ được vi sinh vật phân hủy có thể được sử dụng, như etylen vinyl acetat, polyanhydrit,

axit polyglycolic, collagen, polyorthoeste, và axit polylactic. Ngoài ra, có thể cần bao các phân tử liên kết này, bằng chất hoặc hợp chất ngăn ngừa sự bất hoạt các phân từ liên kết của người. Ví dụ, các phân tử liên kết có thể được dùng cho các đối tượng trong các chất mang thích hợp, ví dụ, các liposom hoặc chất pha loãng.

Đường sử dụng có thể chia làm hai loại chính, sử dụng qua đường miệng và sử dụng ngoài đường tiêu hóa. Đường sử dụng được ưu tiên là qua đường trong tĩnh mạch hoặc qua đường xông.

Các dạng liều sử dụng qua đường miệng có thể được bào chế dưới dạng viên nén, viên ngậm, viên hình thoi, huyền phù chứa nước hoặc chứa dầu, bột phân tán hoặc hạt, nhũ tương, viên nang cứng, viên nang gelatin mềm, sirô hoặc cồn ngọt, viên tròn, viên bao đường, thuốc lỏng, gel hoặc huyền phù đặc. Các chế phẩm này có thể chứa các tá dược dược dụng bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các chất pha loãng trơ, các chất tạo hạt hoặc phân ly, các chất liên kết, các chất làm trơn, các chất bảo quản, các chất màu, các chất điều vị hoặc các chất ngọt, các dầu thực vật hoặc dầu khoáng, các chất làm ẩm và chất làm đặc.

Các dược phẩm theo sáng chế có thể cũng được bào chế để sử dụng ngoài đường tiêu hóa. Các chế phẩm để sử dụng ngoài đường tiêu hóa có thể ở dạng dung dịch hoặc huyền phù tiêm hoặc truyền không độc, vô trùng, đẳng trương, chứa nước hoặc không chứa nước. Các dung dịch hoặc huyền phù này có thể chứa các chất không độc đối với các đối tượng nhận ở liều lượng và nồng độ được sử dụng như 1,3-butanediol, dung dịch Ringer, dung dịch Hank, dung dịch natri clorua đẳng trương, các dầu, các axit béo, các chất gây mê cục bộ, các chất bảo quản, các chất đệm, các chất làm tăng độ nhớt hoặc độ tan, các chất chống oxi hóa tan trong nước, các chất chống oxy hóa tan trong dầu và các chất tạo chelat với kim loại.

Theo khía cạnh khác, các phân tử liên kết như các kháng thể đơn dòng của người (các mảnh chức năng và các thể biến dị của chúng), các thể liên hợp miễn dịch, các chế phẩm, hoặc các dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng như là thuốc chữa bệnh. Nên, phương pháp điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh nhiễm virut cúm H5N1 sử dụng các phân tử liên kết, các thể liên hợp miễn dịch, các chế phẩm, hoặc các dược phẩm theo sáng chế là phần khác theo sáng chế. Các phân tử đề cập trên có thể được sử dụng trong chẩn đoán, phòng ngừa, điều trị, hoặc kết hợp chúng, đối với bệnh nhiễm virut cúm

H5N1. Chúng thích hợp để điều trị cho các bệnh nhân chưa được điều trị bị nhiễm virut cúm H5N1. Chúng có thể được sử dụng cho các bệnh nhân như các công nhân khỏe mạnh, những người thân của các đối tượng bị nhiễm, các nông dân (nuôi gia cầm), v.v..

Các phân tử hoặc dược phẩm nêu ở trên có thể được sử dụng kết hợp với các phân tử khác hữu ích để chẩn đoán, phòng ngừa và/hoặc điều trị. Chúng có thể được sử dụng, ví dụ, trong ống nghiệm, *ex vivo* hoặc trong cơ thể. Ví dụ, các phân tử liên kết như các kháng thể đơn dòng của người (hoặc các sự biến đổi chức năng của chúng), các thể liên hợp miễn dịch, các chế phẩm hoặc các dược phẩm theo sáng chế có thể được cùng sử dụng với vắc xin phòng ngừa virut cúm H5N1 (nếu có thể). Theo cách khác, vacxin này cũng có thể được sử dụng trước hoặc sau khi sử dụng các phân tử theo sáng chế. Thay cho vacxin, các tác nhân kháng virut cũng có thể được sử dụng kết hợp với các phân tử liên kết theo sáng chế. Các tác nhân kháng virut thích hợp được mô tả nêu trên.

Các phân tử này thông thường được điều chế trong các chế phẩm và các dược phẩm theo sáng chế trong lượng hữu hiệu có tác dụng chữa trị hoặc chẩn đoán. Theo cách khác, chúng có thể được bào chế và được sử dụng một cách riêng biệt. Ví dụ các phân tử khác như các tác nhân kháng virut có thể được sử dụng có hệ thống, trong khi các phân tử liên kết theo sáng chế có thể được sử dụng qua đường tĩnh mạch.

Các chế độ liều lượng có thể được điều chỉnh để tạo ra đáp ứng mong muốn toous ưu (ví dụ, đáp ứng điều trị). Giới hạn liều lượng thích hợp, ví dụ, có thể nằm trong khoảng từ 0.5-15 mg/kg thể trọng. Ngoài ra, ví dụ, liều lớn duy nhất có thể được sử dụng, vài liều chia nhỏ có thể được sử dụng theo thời gian hoặc liều này có thể làm tăng hoặc giảm tỷ lệ khi tình trạng điều trị khẩn cấp được chỉ định. Tốt hơn là, các phân tử và dược phẩm theo sáng chế là vô trùng. Các phương pháp thanh trùng các phân tử và dược phẩm này là đã được biết rõ trong lĩnh vực này. Các phân tử khác hữu ích để chẩn đoán, phòng ngừa và.hoặc điều trị có thể được sử dụng theo chế độ liều lượng tương tự được đề xuất với các phân tử liên kết theo sáng chế. Nếu các phân tử này được sử dụng một cách riêng biệt thì chúng có thể được sử dụng cho bệnh nhân trước (ví dụ, 2 phút, 5 phút, 10 phút, 15 phút, 30 phút, 45 phút, 60 phút, 2 giờ, 4 giờ, 6 giờ, 8 giờ, 10 giờ, 12 giờ, 14 giờ, 16 giờ, 18 giờ, 20 giờ, 22 giờ, 24 giờ, 2 ngày, 3 ngày, 4 ngày, 5 ngày, 7 ngày, 2 tuần, 4 tuần hoặc 6 tuần trước), đông thời, hoặc theo thứ tự (ví dụ, 2

phút, 5 phút, 10 phút, 15 phút, 30 phút, 45 phút, 60 phút, 2 giờ, 4 giờ, 6 giờ, 8 giờ, 10 giờ, 12 giờ, 14 giờ, 16 giờ, 18 giờ, 20 giờ, 22 giờ, 24 giờ, 2 ngày, 3 ngày, 4 ngày, 5 ngày, 7 ngày, 2 tuần, 4 tuần hoặc 6 tuần sau) việc sử dụng một hoặc nhiều của các phân tử liên kết của người hoặc các dược phẩm theo sáng chế. Chế độ định liều chính xác thường được lựa chọn trong các thử nghiệm lâm sàng ở các bệnh nhân là người.

Các phân tử liên kết của người và các dược phẩm chứa các phân tử liên kết của người đặc biệt hữu ích, và thường được ưu tiên, khi được sử dụng cho người dưới dạng các tác nhân điều trị các tác nhân điều trị trong cơ thể, do đáp ứng miễn dịch ở đối tượng nhân đối với kháng thể được sử dụng thường hầu như thấp hơn so với khi sử dụng các phân tử liên kết dạng khảm đơn dòng của chuột nhắt hoặc được làm cho giống như của người.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến việc sử dụng các phân tử liên kết như các kháng thể đơn dòng trung hòa của người (các mảnh chức năng hoặc các thể biến dị của chúng), các thể liên hợp miễn dịch, các phân tử axit nucleic, các chế phẩm hoặc các dược phẩm theo sáng chế để bào chế thuốc để chẩn đoán, phòng ngừa, điều trị, hoặc kết hợp, đối với bệnh nhiễm virut cúm H5N1.

Do đó, các kit chứa ít nhất một phân tử liên kết như kháng thể đơn dòng trung hòa của người (các mảnh chức năng và các thể biến dị của chúng), ít nhất một thể liên hợp miễn dịch, ít nhất một phân tử axit nucleic, ít nhất một chế phẩm, ít nhất một dược phẩm, ít nhất một vectơ, ít nhất một vật chủ theo sáng chế hoặc kết hợp chúng cũng là một phần của sáng chế.

Tùy ý, các thành phần được mô tả ở trên của các kit theo sáng chế được bao gói trong các vật chứa và dán nhãn về việc chẩn đoán, phòng ngừa và/hoặc điều trị các tình trạng bệnh được chỉ định. Các thành phần được mô tả ở trên có thể được bảo quản trong các vật chứa đơn liều hoặc đa liều dưới dạng dung dịch chứa nước, tốt hơn là vô trùng, hoặc dưới dạng chế phẩm đông khô, tốt hơn là vô trùng, để hoàn nguyên. Các vật chứa này có thể được tạo ra từ các chất liệu khác nhau như thủy tinh và chất dẻo và có thể có cổng tiếp cận vô trùng (ví dụ, vật chứa có thể là túi dung dịch để sử dụng qua đường trong tĩnh mạch hoặc lọ nhỏ có nút có thể đâm thủng bằng kim tiêm dưới da). Kit này có thể còn chứa nhiều vật chứa chứa chất đệm dược dụng. Nó có thể còn chứa các chất khác cần có theo khía cạnh thương mại và tiêu dung, bao gồm các chất đệm khác, các

chất pha loãng, các chất độn, các kim tiêm, các ống tiêm, môi trường nuôi cấy đối với một hoặc nhiều vật chủ thích hợp và thậm chí có thể là ít nhất một tác nhân điều trị, phòng ngừa hoặc chẩn đoán khác. Kèm theo các kit này có thể là các hướng dẫn thông thường chứa trong bao bì thương mại của các sản phẩm điều trị, phòng ngừa hoặc chẩn đoán, chúng chứa thông tin, ví dụ, về các chỉ định, cách sử dụng, liều lượng, sản xuất, sử dụng, các chống chỉ định và/hoặc cảnh báo liên quan đến việc sử dụng các sản phẩm điều trị, phòng ngừa hoặc chẩn đoán như vậy.

Sáng chế còn gắn liền với phương pháp phát hiện virut cúm H5N1 trong mẫu, trong đó phương pháp này bao gồm các bước: (a) cho mẫu tiếp xúc với phân tử liên kết (các mảnh chức năng và các thể biến dị của chúng) hoặc thể liên hợp miễn dịch khác theo sáng chế, và (b) xác định liệu rằng phân tử liên kết hoặc thể liên hợp miễn dịch khác liên kết đặc hiệu với phân tử của mẫu hay không. Mẫu này có thể là mẫu sinh học bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở máu, huyết thanh, phân, nước bọt, dịch hút mũi họng, nước rửa phế quản, nước tiểu, mô hoặc chất sinh học khác từ các đối tượng bị nhiễm (có khả năng bị nhiễm), hoặc mẫu không phải sinh học như nước, đồ uống, v.v.. Các đối tượng bị nhiễm (có khả năng bị nhiễm) có thể là các đối tượng người, xong cũng có thể là các động vật được nghi mang virut cúm H5N1 phải được xét nghiệm về sự có mặt của virut này bằng cách sử dụng các phân tử liên kết của người hoặc có thể liên hợp miễn dịch theo sáng chế. Trước hết mẫu này có thể được thao tác để làm cho nó thích hợp hơn với phương pháp phát hiện. Việc thao tác có nghĩa là, ví dụ, xử lý mẫu bị nghi chứa virut theo cách sao cho virut này sẽ phân ly thành các thành phần kháng nguyên như các protein, các polypeptit hoặc các đoạn kháng nguyên khác. Tốt hơn là, các phân tử liên kết của người hoặc các thể liên hợp miễn dịch theo sáng chế được tiếp xúc với các mẫu trong các điều kiện cho phép tạo thành phức hợp miễn dịch giữa các phân tử liên kết của người với virut hoặc các thành phần kháng nguyên của nó có thể có mặt trong mẫu. Sự tạo thành phức hợp miễn dịch, nếu có, chỉ ra sự có mặt của virut trong mẫu, sẽ được phát hiện và đo bằng các phương pháp thích hợp. Ví dụ, các phương pháp như vậy bao gồm các thử nghiệm miễn dịch liên kết cùng loại và khác loại, như các thử nghiệm miễn dịch phóng xạ (RIA), ELISA, các phép phân tích huỳnh quang miễn dịch, hóa mô miễn dịch, FACS, BIACORE và thấm tách protein.

Các kỹ thuật thử nghiệm được ưu tiên, đặc biệt là để sàng lọc lâm sàng quy mô lớn huyết thanh, máu và các sản phẩm được tạo ra từ máu bệnh nhân, là ELISA và các kỹ thuật thấm tách protein. Các thử nghiệm ELISA la được ưu tiên đặc biệt. Để sử dụng làm chất phản ứng trong các thử nghiệm này, các phân tử liên kết hoặc các thể liên hợp miễn dịch theo sáng chế thường được liên kết với bề mặt trong các lỗ vi chuẩn độ. Các phân tử liên kết hoặc các thể liên hợp miễn dịch theo sáng chế có thể được liên kết với lỗ vi chuẩn độ. Tuy nhiên, mức liên kết cực đại của các phân tử liên kết hoặc thể liên hợp miễn dịch theo sáng chế với các lỗ này có thể đạt được bằng cách xử lý sơ bộ các lỗ này bằng polylysin trước khi bổ sung các phân tử liên kết hoặc thể liên hợp miễn dịch theo sáng chế. Hơn nữa, các phân tử liên kết hoặc các thể liên hợp miễn dịch theo sáng chế có thể được cộng hóa trị bằng các phương pháp đã biết với các lỗ này. Nói chung, các phân tử liên kết hoặc các thể liên hợp miễn dịch theo sáng chế có thể được gắn cộng hóa trị bằng các phương pháp đã biết với các lỗ này. Nói chung, các phân tử liên kết hoặc thể liên hợp miễn dịch được sử dụng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 100 µg/ml, mặc dù lượng cao hơn hoặc thấp hơn cũng có thể sử dụng được. Tiếp theo các mẫu được bổ sung vào các lỗ đã được bao bằng các phân tử liên kết hoặc thể liên hợp miễn dịch theo sáng chế.

Ngoài ra, các phân tử liên kết theo sáng chế có thể được sử dụng để xác định các cấu trúc liên kết đặc hiệu của virut cúm H5N1. Các cấu trúc liên kết này có thể là các epitop trên các protein và/hoặc các polypeptit. Chúng có thể ở dạng mạch thẳng, nhưng cũng có thể ở dạng cấu trúc và/hoặc cấu hình. Theo một phương án, các cấu trúc liên kết có thể được phân tích bằng phép phân tích PEPSCAN (xem WO 84/03564, WO 93/09872, Slootstra *et al.*, 1996). Theo cách khác, ngân hàng peptit ngẫu nhiên chứa các peptit từ protein của virut cúm H5N1 có thể được sàng lọc để có các peptit có khả năng liên kết với các phân tử liên kết theo sáng chế. Các cấu trúc/peptit/ epitop được tìm thấy có thể được sử dụng làm vacxin để chẩn đoán các bệnh nhiễm virut cúm H5N1. Trong trường hợp các đoạn không phải là các protein và/hoặc các polypeptit sẽ được liên kết bởi các phân tử liên kết, các cấu trúc liên kết có thể được xác nhận bằng phổ khối, sắc ký lỏng áp suất cao và cộng hưởng từ hạt nhân

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp sàng lọc phân tử liên kết (hoặc mảnh chức năng hoặc thể biến dị của nó) có khả năng liên kết đặc hiệu với cùng

epitop của virut cúm H5N1, giống như epitop được liên kết bởi phân tử liên kết của người theo sáng chế, trong đó phương pháp bao gồm các bước: (a) cho tiếp xúc phân tử liên kết cần sàng lọc, phân tử liên kết theo sáng chế và virut cúm H5N1 hoặc mảnh của nó, (b) đo mức cạnh tranh giữa phân tử liên kết cần sàng lọc và phân tử liên kết theo sáng chế về việc liên kết đặc hiệu với virut cúm H5N1 hoặc mảnh của nó. Ở bước tiếp theo, có thể cần xác định rằng các phân tử liên kết đã được sàng lọc có khả năng cạnh tranh về liên kết đặc hiệu với virut cúm H5N1 hoặc mảnh của nó có hoạt tính trung hòa hay không. phân tử liên kết có khả năng cạnh tranh với phân tử liên kết theo sáng chế về việc liên kết đặc hiệu với virut cúm H5N1 hoặc đoạn của nó là một phần của sáng chế. Theo phương pháp sàng lọc được mô tả trên, "liên kết đặc hiệu với cùng epitop" được dùng để chỉ liên kết đặc hiệu với epitop được liên kết bởi phân tử liên kết theo sáng chế. Khả năng phong bế, hoặc cạnh tranh, sự liên kết của các phân tử liên kết theo sáng chế với virut cúm H5N1 có trùng lặp cấu trúc với vị trí liên kết trên virut cúm H5N1 được nhận đạng đặc hiệu miễn dịch bởi các phân tử liên kết theo sáng chế. Theo cách khác, điều này có thể chỉ ra rằng phân tử liên kết cần sàng lọc sẽ liên kế với epitop hoặc vị trí liên kết gần vị trí liên kết được nhân dạng đặc hiệu miễn dịch bởi các phân tử liên kết theo sáng chế về mặt không gian hoặc ức chế sự liên kết của các phân tử liên kết theo sáng chế với virut cúm H5N1

Nói chung, sự ức chế cạnh tranh sẽ đo được bằng thử nghiệm, trong đó chế phẩm kháng nguyên, tức là chế phẩm chứa virut cúm H5N1 hoặc các mảnh của nó, được trộn với các phân tử liên kết đối chiều, tức là các phân tử liên kết theo sáng chế, và các phân tử liên kết cần sàng lọc. Thông thường, các phân tử liên kết cần sàng lọc sẽ có mặt với lượng dư. Các quy trình trên cơ sở ELISA và phép thấm tách protin là thích hợp để sử dụng trong các nghiên cứu cạnh tranh đơn giản này. Bằng cách sử dụng các kháng thể thứ cấp isotyp hoặc đặc hiệu loài, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này chỉ có thể phát hiện được các phân tử liên kết đối chiếu đã được liên kết, sự liên kết của chúng sẽ giảm do có mặt phân tử liên kết đối chiếu đã được liên kết, sự liên kết của chúng sẽ giảm do có mặt phân tử liên kết cần sàng lọc, nó nhận dạng epitop hầu như tương tự. Để thực hiện nghiên cứu cạnh tranh liên kết phân tử liên kết đối chiếu và phân tử liên kết bất kỳ cần sàng lọc (bất kể loài hoặc isotyp), người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này trước hết có thể đánh dấu phân tử liên kết đối chiếu và phân

tử liên kết bất kỳ cần sàng lọc (bất kể loài hoặc isotyp), người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này trước hết có thể đánh dấu phân tử liên kết đối chiếu bằng chất đánh dấu dễ phát hiện, như biotin, enzim, chất phóng xạ hoặc chất đánh dấu khác cho phép bước xác nhận tiếp theo. Các phân tử liên kết được xác nhận bằng các thử nghiệm cạnh tranh này ("các phân tử liên kết cạnh tranh" hoặc"các phân tử liên kết phản ứng chéo") gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các kháng thể, các mảnh kháng thể và các tác nhân liên kết khác liên kết với epitop hoặc vị trí liên kết đủ gần epitop được liên kết bởi phân tử liên kết đối chiếu để sự liên kết cạnh tranh giữa các phân tử liên kết cần sàng lọc và phân tử liên kết đối chiếu xảy ra. Tốt hơn là, các phân tử liên kết cạnh tranh theo sáng chế, khi có mặt với lượng dư, sẽ ức chế mức liên kết đặc hiệu của phân tử liên kết đối chiếu với loài đích đã chọn ít nhất 10%, tốt hơn là ít nhất 25%, tốt hơn nữa là ít nhất 50%, và tốt nhất là ít nhất 75%-90% hoặc thậm chí lớn hơn. Việc xác nhận một hoặc nhiều phân tử liên kết cạnh tranh về việc liên kết với cùng hoặc hầu như cùng epitop với các phân tử liên kết theo sáng chế là vấn đề kỹ thuật đơn giản. Do việc xác nhận các phân tử liên kết cạnh tranh là được xác định để so sánh với phân tử liên kết đối chiếu, tức là phân tử liên kết theo sáng chế, nên cần tìm hiểu rằng thực chất việc xác định epitop mà phân tử liên kết đối chiếu, tức là phân tử liên kết theo sáng chế, nên cần tìm hiểu rằng thực chất việc xác định epitop mà phân tử liên kết đối chiếu và phân tử liên kết cạnh tranh sẽ là liên kết không bắt buộc cho việc xác nhận phân tử liên kết cạnh tranh liên kết với cùng hoặc hầu như cùng epitop với phân tử liên kết đối chiếu.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Để mô tả sáng chế, các ví dụ dưới đây được để xuất. Các ví dụ không nhằm mục đích để giới hạn phạm vi theo sáng chế theo cách bất kỳ nào.

Ví dụ 1: cấu trúc các ngân hàng biểu hiện thể thực khuẩn scFv bằng cách sử dụng ARN chiết được từ tế bào B ghi nhớ

Máu ngoại vi được lấy ra từ các đối tượng cho bình thường khỏe mạnh bằng cách chọc chích tĩnh mạch trong các ống mẫu chống đông bằng EDTA. Mẫu máu (45ml) được pha loãng 2 lần bằng PBS và các phần mẫu 30ml được đệm bằng 10 ml Ficoll-Hypaque (Pharmacia) và được ly tâm ở 900xg trong 20 phút ở nhiệt độ phòng mà không bị vỡ. Dịch nổi được loại bỏ một cách cẩn thận ở ngay phía trên lớp màu

trắng chứa phân đoạn lympho bào và tiểu cầu. Cặn thu được chứa các lympho bào được tạo huyền phù lại trong môi trường RPMI chứa 2% FBS và số lượng các tế bào được xác định bằng cách đếm tế bào. Khoảng $1x10^8$ lympho bào được nhuộm để dùng cho phép phân loại tế bào huỳnh quang bằng cách sử dụng CD24, CD27 và IgM bề mặt làm các chất đánh dấu để phân lập các tế bào B ghi nhớ. Thiết bị Becton Dickinson Digital Vantage đặt ở chế độ Yield Mode được sử dụng cho phép phân loại tế bào B ghi nhớ cơ học và phân lập. Các lympho bào được cho qua cửa dưới dạng khối gắn kết nhỏ từ cửa xổ FSC/SSC. Các tế bào B ghi nhớ (CD24+/CD27+) được tách ra khỏi các tế bào B gốc (CD24+/CD27-) và các tế bào T ghi nhớ (CD24-/CD27+). Ở bước tiếp theo, các tế bào B ghi nhớ IgM (IgM+) được tách ra khỏi các tế bào B ghi nhớ chuyển (IgM-) bằng cách sử dụng quá trình biểu hiện IgM. Ở bước này, các tế bào B ghi nhớ IgM được phân loại trong ống mẫu riêng biệt. $1x10^5$ các tế bào được gom trong DMEM/50% FBS và sau khi kết thúc phân loại chúng được ly tâm ở 400xg khoảng 10 phút và dung giải trong 500 µl dung dịch chiết ARN tổng số TRIZOL (Invitrogen). ARN này được chiết từ dung dịch dung giải bằng cách sử dụng 200 µl clorofom và kết tủa bằng isopropanol như được mô tả chi tiết trong quy trình dung dịch TRIZOL. Tiếp theo, 1 µl Pellet Paint (Novogen) được sử đụng để tăng cường và quan sát quá trình tạo cặn. Chế phẩm ARN đầy đủ được hòa tan trong 23 µl nước siêu tinh khiết đã được xử lý bằng DEPC và được sử dụng để chuyển ngược thành ADN bổ trợ bằng SuperScript III Reverse Transcriptase (Invitrogen). 1 µl RADNom Hexamers (500 ng/µl) (Promega) được bổ sung vào mẫu ARN và được trộn và làm nóng chảy ở 65°C khoảng 5 phút trong máy PCR có nắp gia nhiệt. Mẫu được làm lạnh nhanh trên nước đá và các thành phần sau đã được bổ sung vào: 8 µl đệm RT 5X (250 mM Tris-HCl pH 8.3, 375 mM KCl, 15 mM $MgCl_2$), 2 µl dNTPs (10 mM mỗi mẫu) (Invitrogen), 2 µl DTT (100 mM), 2 µl ARNse Inhibitor (40 U/µl) (Promega), 2 µl SuperScript III (200 U/µl) (Invitrogen). Hỗn hợp thu được được ủ đầu tiên khoảng 5 phút ở nhiệt độ phòng và sau đó được chuyển vào máy PCR có nắp gia nhiệt ở 50°C khoảng 1 giờ. Phản ứng được dừng lại bằng cách gia nhiệt lên đến 75°C khoảng 15 phút. ADN bổ trợ được thu được pha loãng đến 200 µl với nước siêu tinh khiết và được giữ ở -20°C cho việc sử dụng khác.

Phương pháp khuếch đại PCR vòng hai được áp dụng bằng cách sử dụng các bộ mồi được hiển thị trong các bảng 1 và 2 để phân lập các vùng miễn dịch VH và VL từ

để phân lập các vùng VH và VL miễn dịch từ danh mục thể cho tương ứng. Công thức PCR để khuếch đại được sử dụng thông qua quy trình dưới đây: 5 µl khuôn ADN bổ trợ, 32,75 µl nước siêu tinh khiết, 2,5 µl mỗi mồi (10 µM), 5 µl đệm PCR 10X (200 mM Tris-HCl pH 8,4, 500 mM KCl), 1,5 µl $MgCl_2$ (50 mM), 0,5 µl dNTP's (25 mM of each), 0,25 µl Taq polymerase (5 U/µl) (Invitrogen). Sự khuếch đại vòng đầu tiên đối với ADN bổ trợ tương ứng bằng cách sử dụng các cặp mồi nêu trong bảng 1 tạo ra các sản phẩm 7, 6 và 9 có độ dài 650 cặp bazơ lần lượt đối với các vùng VH, Vkappa và Vlambda. Để khuếch đại vùng VH của tế bào B ghi nhớ IgM, đoạn mồi không đổi OCM đã được sử dụng kết hợp với từ OH1 đến OH7. Chương trình chu kỳ nhiệt cho các sự khuếch đại vòng đầu tiên là: 2 phút ở 96°C (bước biến tính), 30 chu kỳ với mỗi chu kỳ gồm 30 giây 96°C/ 30 giây ở 55°C/ 60 giây ở 72°C, 10 phút ở 72°C, bước làm lạnh ở 4°C. Các sản phẩm được nạp và được tách từ gel agaroza 1% bằng cách sử dụng các cột chiết gel (Qiagen) và được giải hấp trong 50 µl 1 mM Tris-HCl có độ pH 8,0. 10% sản phẩm của vòng thứ nhất (5 µl) được dùng cho vòng khuếch đại thứ hai bằng cách sử dụng các cặp mồi nêu trong bảng 2. Các cặp mồi này được mở rộng với các vị trí giới hạn cho phép nhân dòng một cách trực tiếp các vùng VL và VH tương ứng vào vectơ biểu hiện thể thực khuẩn PDV-C06. Chương trình PCR cho các sự khuếch đại vòng hai như là dưới đây: 2 phút ở 96°C (bước biến tính), 30 chu kỳ với mỗi chu kỳ 30 giây ở 96°C/ 30 giây ở 60°C/ 60 giây ở 72°C, bước kéo dài cuối cùng là 10 phút ở 72°C và bước làm lạnh ở 4°C. Các sản phẩm vòng hai (~350 cặp bazơ) trước hết được gộp chung lại theo sự xuất hiện tự nhiên của các mảnh J được tìm thấy trong các sản phẩm gen globulin miễn dịch, tạo ra các phần chung 7,6 và 9 lần lượt đối với các vùng biến đổi VH, Vkappa và Vlambda (xem Các bảng 3 và 4). Để thu được sự phân bố chuẩn hóa của các trình tự globulin miễn dịch trong ngân hàng miễn dịch, các phần chung chuỗi nhẹ 6 Vkappa và 9 Vlamda được trộn theo tỷ lệ phần trăm nêu trong bảng 3. Phần chung VL cuối cùng duy nhất này (3 µg) được cắt qua đêm bằng các enzim giới hạn SalI và NotI restriction, được nạp và tách gel agaroza 1,5% (~350 cặp bazơ) sử dụng các cột chiết gel Qiagen và gắn vào vectơ PDV-C06 (~5000 cặp bazơ) như sau: 10 µl vectơ PDV-C06 (50 ng/µl), 7 µl đoạn chèn VL(10 ng/µl), 5 µl dung dịch đệm gắn 10X (NEB), 2,5 T4 ADN Ligase (400 U/µl) (NEB), 25,5 µl nước siêu tinh khiết (tỷ lệ vectơ với đoạn chèn là 1:2). Việc gắn được thực hiện qua đêm trong bể nước 16°C. Tiếp theo,

thể tích được tăng gấp đôi bằng nước, chiết bằng cùng thể tích phenol-clorofom-rượu isoamylic (75:24:1) (Invitrogen) được theo dõi bằng clorofom (Merck) và kết tủa bằng 1 µl Pellet Paint (Novogen), 10 µl natri acetat (3 M pH 5,0) và 100 µl isopropanol trong 2 giờ ở 20°C. Mẫu thu được được ly tâm ở 20.000xg khoảng 30 phút ở 4°C. Kết tủa thu được được rửa với 70% etanol và được ly tâm khoảng 10 phút ở 20.000xg ở nhiệt độ phòng. Etanol được loại bỏ bằng cách hút chân không và cặn được sấy khô trong không khí khoảng vài phút, sau đó hòa tan trong 50 µl dung dịch đệm mà chứa Tris-HCl10 mM có độ pH 8,0. 1 µl hỗn hợp gắn được sử dụng được sử dụng để biến nạp 40 µl tế bào mẫn cảm điện TG-1 (Stratagene) trong cuvet biến nạp cỡ 0,1 cm đã được làm lạnh (Biorad) bằng cách sử dụng thiết bị Genepulser II (Biorad) đặt ở 1,7 kV, 200 Ohm, 25 µF (hằng số thời gian ~4,5 miligiây). Ngay sau khi tạo xung, các vi khuẩn được nhuộm từ cuvet bằng 1000 µl môi trường SOC (Invitrogen) mà chứa 5% (trọng lượng/thể tích) glucoza (Sigma) ở 37°C và được chuyển vào ống nuôi cấy 15 ml đáy tròn. 500 µl SOC/glucoza khác được sử dụng để nhuộm các vi khuẩn còn lại từ cuvet và được bổ sung vào ống nuôi cấy. Các vi khuẩn được thu nhận bằng cách nuôi cấy trong đúng 1 giờ ở 37°C trong thiết bị ủ lắc ở 220 rpm. Các vi khuẩn đã được biến nạp được cấy lên các đĩa Petri vuông lớn 200mm (NUNC) chứa 200 ml thạch 2TY (16 g/l bacto-trypton, 10 g/l bacto-dịch chiết nấm men, 5 g/l NaCl, 15 g/l thạch, pH 7,0) được bổ sung với 50 µg/ml ampicillin và 5% (trọng lượng/thể tích) glucoza (Sigma). Dung dịch pha loãng 1:1000 được cấy để đếm trên các đĩa Petri 15cm chứa môi trường tương tự. Quy trình biến nạp được lặp lại 20 lần liên tiếp và ngân hàng đầy đủ được cấy trên tổng số 30 đĩa petri vuông lớn và được sinh trưởng trong nhà kính nuôi cấy 37°C. Thông thường, khoảng $1x10^7$ cfu được thu bằng cách sử dụng quy trình ở trên. Ngân hàng chuỗi nhẹ VL trung gian được thu hoạch từ các đĩa bằng cách cạo nhẹ vi khuẩn vào 10 ml môi trường 2TY mỗi đĩa. Khối lượng tế bào được xác định bằng cách đo OD600 và hai lần OD500 của vi khuẩn được sử dụng đối với chế phẩm ADN plasmit Maxi bằng cách sử dụng các cột P500 maxiprep (Qiagen) theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Giống như các vùng biến đổi VL, các sản phẩm VH-JH của vòng thứ hai trước hết được trộn với nhau để thu được sự phân bố cách sử dụng đoạn J bình thường (xem Bảng 4), tạo ra 7 phần chung nhỏ VH ký hiệu từ PH1 đến PH7. Các phần chung này được trộn để đạt tới phân bố trình tự chuẩn hóa bằng cách sử dụng các tỷ lệ phần trăm

nêu trong bảng 4, thu được một phân đoạn VH, phân đoạn này đã được cắt bằng các enzim giới hạn SfiI và XhoI và được gắn vào ngân hàng trung gian PDV-VL đã được cắt bằng SfiI-XhoI thu được như được mô tả ở trên. Phương pháp gắn, tinh chế, biến nạp sau đó của TG1 và vieech thu hoạch vi khuẩn là như được mô tả với ngân hàng trung gian VL (xem ở trên). Ngân hàng cuối cùng (khoảng $5x10^6$ cfu) đã được kiểm tra tần số chèn khuẩn lạc PCR bằng cách sử dụng cặp mồi nằm hai bên vùng VH-VL đã được chèn. Hơn 95% số khuẩn lạc cho thấy đoạn chèn có độ dài chính xác (xem bảng 5). Các sản phẩm PCR khuẩn lạc đã được sử dụng cho bước phân tích trình tự ADN tiếp theo để kiểm tra sự biến đổi trình tự và để đánh giá tỷ lệ phần trăm số khuẩn lạc thể hiện ORF đầy đủ. Tỷ lệ này thường lớn hơn 70% (xem Bảng 5). Tần số đột biến trong các gen V cũng được phân tích. Trong số 50 trình tự, 47 trình tự (94%) không ở cấu hình dòng mầm chỉ ra quá trình trưởng thành và phù hợp với kiểu hình ghi nhớ của các tế bào B được sử dụng làm nguồn ARN cho ngân hàng này. Cuối cùng, ngân hàng này được thu gom và khuyeechs đại bằng cách sử dụng các thể thực khuẩn trợ giúp CT (xem WO 02/103012) và được sử dụng để chọn lọc kháng thể ở thể thực khuẩn bằng các phương pháp sàng lọc như được mô tả dưới.

Ví dụ 2: Chọn lọc các thể thực khuẩn mang các đoạn Fv chuỗi đơn kháng H5N1

Các mảnh kháng thể được chọn lọc các ngân hàng biểu hiện kháng thể ở thể thực khuẩn được cấu trúc hầu như được mô tả ở trên và kỹ thuật biểu hiện thể thực khuẩn chung và kỹ thuật MABSTRACT® hầu như được mô tả trong patent Mỹ số 6,265,150 và trong WO 98/15833 (cả hai tài liệu được đưa vào đây bằng cách viện dẫn). Hơn nữa, các phương pháp và thể thực khuẩn trợ giúp như được mô tả trong WO 02/103012 (tài liệu này được đưa vào đây theo cách viện dẫn) đã được sử dụng theo sáng chế.

Việc chọn lọc được thực hiện là chọn lọc kháng hemagglutinin (HA) tái tổ hợp typ phụ H5 (A/Vietnam/1203/2004; xem SEQ ID NO:110) được sản xuất bằng cách sử dụng các vectơ trong các tế bào côn trùng như (Protein Sciences, CT, USA). Trình tự axit amin của HA từ thể phân lập A/Vietnam/1194/2004 (H5N1TV) và trình tự axit amin liên ứng đại diện cho các HA từ các chủng được phân lập ở In-đô-nê-xia và Trung Quốc (H5N1IC) lần lượt được thể hiện trong SEQ ID NO:111 và SEQ ID NO:112. Các phép chọn lọc cũng được thể hiện theo hướng kháng HA tái tổ hợp tan (sHA) từ H5N1. Trình tự mã hóa phần ngoại bào (tan) của HA (sHA) từ thể phân lập

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), đại diện cho các HA xác nhận được ở các chủng virut cúm phân lập được từ Thái Lan và Việt Nam (sHA của H5N1TV, SEQ ID NO:113) vào năm 2004 (nhánh 1) và trình tự liên ứng đại diện cho các phần tan của các HA của các chủng H5N1 phân lập được ở In-đô-nê-xia và Trung Quốc (sHA của H5N1IC, SEQ ID NO:114) vào năm 2003/2004 (nhánh 2) đã được nhân dòng trong vectơ biểu hiện chứa đuôi myc và his bằng cách sử dụng các kỹ thuật nhân dòng ADN chuẩn. Các HA của H5N1TV và H5N1IC khác nhau ở 9 vị trí axit amin, tất cả các vị trí này đều nằm trong cấu trúc dưới phân tử HA1 của các phân tử này. Việc chuyển nhiễm ADN được thực hiện ở các tế bào PER.C6 để biểu hiện tạm thời và/hoặc ổn định bằng cách sử dụng các kỹ thuật chuẩn. sHA được tinh chế từ dịch nổi nuôi cấy bằng cách sử dụng sắc ký ái lực tạo phức kim loại bằng cách sử dụng HisTrap™ FF Columns (Amersham Biosciences) theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Các kháng nguyên HA (HA và sHA tái tổ hợp của H5N1TV) được pha loãng trong PBS (5,0 µg/ml), bổ sung vào các ống MaxiSorp™ Nunc-Immuno Tubes (Nunc) và ủ qua đêm ở 4°C trên bàn quay. Các ống miễn dịch được rửa sạch 3 lần trong dung dịch đệm phong bế (2% sữa nguyên chất không béo (ELK) trong PBS). Tiếp theo, các ống miễn dịch này được nạp đầy dung dịch đệm phong bế và ủ qua đêm trong 1-2 giờ ở nhiệt độ phòng. Ngoài ra các ống miễn dịch đã được bao qua đêm bằng kháng thể kháng myc và ủ với dung dịch đệm phong bế chứa 5µg/ml sHA của H5N1TV có gắn đuôi myc. Các phần mẫu của ngân hàng biểu hiện thể thực khuẩn chung phần (500-1000 µl, $0,5x10^{13}$ – $1x10^{13}$ cfu, đã được khuếch đại bằng cách sử dụng thể thực khuẩn trợ giúp CT (xem WO 02/103012)) được phong bế trong dung dịch đệm phong ebes có bổ sung 10% huyết thanh thai bò đã được bất hoạt bằng nhiệt và 2% huyết thanh chuột nhắt trong 1-2 giờ ở nhiệt độ phòng. Ngân hàng thể thực khuẩn đã được phong bế này được bổ sung vào các ống miễn dịch, ủ trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng, sau đó rửa bằng dung dịch đệm (0.05% (thể tích/thể tích) Tween-20 trong PBS) để loại bỏ các thể thực khuẩn không được liên kết. Các thể thực khuẩn đã được liên kết được giải hấp từ kháng nguyên tương ứng bằng cách ủ với 1 ml triethylamin(TEA) 100 mM khoảng 10 phút ở nhiệt độ phòng. Tiếp theo, các thể thực khuẩn đã được giải hấp được trộn với 0,5 ml 1 M Tris-HCl pH 7,5 để trung hòa pH, Hỗn hợp này được sử dụng để gây nhiễm 5 ml chủng *E.coli* XL1- Blue ctrong 30 phút ở 37°C. Tiếp theo hỗn hợp này được ly tâm

trong 10 phút ở 3000xg ở nhiệt độ phòng và cặn tế bào được tạo huyền phù lại trong 0,5 ml môi trường 2-trypton dịch chiết nấm men (môi trường 2TY). Huyền phù vi khuẩn được thu cấy lên hai đĩa thạch 2TY có bổ sung tetracyclin, ampicillin và glucoza. Sau khi ủ các đĩa này qua đêm ở 37°C, các khuẩn lạc được cạo ra khỏi đĩa và được sử dụng để điều chế ngân hàng thể thực khuẩn đã được làm giàu, hầu như được mô tả bởi De Kruif và các đồng tác giả (1995a) và WO 02/103012. Nói vắn tắt, các vi khuẩn cạo được sử dụng để tiêm vào môi trường 2TY mà chứa ampicillin, tetracyclin và glucoza và được sinh trưởng ở 37°C tới OD 600 nm khoảng ~0.3. Các thể thực khuẩn trợ giúp CT được bổ sung vào và gây nhiễm vi khuẩn, sau đó môi trường được thay bằng 2TY mà chứa ampicillin, tetracyclin và kanamycin. Việc ủ được thực hiện liên tục qua đêm ở 37°C. Vào ngày tiếp theo, vi khuẩn được lấy ra khỏi môi trường 2TY bằng cách ly tâm, sau đó các thể thực khuẩn trong môi trường này được kết tủa bằng cách sử dụng polyetylen glycol (PEG) 6000/NaCl. Cuối cùng, các thể thực khuẩn được hòa tan trong 2 ml PBS với 1% albumin huyết thanh bò (BSA), lọc thanh trùng và sử dụng cho bước chọn lọc tiếp theo.

Theo cách khác, việc chọn lọc thể thực khuẩn bằng cách sử dụng các dòng tế bào biểu hiện HA có độ dài đầy đủ đã được thực hiện. Nhằm mục đích này, các vectơ biểu hiện chứa trình tự mã hóa đầy đủ mã hóa HA có độ dài đầy đủ từ thể phân lập A/Vietnam/1194/2004 (H5N1TV) và trình tự liên ứng đại diện cho các HA có độ dài đầy đủ của các chủng H5N1 phân lập được ở In-đô-nê-xia và Trung Quốc (H5N1IC) đã được sử dụng để chuyển nhiễm các tế bào PER.C6. Phép phân tích bào kế dòng chảy bằng cách sử dụng kháng thể kháng HA đã được thực hiện một cách đồng thời với mỗi lần chọn lọc thể thực khuẩn để đảm bảo sự biểu hiện HA bởi các tế bào PER.C6 đã được chuyển nhiễm H5N1TV và H5N1IC (số liệu không được thể hiện). $10x10^6$ tế bào PER.C6 chứa được chuyển nhiễm được tạo huyền phù trong 0,5 ml môi trường nuôi cấy PER.C6 được bổ sung với 4% ELK và được ủ khoảng 1 giờ trong thiết bị quay lăn đặt ở 5 rpm ở 4°C. Sau 5 phút ly tâm ở 300xg ở 4°C đối với hỗn hợp ngân hàng thể thực khuẩn/ tế bào PER.C6 chưa được chuyển nhiễm, dịch nổi chứa các thể thực khuẩn này được tinh chế lần hai bằng $10x10^6$ tế bào PER.C6 chưa được chuyển nhiễm. Tiếp theo chế phẩm thể thực khuẩn đã được tinh chế được trộn với $1x10^6$ tế bào PER.C6 biểu hiện HA và được ủ trong 2 giờ trong thiết bị trong thiết bị quay lăn đặt ở 5 rpm ở

4°C. Sau đó, các tế bào được ly tâm trong 2 phút ở 3000xg và cặn tế bào được tạo huyền phù lại trong 1 ml PBS/0,05% Tween-20 để rửa bỏ các thể thực khuẩn không được liên kết. Các tế bào được ly tâm trong 2 phút ở 3000xg và bước rửa được lặp lại thêm 5 lần. Sau mỗi lần rửa các tế bào được chuyển sang ống mới. Các thể thực khuẩn được liên kết được giải hấp từ kháng nguyên bằng cách ủ với 1 ml TEA 100 mM khoảng 10 phút trong thiết bị quay lắn đặt ở 5 rpm ở nhiệt độ phòng. Các tế bào lại được ly tâm trong 2 phút ở 3000xg và các thể thực khuẩn đã được giải hấp được chuyển sang ống 50ml chứa 0,5 ml 1 M Tris-HCl, pH 7,5. Việc thu gom và nhân lên các thể thực khuẩn đã được giải hấp được thực hiện như được mô tả trên. Hai vòng chọn lọc đã được thực hiện trước khi phân lập các kháng thể thực khuẩn chuỗi đơn riêng rẽ. Sau vòng chọn lọc thứ hai, các khuẩn lạc E.coli riêng rẽ được sử dụng để điều chế các kháng thể thể thực khuẩn đơn dòng. Đặc biệt, các khuẩn lạc riêng rẽ được sinh trưởng tới pha logarit trong tấm 96 lỗ và được gây nhiễm bằng các thể thực khuẩn trợ giúp VCS-M13, sau đó sự sản xuất kháng thể thể thực khuẩn được thực hiện qua đêm. Các dịch nổi chứa các kháng thể thể thực khuẩn được sử dụng một cách trực tiếp trong ELISA để liên kết với kháng nguyên HA. Theo cách khác, các kháng thể thể thực khuẩn được kết tủa bằng PEG/NaCL và lọc thanh trùng để phân tích bào kế dòng chảy.

Ví dụ 3: Đánh giá các kháng thể thể thực khuẩn chuỗi đơn đặc hiệu HA

Các kháng thể thể thực khuẩn chuỗi đơn chọn lọc được thu được trong phép sàng lọc đã được mô tả ở trên được đánh giá bằng ELISA về tính đặc hiệu, tức là sự liên kết với các kháng nguyên HA. Nhằm mục đích này, HA tái tổ hợp đã được biểu hiện ở baculovirut (Protein Sciences, CT, USA) và các sHA đã tinh chế của H5N1TV và H5N1IC được bao lên các tấm

Maxisorp™ ELISA. Kháng thể đơn dòng kháng myc 9E10 (Roche) được cố định trên các tấm Maxisorp™ ELISA làm kháng nguyên đối chứng âm tính. Sau khi bao các tấm này được rửa 3 lần bằng PBS chứa 0,1% (thể tích/thể tích) Tween-20 và phong bế bằng PBS chứa 3% BSA hoặc 2% ELK khoảng 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Các kháng thể thể thực khuẩn chuỗi đơn chọn lọc được ủ trong 1 giờ với cùng thể tích PBS chứa 4% ELK để thu được các kháng thể thể thực khuẩn đã được phong bế. Các tấm được trút ra, rửa ba lần bằng PBS/0,1% Tween-20 và các kháng thể thể thực khuẩn chuỗi đơn đã được phong bế được bổ sung vào. Bước ủ được theo dõi trong 1 giờ, sau

đó các tấm được rửa bằng PBS/0,1% Tween-20 và các kháng thể thể thực khuẩn đã được liên kết được phát hiện (bằng cách sử dụng phép đo OD 492nm) có sử dụng kháng thể kháng M13 liên hợp với peroxidaza. Đối với mẫu đối chứng, quy trình được thực hiện một cách đồng thời mà không có kháng thể thể thực khuẩn chuỗi đơn và kháng thể thể thực khuẩn chuỗi đơn âm tính. Từ các vòng chọn lọc đối với kháng nguyên HA khác nhau với ngân hàng tế bào B ghi nhớ IgM, 92 kháng thể thể thực khuẩn chuỗi đơn duy nhất đặc hiệu với HA tái tổ hợp hoặc sHA đã được thu nhận.

Theo cách khác, khả năng phản ứng của các kháng thể chuỗi đơn mà đã được chọn lọc liên kết với các tế bào PER.C6 biểu hiện HA đã được thử nghiệm bằng cách sử dụng phép phân tích bào kế dòng chảy. Các thể thực khuẩn đã được kết tủa bằng PEG/NaCl được trộn với cùng thể tích PBS/2% ELK đã được phong bế trong 30 phút trên băng. Tiếp theo, các thể thực khuẩn đã được phong bế này được bổ sung vào các tế bào đóng cặn (các tế bào PER.C6 không được chuyển nhiễm và các tế bào PER.C6 biểu hiện HA) và ủ trong 1 giờ trên băng. Các tế bào này được rửa 3 lần bằng PBS/1% BSA, được theo dõi ly tâm khoảng 1 phút ở 300xg, và sự liên kết của các kháng thể thể thực khuẩn chuỗi đơn với các tế bào này đã được quan sát bằng cách sử dụng kháng thể kháng M13 đã được biotin hóa (Fitzgerald) tiếp theo là thể liên hợp streptavidin-phycoerythrin (Caltag). Việc chọn lọc có sử dụng tế bào PER. C6 biểu hiện HA tạo ra 24 kháng thể thể thực khuẩn chuỗi đơn duy nhất điều này không xác nhận khi chọn lọc có sử dụng các protein HA tái tổ hợp khác nhau.

Ví dụ 4: Xác định đặc điểm của các ssFv đặc hiệu HA

Từ các dòng kháng thể thể thực khuẩn chuỗi đơn (ssFv) đặc hiệu đã chọn lọc, ADN plasmit đã được thu nhận và các trình tự nucleotit và axit amin đã được xác định theo các kỹ thuật chuẩn. Trình tự nucleotit và axit amin này và mức giống của gen VH và VL (xem Tomlinson IM et al. V-BASE Sequence Directory. Cambridge United Kingdom: MRC Centre for Protein Engineering (1997)) của các scFv được mô tả trong bảng 6. Các vùng CDR của các globulin miễn dịch đặc hiệu HA được thể hiện trong bảng 7.

Ví dụ 5: Cấu trúc các phân tử globulin miễn dịch hoàn toàn của người (các kháng thể đơn dòng của người) từ các Fv chuỗi đơn đã chọn lọc

Các vùng biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của các scFv đã được nhân dòng một cách trực tiếp bằng cách cắt giới hạn để biểu hiện ở các vectơ biểu hiện IgG pIg-C911-HCgamma1 (xem SEQ ID No:141), pIG-C909-Ckappa (xem SEQ ID NO:142), hoặc pIg-C910-Clambda (xem SEQ ID No:143). Các trình tự nucleotit đối với tất cả các cấu trúc đã được xác định theo các kỹ thuật chuẩn được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết rõ. Các cấu trúc biểu hiện tạo thành mã hóa các chuỗi nặng và các chuỗi nhẹ của IgG1 của người đã được biểu hiện một cách tạm thời kết hợp với các tế bào 293T và các dịch nổi chứa kháng thể IgG1 của người đã được thu nhận và sản xuất bằng cách sử dụng các quy trình tinh chế chuẩn. Các kháng thể IgG1 của người này được chuẩn độ ở giới hạn nồng độ nằm trong khoảng từ 10 đến 0,003 µg/ml chống lại H5 (số liệu không được thể hiện). Kháng thể đặc hiệu SARS-CoV được sử dụng làm kháng thể đối chứng. Các phân từ IgG1 này cho thấy kiểu phản ứng giống như đã được chứng tỏ đối với các kháng thể thực khuẩn thể chuỗi đơn.

Các trình tự nucleotit và axit amin của chuỗi nặng và nhẹ của các kháng thể gọi là CR6141, CR6255, CR6257, CR6260, CR6261, CR6262, CR6268, CR6272, CR6296, CR6301, CR6307, CR6310, CR6314, CR6323, CR6325, CR6327, CR6328, CR6329, CR6331, CR6332, CR6334, CR6336, CR6339, CR6342, CR6343 và CR6344 cũng như các vùng biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của chúng được thể hiện trong bảng 8. Tiếp theo, sự liên kết của IgG kháng HA với các tế bào PER.C6 biểu hiện HA đã được nghiên cứu bằng phép phân tích bào kế dòng chảy. Phép phân tích bào kế dòng chảy đối với kháng thể liên kết với HA đã chứng tỏ rằng kháng thể CR6255, CR6257, CR6260, CR6261, CR6262, CR6268, CR6307, CR6310, CR6314, CR6323, CR6325, CR6331 và CR6344 đã liên kết với các tế bào PER.C6 biểu hiện HA (H5N1TV) (xem Bảng 9). Các kháng thể CR6261 và CR6344 cũng biểu hiện sự liên kết với các tế bào đối chứng không được chuyển nhiễm được ghi nhận.

Ví dụ 6: Trung hòa trong ống nghiệm vi rút cúm H5N1 bằng các IgG đặc hiệu H5N1 (thử nghiệm trung hòa virut)

Để xác định được rằng các IgG đã chọn lọc có khả năng phong bế sự nhiễm H5N1, các thử nghiệm trung hòa virut (VNA) trong ống nghiệm đã được thực hiện. VNA được thực hiện với các tế bào MDCK (ATCC CCL-34). Các tế bào MDCK được nuôi cấy trong môi trường nuôi cấy tế bào MDCK (môi trường MEM có bổ sung các

chất kháng sinh, Hepes 20 mM và 0,15% (trọng lượng/thể tích) natri bicacbonat (môi trường MEM đầy đủ), được bổ sung với 10% (thể tích/thể tích) huyết thanh thai bò). Chủng H5N1 tái phân loại NIBRG-14, được sử dụng trong thử nghiệm này, đã được pha loãng tới hiệu giá $4x10^3$ TCID50/ml (liều gây nhiễm 50% môi trường nuôi cấy mô/ml), với hiệu giá được tính theo phương pháp của Spearman và Karber. Các chế phẩm IgG (200 µg/ml) được pha loãng 2 lần theo loạt (1:2 - 1:16) trong môi trường MEM đầy đủ trong các cặp lỗ. 25 µl dung dịch IgG đã pha loãng tương ứng được trộn với 25 µl huyền phù virut (100 TCID50/25 µl) và được ủ khoảng một giờ ở 37°C. Tiếp theo huyền phù này được chuyển theo cặp vào các tấm 96 lỗ chứa các giống MDCK nhập dòng trong 50 µl môi trường MEM đầy đủ. Trước khi sử dụng, các tế bào MDCK được cấy ở mật độ $3x10^4$ tế bào/ lỗ vào môi trường nuôi cấy tế bào MDCK, được sinh trưởng cho đến khi các tế bào đạt tới mức nhập dòng, bổ sung vào mỗi lỗ. Các tế bào đã cấy được nuôi cấy trong 3-4 ngày ở 33°C và quan sát hàng ngày về sự phát triển hiệu ứng gây bệnh tế bào (CPE). CPE được so sánh với mẫu đối chứng dương tính (các tế bào được cấy NIBRG-14) và các mẫu đối chứng âm tính (các tế bào được cấy giả). Sự không xuất hiện hoàn toàn CPE ở môi trường nuôi cấy tế bào riêng rẽ được xác định là có sự ngăn ngừa. HA cừu kháng virut cúm H5N1 A/Vietnam/1194/04 (04/214, NIBSC) đã được sử dụng làm mẫu đối chứng dương tính trong thử nghiệm này.

Ngoài ra các môi trường nuôi cấy còn được thử nghiệm về sự có mặt của virut bằng cách sử dụng phương pháp hóa mô miễn dịch. Nhằm mục đích này, dịch nổi môi trường nuôi cấy được loại bỏ và các tế bào được cố định bằng 40% (thể tích/thể tích) axeton và 60% (thể tích/thể tích) metanol trong khoảng 15 phút. Các tế bào đã được cố định phong bế trong khoảng 30 phút ở 37°C trong đệm phong bế (200 mM NaCl, 0,2% (trọng lượng/thể tích) albumin huyết thanh bò (BSA), 0,01% thimerosal, 0,2% (thể tích/thể tích) Tween-20, 20 mM Tris-HCl, pH 7,45) được bổ sung với 2% (trọng lượng/thể tích) BSA và 5% (thể tích/thể tích) huyết thanh dê. Tiếp theo, các tế bào được ủ trong 1 giờ ở 37°C với 50 µl hỗn hợp kháng thể đơn dòng của chuột nhắt kháng virut cúm A (Chemicon) đã được pha loãng theo tỷ lệ 1:1000 trong đệm rửa. Sau 3 lần rửa bằng dung địch dệm rửa, 50 µl kháng thể dê kháng IgG chuột nhắt đã liên hợp với Biotin (Jackson) đã được pha loãng theo tỷ lệ 1:1000 trong dung dịch đêm rửa, 50 µl thể liên hợp streptavidin-peroxidaza conjugate (Calbiochem) đã được pha loãng theo tỷ

lệ 1:3000 trong dung dịch đệm rửa được bổ sung và được ủ khoảng 30 phút ở 37°C. Sau ba lần rửa khác bằng dung dịch đệm rửa, việc nhuộm được quan sát bằng dung dịch đệm rửa AEC (0,12% (trọng lượng/thể tích) 3-amino-9-ethylcarbazol, việc nhuộm được quan sát bằng cách sử dụng dung dịch phân tích bằng kính hiển vi, 30% (thể tích/thể tích) N-N-dimetylformamit và 70% (thể tích/thể tích) đệm axetat mà chứa 1 µl dung dịch H_2O_2/1 ml AEC. Sau ba lần rửa bằng dung dịch đệm rửa, việc nhuộm được phân tích dưới kính hiển vi.

Các kháng thể kháng HA của người gọi là CR6255, CR6257, CR6260, CR6261, CR6262, CR6268, CR6307, CR6310, CR6314, CR6323, CR6325, CR6331 và CR6344 được dùng cho thử nghiệm VNA đã được mô tả ở trên. Tất cả các kháng thể đều trung hòa chủng H5N1 tái phân loại NIBRG-14. Các nồng độ (µg/ml) mà ở đó các kháng thể này bảo vệ môi trường nuôi cấy MDCK chống lại CPE là được thể hiện trong bảng 10. Ở các lỗ CPE được ghi nhận, sự có mặt của virut được xác nhận bằng phép nhuộm hóa mô miễn dịch (số liệu không được thể hiện).

Để xác nhận khả năng trung hòa của các IgG đặc hiệu H5N1 một cách chính xác hơn, các thử nghiệm trung hòa virut trong ống nghiệm với NIBRG-14 đã được lặp lại, song lần này các chế phẩm IgG được pha loãng tiếp. Các chế phẩm IgG (200 µg/ml) được pha loãng hai lần theo loạt (1:1 - 1:512) trong môi trường MEM đầy đủ và được thử nghiệm theo loạt 4 lỗ trong VNA như được mô tả ở trên. Khả năng trung hòa các kháng thể người kháng H5N1 gọi là CR6255, CR6257, CR6260, CR6261, CR6262, CR6268, CR6272, CR6307, CR6310, CR6314, CR6323, CR6325, CR6327, CR6328, CR6329, CR6331, CR6332, CR6334, CR6336, CR6339, CR6342, CR6343 và CR6344 đã được xác nhận bằng VNA. Tất cả các kháng thể, ngoại trừ CR6272 và CR6339, đều trung hòa chủng H5N1 tái phân loại NIBRG-14. Các nồng độ (µg/ml, trong sự có mặt của 100 TCID50 của virut) mà ở đó các kháng thể này bảo vệ môi trường nuôi cấy MDCK chống lại CPE là được thể hiện trong bảng 11. Ở các lỗ CPE được ghi nhận bằng phép nhuộm hóa mô miễn dịch (số liệu không được thể hiện)

Ví dụ 7: Phân tích thấm tách miễn dịch các IgG đặc hiệu H5N1

Để nghiên cứu tiếp tính đặc hiệu của các kháng thể kháng HA, các kháng nguyên và virut cúm A hemagglutinin tái tổ hợp khác nhau được chạy điện di SDS-PAGE trong các điều kiện khử khác nhau, tiếp theo phân tích điểm thấm tách miễn dịch kháng HA.

Polypeptit HA0 nguyên vẹn (không bị cắt) của sHA của H5N1TV (xem Fig.1, phần bên phải, vệt 1). Ngoài ra, CR5111 nhận dạng cấu trúc dưới phân tử HA1 của HA tái tổ hợp, typ phụ H5 (A/Vietnam/1203/2004 (H5N1); xem SEQ ID NO:110) được tạo ra bằng cách sử dụng các vectơ baculovirut trong các tế bào côn trùng (Protein Sciences, CT, USA) (Fig.1, phần bên phải, vệt 2). Polypeptit HA0 không bị cắt không phát hiện được trong chế phẩm HA này. Sự khác nhau về các cấu trúc dưới phân tử ở các vệt 1 và 2 có thể được giải thích là do sự glycosyl hóa khác nhau của HA được biểu hiện trong các tế bào côn trùng và các tế bào PER.C6. CR5111 không nhận dạng các polypeptit HA1 và/hoặc HA0 của HA tái tổ hợp, typ phụ H3 (A/New Caledonia/20/99 (H1N1)) (xem Fig.1, phần bên phải, vệt 4) hoặc HA tái tổ hợp, typ phụ H3 (A/Wyoming/3/2003(H3N2)) (Fig.1, phần bên phải, vệt 3).

Các kháng thể CR6307 và CR6323 nhận dạng các cấu trúc dưới phân tử HA2 của sHA của H5N1TV (xem Fig.1, phần bên phải và giữa, các vệt 1) và HA tái tổ hợp, typ phụ H5 (A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) (xem Fig.1, phần bên trái và giữa, các vệt 2). Điều ngạc nhiên là cấu trúc dưới phân tử HA2 khi có mặt trong các polypeptit HA0 nguyên vẹn, không bị cắt không được nhận dạng. Rõ ràng rằng epitop được nhận dạng bởi CR6307 và CR 6323 trở nên dễ dàng được tiếp cận sau khi cắt HA0. Ngoài ra các kháng thể CR6307 và CR6323 nhận dạng cấu trúc dưới phân tử HA2 của HA tái tổ hợp, typ phụ H1 (A/New Caledonia/20/99 (H1N1) (xem Fig.1, phần bên trái và giữa, các vệt 3). Cả hai HA tái tổ hợp được sản xuất bằng cách sử dụng các vectơ baculovirut (Protein Sciences, CT, USA). Do vị trí liên kết của các kháng thể trung hòa CR6307 và CR6323 được bảo toàn trong các chủng virut cúm A thuộc các typ phụ H1 và H5 nên phân tử chứa vị trí liên kết này có thể được xem như là vacxin (một phần vacxin) có khả năng kích thích đáp ứng kháng thể kháng virut cúm có tính phản ứng chéo rộng.

Tiếp theo các kháng thể CR6307 và CR6323, các kháng thể gọi là CR6141, CR6296, và CR6301 được sử dụng để phân tách điểm thấm tách miễn dịch. Mỗi một trong ba kháng thể này đều có thể liên kết với cấu trúc dưới phân tử HA2 của sHA của H5N1TV và HA tái tổ hợp, typ phụ H5 (A/Vietnam/1203/2004; H5N1) (số liệu không được thể hiện).

Ví dụ 8: Phân tích FACS để xác định tính đặc hiệu cấu trúc dưới phân tử của các IgG đặc hiệu H5N1

Để đánh giá vai trò của cấu trúc dưới phân tử HA1 đối với sự liên kết của các kháng thể kháng H5N1, một thử nghiệm đã được bố trí, trong đó cấu trúc dưới phân tử HA1 được giải phóng ra khỏi tế bào PER.C6 biểu hiện HA. Các tế bào PER.C6 biểu hiện HA được rửa ba lần bằng PBS, độ pH=7,4, và ủ trong 10 phút trong PBS đã được axit hóa, độ pH=4,9. Tiếp theo, các tế bào này được rửa bằng PBS, độ pH=7,4, để cắt các phân tử HA0 thành các cấu trúc dưới phân tử HA1 và HA2 được liên kết bằng liên kết disulfua. Cuối cùng, các tế bào này được ủ trong 20 phút trong DTT 20 mM trong PBS, pH 7,4, để giải phóng cấu trúc dưới phân tử HA1 ra khỏi cấu trúc dưới phân tử HA2 neo màng. Các tế bào không được xử lý và các tế bào được xử lý bằng axit/trypsin/DTT được rửa hai lần bằng PBS chứa 1% BSA trọng lượng/thể tích. Để phân tích bào kế dòng chảy, $2,5x10^5$ các tế bào được sử dụng/ lần nhuộm. Đã nhận thấy rằng không có sự nhuộm màu của các tế bào được xử lý và không được xử lý với kháng thể đối chứng âm tính CR3014.

Kháng thể CR5111 liên kết với cấu trúc dưới phân tử HA1 trong phép phân tích điểm thấm tách miễn dịch, đã nhuộm nhóm tế bào PER.C6 biểu hiện HA, trong khi các tế bào được xử lý không được nhận dạng (số liệu không thể hiện). Điều này còn chứng tỏ rằng CR5111 nhận dạng cấu trúc dưới phân tử HA1. Các tế bào được xử lý và không được xử lý được nhuộm ở mức giống nhau bởi kháng thể CR6307 và CR6323 (số liệu không được thể hiện). Sự giải phóng cấu trúc dưới phân tử HA1 một cách rõ ràng không ảnh hưởng đến sự liên kết của kháng thể này, điều này cũng chứng minh các kết quả từ phép phân tích điểm thấm tách miễn dịch rằng kháng thể này liên kết với cấu trúc dưới phân tử HA2. Các kháng thể CR6325 và CR6331 liên kết với các tế bào không được xử lý, trong khi sự liên kết với các tế bào được xử lý giảm đáng kể so với sự liên kết với các tế bào không được xử lý (số liệu không được thể hiện). Điều này cho thấy rằng ái lực của các kháng thể đối với epitop của chúng là giảm đáng kể bởi sự thay đổi cấu hình sau khi xử lý bằng axit hoặc bởi sự khử liên kết disulfua liên kết với cấu trúc dưới phân tử HA1 và HA2.

Ví dụ 9: ELISA cạnh tranh hemagglutinin với các kháng thể thể thực khuẩn và các IgG

Để xác nhận các kháng thể liên kết với các epitop không chồng gen, không cạnh tranh, ELISA cạnh tranh hemagglutin đã được thực hiện. Các tấm Nunc-Immuno™

Maxisorp F96 được bao qua đêm ở 4°C bằng 0,5 µg/ml HA tái tổ hợp, typ phụ H5 (A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) (Protein Sciences) trong PBS. Protein không được bao được rửa bỏ trước khi các lỗ được phong bế bằng 300 µl PBS mà chứa 2% trọng lượng/thể tích sữa nguyên chất không béo (dung dịch phong bế) trong 1 giờ nhiệt độ phòng. Dung dịch phong bế này được loại bỏ và 50 µl IgG kháng H5N1 trong dung dịch phong bế được ủ/lỗ trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Tiếp theo, 50 µl kháng thể thể thực khuẩn trong dung dịch phong bế có nồng độ gấp hai lần nồng độ tạo ra 50% mức liên kết cực đại (như xác định bằng thử nghiệm trước đó) được bổ sung vào mỗi lỗ và ủ thêm trong 1 giờ nhiệt độ phòng. Các lỗ được rửa 3 lần bằng PBS chứa 0,1% thể tích/thể tích Tween-20. Kháng thể thể thực khuẩn được liên kết được phát hiện bằng cách sử dụng kháng thể kháng M13 liên hợp với peroxidaza. Các lỗ lại được rửa như được mô tả ở trên và ELISA được phát triển bằng cách bổ sung 100 µl thuốc thử OPD (Sigma). Phản ứng này được dập tắt bằng cách bổ sung 50 µl dung dịch H_2SO_4 1M và sau đó đo OD ở 492 nm. Mức liên kết của kháng thể thể thực khuẩn, với sự có mặt của IgG, được thể hiện dưới dạng tỷ lệ phần trăm mức liên kết khi không có mặt IgG, mức liên kết này được đặt là 100%. Kháng thể thể thực khuẩn SC05-111 và IgG tương ứng CR5111, nhận dạng epitop trong cấu trúc dưới phân tử HA1 của hemagglutinin H5, được dùng làm các mẫu đối chứng.

Các kết quả này chỉ ra rằng đa số các kháng thể thể thực khuẩn và các IgG đều liên kết với epitop chồng gen trên HA tái tổ hợp, typ phụ H5 (A/Vietnam/1203/2004 (H5N1)) (số liệu không được thể hiện). Sự liên kết của kháng thể SC05-111 bị phong bế bởi CR5111 IgG, song không bị phog bế bởi IgG bất kỳ khác, cho thấy rằng các IgG khác nhận dạng epitop khác với vùng liên kết của CR5111. Năm IgG, CR6262, CR6272, CR6307, CR6339 và CR6343 cạnh tranh liên kết ở mức thấp hơn so với các IgG còn lại (mức liên kết còn lại >25%). Đối với các IgG CR6262, CR6272, CR6339, và CR6343 điều này có thể được giải thích là do ái lực của chúng thấp đối với HA. Điều này được củng cố do nhận thấy rằng các kháng thể thể thực khuẩn tương ứng với các kháng thể này đã bị các IgG khác cạnh tranh một cách hữu hiệu hơn nhiều. Sự liên kết của kháng thể thể thực khuẩn SC06-307 bị phong bế bởi IgG CR6307, song ít hữu

hiệu hơn bởi các IgG khác. Điều này cho thấy rằng SC06-307 và CR6307 nhận dạng epitop duy nhất khác với epitop được nhận dạng bởi các IgG khác.

Ví dụ 10: ELISA về tính phản ứng chéo bằng cách sử dụng các IgG kháng H5N1

Để thử nghiệm xem epitop của các kháng thể kháng H5N1 có được bào toàn trong số các HA không phải là typ phụ H5 hay không, ELISA về tính phản ứng chéo với hemagglutinin đã được thực hiện. Tấm Nunc-Immuno^{TM} Maxisorp F96 (Nunc) được bao qua đêm ở 4°C với 0,5 µg/ml HA tái tổ hợp, typ phụ H1 (A/New Caledonia/20/99 (H1N1)), typ phụ H3 (A/Wyoming/3/03 (H3N2)), typ phụ H5 (A/Vietnam/1203/04 (H5N1)), typ phụ H7 (A/NetherlADNs/219/03 (H7N7)), và typ phụ H9 (A/Hong Kong/1073/99 (H9N2)) (Protein Sciences Corp.) trong PBS. Ngoài ra, các chế phẩm virut đã được bất hoạt bằng BPL chứa 0,5 µg/ml HA của A/New Caledonia/20/99 (H1N1), và chủng tái phân loại NIBRG-14 (A/Vietnam/1194/04 (H5N1)) đã được bao qua đêm lên các tấm này trong PBS. Các lỗ được rửa 3 lần bằng PBS chứa 0,1% thể tích/thể tích Tween-20 để loại bỏ protein không được bao và sau đó phong bế bằng 300 µl PBS mà chứa 2% trọng lượng/thể tích sữa nguyên chất không béo (dung dịch phong bế) trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng, dung dịch phong bế này được loại bỏ và 100 µl/lỗ kháng thể kháng H5N1 5 µg/ml trong dung dịch phong bế được ủ trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Các lỗ lại được rửa 3 lần bằng PBS chứa 0,1% (thể tích/thể tích) Tween-20 và các kháng thể được liên kết được phát hiện bằng cách sử dụng kháng thể chuột nhắt kháng IgG người liên hợp với peroxidaza (Jackson). Phản ứng này được phát triển và đo như được mô tả trên. Bảng 12 cho thấy rằng tất cả các IgG kháng H5N1 đều liên kết với HA tái tổ hợp, typ phụ H1 A/New Caledonia/20/99 (H1N1) và chế phẩm virut NIBRG-14 được bất hoạt bằng BPL, chế phẩm này chứa HA của chủng (A/Vietnam/1194/04 (H5N1). Các HA tái tổ hợp của typ phụ H3 và H7 không được nhận dạng bởi IgG bất kỳ trong số các IgG kháng H5N1 được thử nghiệm. Điều ngạc nhiên là tất cả các IgG kháng H5N1, ngoại trừ CR5111 và CR6307, đều liên kết với HA tái tổ hợp của các typ phụ H1 và H9, và chế phẩm virut được bất hoạt bằng BPL chứa chủng A/New Caledonia/20/99 (H1N1). Điều này chỉ ra rằng epitop của đa số các igG kháng H5N1 được bảo toàn trong số các phân tử HA của các typ phụ khác nhau.

Ví dụ 11: Lập bản đồ epitop của các IgG kháng H5N1

Okuno và các đồng tác giả (1993) và Smirnov (1999) chứng tỏ sự tồn tại của epitop chung của các HA của virut cúm A thuộc các typ phụ H1, H2, và H5 và sự trung hòa các typ phụ này bởi kháng thể đơn dòng chuột nhắt C179 kháng epitop này. Epitop cấu hình này có cấu tạo gồm 2 vị trí khác nhau nằm trong cấu trúc dưới phân tử HA1 và HA2. Cả hai vị trí đều nằm gần giữa vủng thân của phân tử HA được mô tả trên có nhận dạng epitop này hay không, các phân tử HA chứa các axit amin thay thế trong vùng này được tạo ra.

Epitop được nhận dạng bởi kháng thể C179 (Takara Bio Inc.) góp phần tạo nên các vùng chứa các gốc 318-322 của cấu trúc dưới phân tử HA1 và các gốc 47-58 của cấu trúc dưới phân tử HA2 (việc đánh số axit amin là như được mô tả bởi Okuno và các đồng tác giả, 1999). Các virut trốn thoát chứa các HA mang thay thế Thr thành Lys ở vị trí 318 trong cấu trúc dưới phân tử HA2 đã không còn được nhận dạng và trung hòa bởi C179. Các đột biến này (Thr thành Lys ở vị trí 318, đột biến I; Val thành Glu ở vị trí 52, đột biến II), thay thế Leu thành Met ở vị trí 320 trong cấu trúc dưới phân tử HA1(đột biến III, Met320 có mặt ở vùng 318-322 của HA1 của typ phụ H3 và H7), thay thế Ser thành Arg ở vị trí 54 trong cấu trúc dưới phân tử HA2 (dột biến IV, Arg54 có mặt ở vùng 47-58 của HA2 của typ phụ H3 và H7) và thay thế Asp thành Asn ở vị trí 57 trong cấu trúc dưới phân tử HA2 (đột biến V, Asn57 có mặt ở vùng 47-58 của HA2 của chủng A/Hong Kong/156/97 (H5N1)) đã được đưa vào HA có độ dài đầy đủ từ thể phân lập A/Vietnam/1194/2004 (H5N1TV) và được chuyển nhiễm và các tế bào PER.C6. Sự liên kết của C179 và các kháng thể kháng HA của người với các tế bào PER.C6 biểu hiện các thể đột biến này được đánh giá bằng phép phân tích FACS như được mô tả ở trên. Kháng thể CR5111, kháng epitop trong cấu trúc dưới phân tử HA1, và huyết thanh đa dòng của cừu kháng H5 đã được xác nhận sự biểu hiện H5N1TV và các thể đột biến HA bởi các tế bào PER.C6 (số liệu không được thể hiện). Đã nhận thấy không có sự nhuộm kháng thể đối chứng âm tính CR3014 hoặc sự vắng mặt kháng thể (số liệu không được thể hiện). Như mong đợi, kháng thể C179 không nhận dạng các thể đột biến I và II, chúng mang các axit amin thay thế giống như các HA ở các virut trốn thoát C179 (xem Okuno *et al.*, 1993). Ngoài ra, C179 không liên kết với thể đột biến IV, trong khi sự liên kết của C179 với các teher đột biên III và V không bị ảnh hưởng.

Kiểu phản ứng tương tự được ghi nhận đối với kháng thể CR6342, cho thấy kháng thể C179 và CR6342 nhận dạng epitop tương tự. Các kháng thể nhận dạng tất cả các thể đột biến ngoại trừ đột biến II. Điều này cho thấy rằng epitop của các kháng thể CR6261, CR6325 và CR6329 là khác với epitop của C179. Do các thay thế trong cấu trúc dưới phân tử HA1 không loại bỏ được sự liên kết của kháng thể này, epitop của chúng hầu như anwmf trong cấu trúc dưới phân tử HA2. Các kháng thể CR6307 và CR6323 nhận dạng tất cả các thể đột biến, điều này cho thấy rằng epitop của các kháng thể này cũng khác với epitop của C179. Tóm tắt về trình tự các thể đột biến và sự liên kết của các kháng thể được thể hiện trong bảng 13. Tóm lại, các kết quả này chỉ ra rằng kháng thể CR6261, CR6325, CR6329, CR6307 và CR6323 là các lựa chọn lý tưởng để liên kết và trung hòa các virut cúm có các đột biến trong epitop được nhận dạng bởi kháng thể đơn dòng chuột C179 và do đó không còn trung hòa được bởi kháng thể này.

Ví dụ 12: Hoạt tính phòng ngừa của các kháng thể đơn dòng igG của người chống lại liều quyết định H5N1 gây chết trong cơ thể

Liều gây chết chứa chủng virut cúm A/HongKong/156/97 đã được sử dụng cho các chuột nhắt để nghiên cứu tác dụng phòng ngừa của các kháng thể đơn dòng IgG của người CR6261, CR6323 và CR6325. Một ngày trước khi gây nhiễm 8 nhóm với mỗi nhóm 10 chuột nhắt, các nhóm này được tiêm vào trong màng bụng với các liều khác nhau của kháng thể. Đối với các mẫu đối chứng âm tính, một nhóm chuột nhắt đã được tiêm kháng thể đôi chứng không liên quan (CR3014). Các dấu hiệu lâm sang, sự giảm cân và tỷ lệ tử vong đã được theo dõi cho đến 21 ngày sau khi gây nhiễm. Nghiên cứu này được thực hiện để đánh giá tác dụng phòng ngừa của các kháng thể IgG đơn dòng của người kháng H5N1 trong cơ thể.

Chủng H5N1 ban đầu được thu nhận tử trẻ 3 tuổi mắc bệnh hô hấp. Virut này được gây nhiễm hai lần trên các tế bào MDCK. Lô [Titre 8.1 log $TCID_{50}$ /ml] được sử dụng để gây nhiễm chuột nhắt đã được nhân lên một lần trong trứng có phôi.

80 chuột nhắt cái Balb/c 7 tuần tuổi được chia thành 8 nhóm với mỗi nhóm 10 chuột với các mũi tiêm sau trước khi dùng liều quyết định bằng virut H5N1:chuột nhắt được chia thành 8 nhóm với 10 chuột nhắt mỗi nhóm với sự tiêm sau trước khi dùng liều quyết định bằng virut H5N1:

1. 15 mg/kg CR6261.

2. 5 mg/kg CR6261.
3. 2 mg/kg CR6261.
4. 0.7 mg/kg CR6261.
5. 15 mg/kg CR6323.
6. 15 mg/kg CR6325
7. 500µl huyết thanh miễn dịch của thỏ kháng H5N3(pha loãng 100 lần).
8. 15 mg/kg CR3014.

Tất cả các động vật đều được làm thích nghi và duy trì trong khoảng thời gian 6 ngày trước khi bắt đầu nghiên cứu. Một ngày trước khi gây nhiễm bằng virut H5N1, 500 µl kháng thể được sử dụng bằng cách tiêm vào trong màng bụng. Các động vật này được tiêm trong mũi vào ngày 0 bằng 25 LD_{50} của virut (khoảng 50 µl), và được theo dõi trong 21 ngày. Liều virut thực tế được sử dụng được ước tính bằng cách chuẩn độ một vài mẫu lặp lại từ chất tiêm còn lại sau khi kết thúc tiêm. Các hiệu giá virut (TCID50/mL) của chất tiêm được xác định đối với các tế bào MDCK. Các kết quả này cho thấy rằng không có sự bất hoạt virut xảy ra không mong muốn trong quá trình bào chế và sử dụng chất tiêm. Nhóm 8 đóng vai trò là mẫu đối chứng âm tính. Các động vật ở nhóm này tiêm kháng thể đơn dòng không liên quan (CR3014) vào ngày 0. Nhóm 7 đóng vai trò là mẫu đối chứng dương tính. Các chuột nhắt ở nhóm này được tiêm kháng thể kháng huyết thanh đa dòng của thỏ kháng virut cúm H5N3.

Các dấu hiệu lâm sàng và thể trọng đã được đánh giá hàng ngày từ ngày 1 đến 21 ngày sau khi tiêm virut. Các dấu hiệu lâm sàng được tính điểm bằng hệ thống tính điểm (0= không có dấu hiệu lâm sàng; 1= lông xù; 2= lông cù, ít phản ứng, bị động khi thao tác; 3=lông xù, cuộn tròn, khó thở, bị động khi thao tác, 4= lông xù, cuộn tròn, khó thở, không cuộn trở lại phía bụng khi lưng được đặt xuống) và được ghi lại. Các động vật sống sót được gây chết bình yên và lấy máu vào ngày 21. Để phân tích mức kháng thể IgG trong huyết thanh, các mẫu máu đã được lấy từ mỗi chuột nhắt vào ngay 21. Các huyết thanh được bảo quản ở -20 °C ± 2°C cho đến khi được thử nghiệm về sự có mặt của kháng thể đặc hiệu virut. Các huyết thanh được thử nghiệm hai lần bằng cách sử dụng 4 HAU của cơ chất H5N1 HK/97. Các hiệu giá được thể hiện dưới dạng nghịch đảo của độ pha loãng huyết thanh cao nhất thể hiện HI, bắt đầu ở độ pha loãng 1/10/

Tất cả các chuột nhắt đều hoạt động và thực sự khỏe mạnh mà không biểu hiện dấu hiệu bệnh trong khoảng thời gian làm thích nghi. Điểm số lâm sàng trung bình (tổng điểm số lâm sàng chia cho số động vật số động vật sống sót ở mỗi nhóm) đã được tính/ngày và các kết quả được chỉ ra trên Fig.2 (điểm số lâm sàng trung bình/nhóm), trong bảng 14 (các điểm số lâm sàng) và Bảng 15 (chứng suy hô hấp). Sự khởi phát các dấu hiệu lâm sàng âm tính đã được ghi nhận vào ngày 3 sau khi gây nhiễm ở nhóm được tiêm kháng thể đối chứng âm tính (nhóm 8). Chứng suy hô hấp được ghi nhận lần đầu vào ngày 6 và kéo dài từ 1 đến 4 ngày. Không có dấu hiệu lâm sàng được ghi nhận ở các chuột nhắt được điều trị bằng 15 mg/kg CR6325 (nhóm 6). Ở nhóm5 (CR6323), có một chuột nhắt biểu hiện các dấu hiệu lâm sàng nhẹ (1 điểm) từ ngày 5 đến ngày 8 và chết vào ngày tiếp theo. Ở nhóm 1, có một chuột nhắt chết vào ngày 13 mà không biểu hiện dấu hiệu lâm sàng bất kỳ trước đó. Các liều kháng thể CR6261 cao hơn là tương quan với sự khởi phát muộn hơn và các điểm số lâm sàng trung bình thấp hơn. Chứng suy hô hấp được ghi nhận ở nhóm liều thấp nhất (0.7 mg/kg), song không được ghi nhận ở các nhóm liều cao hơn (2, 5 và 15 mg/kg). Tất cả các chuột nhắt đều có cải thiện về tình trạng lâm sàng của chúng ngày 9 và ngày 13 (nhóm 2, 3 và 5) hoặc từ ngày 17 trở đi (nhóm 4). Các chuột nhắt được tiêm kháng thể đa dòng của thỏ (nhóm 7) đã phát triển bệnh nghiêm trọng trong vòng 3 ngày và sau đó chết, chứng tỏ rằng kháng thể thỏ này không phòng ngừa bệnh nhiễm trong cơ thể. Hai động vật (một ở nhóm 4 và một ở nhóm 8) đã được gây chết bình yên vào ngày 10 và được loại bỏ ra khỏi nghiên cứu này, do các động vật này được coi là bị bệnh nghiêm trọng (4 điểm).

Các động vật được gây nhiễm H5N1 biểu hiện mức giảm thể trọng khác nhau (Fig.3). Tỷ lệ giảm thể trọng và thời điểm khởi phát là tỷ lệ với liều kháng thể. Ở các nhóm được điều trị bằng liều kháng thể cao nhất, thể trọng tăng đều theo thời gian phù hợp với sự tăng thể trọng liên quan đến tuổi. Nhóm động vật được tiêm liều CR6261 thấp nhất giảm thể trọng nhanh hơn so với các nhóm động vật tiếp nhận các liều kháng thể cao hơn. Tổng mức giảm thể trọng là cao hơn ở các nhóm liều thấp hơn, với mức giảm thể trọng trung bình nằm trong khoảng từ 15 đến 40% thể trọng ban đầu lần lượt ở các nhóm được tiêm 2 và 0.7 mg/kg CR6261, tương ứng. Ở các nhóm liều thấp, thể trọng trung bình lại tăng đồng thời các động vật thể hiện sự cải thiện lâm sàng nhất định

Fig.4 thể hiện số chuột nhắt sống sót/nhóm mỗi ngày. Mối quan hệ liều-đáp ứng rõ rệt giữa lượng kháng thể được sử dụng và thời gian sống sót trung bình được thể hiện. Fig.5 thể hiện tỷ lệ tử vong theo cách liều-đáp ứng. Chuột nhắt thứ nhất chết ở 7 ngày sau khi tiêm ở nhóm liều thấp nhất (0.7 mg/kg) và ở nhóm chuột nhắt tiếp nhận mẫu đối chứng âm tính: CR3014. Ít nhất 50% số động vật đã được phòng ngừa khỏi tử vong khi 0.7 mg/kg của CR6261 kháng thể được sử dụng. Tất cả các chuột nhắt ở nhóm đối chứng âm tính (CR3014) đều chết, cho thấy rằng thực tế liều quyết định gây chết 100% đã được sử dụng cho nghiên cứu này.

Để đánh giá các kháng thể IgG có thể tạo ra sự phòng ngừa bệnh nhiễm hoàn toàn hay không, thử nghiệm HI được thực hiện với các huyết thanh được lấy vào ngày 21 từ các chuột nhắt đã tiếp nhận 15 mg/kg của CR6261 (nhóm 1). Số liệu này có thể chỉ ra rằng các chuột nhắt đã bị nhiễm H5N1 mắc dù không biểu hiện lâm sàng.

Các kết quả này cho thấy rằng ít nhất ba kháng thể người kháng H5N1, được xác nhận và phát triển như được mô tả ở đây (CR6261, CR6323 và CR6325), mỗi kháng thể riêng biệt này có thể phòng ngừa liều gây chết của virut cúm H5N1 trong cơ thể. Mối quan hệ liều-đáp ứng rõ rệt giữa lượng kháng CR6261 được sử dụng và thời gian sống sót trung bình được ghi nhận. Các kết quả này cho thấy rằng mỗi kháng thể IgG kháng H5N1 đơn dòng được thử nghiệm có thể ngăn ngừa triệu chứng lâm sàng của bệnh nhiễm H5N1 ở các chuột nhắt khi được sử dụng 1 ngày trước khi nhiễm với liều 15 mg/kg.

Ví dụ 13 Tác dụng phòng ngừa và điều trị các kháng thể kháng H5N1 đơn dòng của người được sử dụng sau khi gây nhiễm bằng liều gây chết của virut cúm H5N1 trong cơ thể

Một nghiên cứu đã được thực hiện để thử nghiệm tác dụng điều trị của kháng thể đơn dòng như được mô tả ở đây, được lấy ví dụ bằng CR6261, ở mô hình sau nhiễm, chống lại liều quyết định gây chết của virut cúm H5N1 A/HK/97 trong cơ thể. Lô và loại virut và tuổi của các chuột nhắt là giống như được sử dụng ở ví dụ 12. Đối với mẫu đối chứng âm tính, một nhóm chuột nhắt đã được tiêm kháng thể đối chứng không liên quan (CR2006). Các dấu hiệu lâm sàng, sự giảm thể trọng và tỷ lệ tử vong đã được theo dõi cho đến 21 ngày sau khi gây nhiễm.

58 chuột nhắt cái Balb/c ở 7 tuần tuổi được chia thành 5 nhóm tiếp nhận kháng thể ở các giai đoạn khác nhau sau khi gây nhiễm như sau:

1. 10 chuột nhắt; 15 mg/kg CR6261 ở 4 giờ sau nhiễm
2. 14 chuột nhắt; 15 mg/kg CR6261 ở 1 ngày sau nhiễm
3. 10 chuột nhắt; 15 mg/kg CR6261 ở 2 ngày post bệnh nhiễm
4. 10 chuột nhắt; 15 mg/kg CR6261 ở 3 ngày post bệnh nhiễm
5. 14 chuột nhắt; 15 mg/kg CR2006 ở 1 ngày sau nhiễm

Tất cả các động vật đều được làm thích nghi và duy trì trong khoảng thời gian 6 ngày trước khi bắt đầu nghiên cứu. Các động vật này được tiêm vào trong mũi vào ngày 0 bằng 25 LD_{50} của virut cúm H5N1 (of H5N1 virut cúm (khoảng 50 µl), và được theo dõi trong 21 ngày. Liều virut thực tế được sử dụng được ước tính bằng cách chuẩn độ một vài mẫu lặp lại từ chất tiêm còn lại sau khi kết thúc tiêm. Các hiệu giá virut (TCID50/ml) của chất tiêm được xác định đối với các tế bào MDCK. Các kết quả này cho thấy rằng không có sự bất hoạt virut xảy ra không mong muốn trong quá trình bào chế và sử dụng chất tiêm. Ở các thời điểm cụ thể sau khi tiêm, 500 µl kháng thể đã được sử dụng bằng cách tiêm vào màng bụng. Nhóm 5 đóng vai trò là mẫu đối chứng âm tính. Các động vật ở nhóm này được tiêm kháng thể đơn dòng không liên quan (CR2006) vào ngày 1 sau khi gây nhiễm.

Các dấu hiệu lâm sàng và thể trọng đã được đánh giá hàng ngày tử ngày -1 cho đến ngày 21. Các dấu hiệu lâm sàng được tính điểm như được mô tả ở ví dụ 12, với giới hạn tính điểm là từ 0 đến 4. Các động vật sống sót gây chết bình yên và lấy máu vào ngày 21. Để đánh giá các thay đổi về bệnh học, 4 động vật thuộc nhóm 2 và 5 đã được giết vào ngày 6 sau liều quyết định. Các động vật này đã được chọn trước vào ngày 0 và đặt cách ly với các động vật khác. Vì lý do này các nhóm 2 và 5 bắt đầu với 14 động vật, với 10 chuột nhắt còn lại sau khi chọn. Các dấu hiệu lâm sàng và thể trọng được đánh giá hàng ngày từ ngày -1 đến ngày 21 sau khi tiêm virut.

Tất cả các chuột nhắt đều hoạt động và thực sự khỏe mạnh mà không biểu hiện các dấu hiệu bệnh trong khoảng thời gian làm thích nghi. Điểm số lâm sàng trung bình (tổng điểm số lâm sàng chia cho số động vật sống sót ở mỗi nhóm) đã được tính/ngày và các kết quả được chỉ ra ở Fig.6 (điểm số lâm sàng trung bình/nhóm), trong bảng 16 (các điểm số lâm sàng) và bảng 17 (chứng suy hô hấp). Rõ ràng, tất cả các nhóm đều

chứa các chuột nhắt đã biểu hiện các dấu hiệu lâm sàng ở ngày 1 sau khi gây nhiễm. Tùy theo thời gian sử dụng kháng thể, các dấu hiệu lâm sàng thuyên giảm và ở tất cả các nhóm các dấu hiệu lâm sàng đều không còn ở ngày 15. Ở nhóm đối chứng 5, tất cả các động vật đều biểu hiện các dấu hiệu lâm sàng nghiêm trọng và đều đã chết, hoặc được gây chết bình yên vì chúng đặt tới mức 4 về điểm số lâm sàng, ở ngày 9. Điều này một lần nữa cho thấy rằng liều gây chết của virut cúm đã được sử dụng cho động vật này. Ở nhóm 1, trong số các động vật tiếp nhận kháng thể ở 4 giờ sau gây nhiễm, một số động vật không phát triển các dấu hiệu lâm sàng, trong khi một số động vật khác thì có. Số động vật biểu hiện các dấu hiệu lâm sàng có thể được tính điểm là được thể hiện trong bảng 16. Do virut cúm có thể có tác dụng nghiêm trọng đến các cơ quan hô hấp nên chứng suy hô hấp cũng được đo và được thể hiện trong bảng 17. Fig.7 và Bảng 18 lần lượt thể hiện số động vật sống sót hay tyur lệ tử vong đối với tất cả các nhóm. Vì lý do chưa biết, một số động vật ở nhóm 1 tiếp nhận kháng thể ở 4 giờ sau khi gây nhiễm đã chết vào ngày 10. Tất cả các động vật còn lại ở các nhóm tiếp nhận kháng thể sau khi nhiễm virut đều sống sót và khỏe mạnh vào ngày 21. Điều này được thể hiện rõ ở số liệu thể trongjt hu được từ taatsc ả các chuột nhắt. Fig.8 thể hiện thể trọng trung bình ở mỗi nhóm chuột nhắt trong suốt 21 ngày nghiên cứu. Mặc dù thể trọng của tất cả các chuột nhắt đều giảm sau khi gây nhiễm, xong thể trọng không trở lại mức bình thường sau khi sử dụng kháng thể. Rõ rang sự trở lại mức thể trọng bình thường phụ thuộc vào thời gian điều trị bằng kháng thể, trong đó các động vật đã được điều trị ở 4 giờ sau khi phơi nhiễm, phục hồi nhanh và đạt tới mức bình thường vào ngày thứa 7, các động vật được điều trị 3 ngày sau khi gây nhiễm đạt tới thể trọng tương tự và khỏe mạnh ở cuối quá trình nghiên cứu, ở ngày 21. Rõ ràng, tất cả các động vật tiếp nhận kháng thể đối chứng âm tính đều không lấy lại được thể trọng và các phép đo được dừng lại khi chết ở ngày 9.

Các kết quả này cho thấy rằng việc điều trị sau nhiễm bằng kháng thể đơn dòng kháng virut cúm H5N1, như được mô tả ở đây và được lấy ví dụ bằng kháng thể CR6261, có thể cứu sống các đối tượng động vật có vú, như được thể hiện ở đây đối với chuột nhắt, sau khi dùng liều quyết định gây chết của virut cúm H5N1. Ngay cả giai đoạn muộn, 3 ngyaf sau nhiễm, kháng thể này có thể đảo ngược các triệu chứng lâm sàng tới mức trong đó không còn theo dõi thấy dấu hiệu lâm sàng bất kỳ. Điều đáng chú

ý là ở ngày 21 sau nhiễm, tất cả các động vật được điều trị bằng kháng thể đều đạt tới mức thể trọng bình thường và không biểu hiện dấu hiệu lâm sàng còn lại bất kỳ.

Ví dụ 14: Phòng ngừa chéo chống lại liều quyết định gây chết bởi các typ phụ virut cúm khác loại bằng cách sử dụng các kháng thể đơn dòng kháng HA của H5N1

Như được mô tả ở trên (ví dụ 11), một số kháng thể theo sáng chế nhận dạng một cách rõ rệt epitop duy nhất trong vùng HA2 của protein haemagglutinin H5. Ví dụ 7 cho thấy rằng một số phân tử liên kết theo sáng chế có thể tương tác với epitop HA2 theo cách không cấu hình, nói cách khác, ở dạng trong đó protein haemagglutinin được gấp nếp dường như không cản trở hoạt tính trung hòa và các tác dụng phòng ngừa của các kháng thể này như được mô tả dưới đây.

Các trình tự của các phần protein haemagglutinin của virut cúm mà không có xu hướng chuyển dịch kháng nguyên (=thay đổi các vùng trội miễn dịch trong vùng HA1 của protein này, dẫn đến cần các vacxin virut cúm cập nhật hàng năm) là đã được biết rõ trong lĩnh vực này. Epitop trong HA2 được nhận biết bởi CR6261, CR6325 và CR6329 là chứa trong trình tự axit amin GVTNKVNSIIDK (SEQ ID NO:368, xem Bảng 13) và cũng có mặt trong các protein haemagglutinin của các typ phụ H5 và H9, xem bảng 22. Ví dụ 10 cho thấy rằng sự tương tác giữa các phân tử liên kết theo sáng chế với epitop này là không giới hạn đối với HA từ H5, song HA từ H1 và H9 cũng được nhận dạng (xem Bảng 12). Do đó, các phân tử liên kết theo sáng chế nhận dạng epitop có mặt ở nhiều protein HA từ các typ phụ virut cúm khác nhau

Để nghiên cứu khả năng phản ứng chéo của kháng thể này để điều trị trong ống nghiệm, một thí nghiệm đã được thực hiện ở các chuột nhắt cùng dòng với chế độ định liều của thí nghiệm được mô tả ở ví dụ 13. Trong thí nghiệm này, liều cao gây chết của virut cúm khác liên quan đến đại dịch bùng phát năm 1918 và hiện tuần hoàn theo mùa ở người, gọi là H5N1, đã được sử dụng ở chuột nhắt. Tiếp theo, các chuột này được điều trị bằng kháng thể theo sáng chế, được lấy ví dụ bằng CR6261, và các dấu hiệu lâm sàng, chứng suy hô hấp và thể trọng được theo dõi trong 3 tuần sau nhiễm. Đã chỉ ra rằng các phân tử liên kết này, có thể cứu sống các chuột nhắt khi nhiễm H5N1, cũng có thể cứu sống các đối tượng động vật có vú khi nhiễm H5N1, như được đề cập ở dưới.

Một nghiên cứu đã được thực hiện để thử nghiệm tác đụng điều trị của các kháng thể đơn dòng, được lấy ví dụ bằng CR6261, ở mô hình sau nhiễm chống lại liều quyết định gây chết của virut cúm H1N1 A/WSN/33 trong cơ thể. Lô virut này được thu nhận từ ATCC (VR-219) và được nhân lên 1 lần trong trứng có phôi. Hiệu giá là 8,5 log $TCID_{50}$/ml. Đối với mẫu đối chứng âm tính, một nhóm chuột nhắt đã được tiêm kháng thể đơn dòng không liên quan (IgG1, λ gọi là 'CR57', kháng thể đối chứng âm tính phù hợp isotyp). Các dấu hiệu lâm sàng, sự mất thể trọng và tỷ lệ tử vong được theo dõi cho đến 21 ngày sau nhiễm.

50 chuột nhắt cái Balb/c từ 6 đến 8 tuần tuổi được chia thành 5 nhóm tiếp nhận kháng thể ở các giai đoạn nhiễm khác như sau:

1. 10 chuột nhắt; 15 mg/kg CR6261 ở ngày 1 trước khi nhiễm
2. 10 chuột nhắt; 15 mg/kg CR6261 ở ngày 1 sau khi nhiễm
3. 10 chuột nhắt; 15 mg/kg CR6261 ở ngày 2 sau khi nhiễm
4. 10 chuột nhắt; 15 mg/kg CR6261 ở ngyaf 3 sau khi nhiễm
5. 10 chuột nhắt; 15 mg/kg neg. contr. CR57 ở ngày 1 sau khi nhiễm

Tất cả các động vật đều được làm thích nghi và duy trì trong khoảng thời gian ít nhất 4 ngày trước khi bắt đầu nghiên cứu. Các động vật được tiêm vào trong mũi vào ngày 0 bằng liều gây chết của virut H5N1 (6,6 log $TCID_{50}$; tương đương với 25x LD_{50}) khoảng 50 µl và được theo dõi. Ở các điểm cụ thể trước/sau khi tiêm, 500 µl kháng thể được sử dụng bằng cách tiêm vào trong màng bụng. Sức khỏe chung của các chuột nhắt được theo dõi trong suốt quá trình nghiên cứu. Các dấu hiệu lâm sàng và thể trọng được đánh giá hàng ngày từ ngày -1 cho đến ngày 21. Các dấu hiệu lâm sàng được tính điểm với các mức điểm như được mô tả ở ví dụ 12 và 13, nằm trong khoảng từ 0 đến 4. Các động vật sống sót được gây chết bình yên và lấy máy vào ngày 21.

Tỷ lệ tử vong đối với mỗi nhóm được thể hiện trong bảng 19, cho thấy số chuột nhắt sống ở mỗi nhóm nghiên cứu trong quá trình nghiên cứu này. Có hai chuột nhắt chết sau khi tiêm (cào ngày 1, một con ở nhóm 2 và 1 con ở nhóm 3) và được loại ra khỏi phân tích như được định nghĩa trước đó trong kế hoạch nghiên cứu. Tất cả các chuột nhắt ở nhóm đối chứng 5 đều chết vào ngày 9 giống như nghiên cứu trước đó với H5N1 (xem bảng 18). Tỷ lệ phần trăm số động vật sống sót được sau liều quyết định gây chết này của H5N1cũng được mô tả trên Fig.9. Số chuột nhắt biểu hiện các dấu

hiệu lâm sàng liên quan ở mỗi nhóm được thể hiện trong bảng 22. Không có dấu hiệu lâm sàng bất kỳ được ghi nhận ở nhóm 1, trong khi ở nhóm 2, 3 và 4, một số chuột nhắt biểu hiện các dấu hiệu lâm sàng hoàn toàn không còn sau ngày 14 sau khi tiêm. Tất cả các chuột nhắt ở nhóm 5 bắt đầu biểu hiện các dấu hiệu lâm sàng vào ngày 2. Không có chuột nhắt bất kỳ ở nhóm này được phục hồi. Số chuột nhắt biểu hiện chứng suy hô hấp ở mức 2 và 3 được thể hiện trong bảng 21. Không có chứng suy hô hấp lâm sàng bất kỳ được ghi nhận sau ngày 13 ở các nhóm 1-4, trong khi tất cả các chuột nhắt còn lại ở nhóm đối chứng 5 đều biểu hiện chứng suy hô hấp nghiêm trọng. Fig.10 thể hiện thể trọng trung bình của các chuột nhắt ở mỗi nhóm nghiên cứu. Rõ ràng, không có phép đo bất kỳ được thực hiện đối với các chuột nhắt ở nhóm 5 sau ngày 8. Như có thể thấy từ Fig.này, tất cả các chuột nhắt tiếp nhận kháng thể kháng H5N1 và phục hồi từ các dấu hiệu lâm sàng đã không tăng thể trọng trở lại mức mong đợi vào ngày 21.

Các kháng thể có thể phòng ngừa cho các chuột nhắt này khi được sử dụng trước khi nhiễm và sau khi nhiễm. Đặc biệt, liều gây nhiễm khá cao: liều 25x, chỉ ra rằng các kháng thể này tạo ra sự phòng ngừa rất cao chống lại virut ngay cả khi có mặt với hiệu giá cao trong phổi. Điều này phù hợp về mặt lâm sàng do các virut có khả năng gây bệnh cao như H5N1 sao chép tới hiệu giá cao sau khi nhiễm và các mức tải virut cao này thường gây ra hậu quả nghiêm trọng ở những người bị nhiễm. Hơn nữa tất cả các chuột nhắt được phòng ngừa đều phục hồi hoàn toàn từ bệnh nhiễm gây chết này theo thời gian. Tóm lại, các kháng thể kháng H5N1 theo sáng chế (như CR6261, CR6325, và CR6329) mà liên kết với các epitop (duy nhất) trong vùng HA_2 , vùng không có xu hướng chuyển dịch kháng nguyên, tạo ra sự phòng ngừa chéo trong cơ thể chống lại nhiều serotyp của virut cúm, loại bỏ nhu cầu cần các kháng thể kháng vùng HA_1 nhạy cảm cao với đột biến. Cần phải hiểu rằng các phân tử liên kết theo sáng chế mà không bị giới hạn bởi các epitop chỉ có mặt trong HA từ serotyp virut cúm H5 cũng có thể được sử dụng để phòng ngừa hoặc điều trị tất cả các serotyp virut cúm chứa cùng epitop trong vùng ổn định của HA_2, như H1N1, và các virut cúm chứa các protein haemagglutinin H2, H6 và H9.

Ví dụ 15: Nghiên cứu về ái lực

Nghiên cứu về ái lực được thực hiện bằng cách sử dụng phép phân tích cộng hưởng plasmon bề mặt bằng hệ thống phân tích BIAcore3000 ở 25°C và 37°C, bằng

cách sử dụng HBS-EP (Biacore AB, Sweden) khi chạy dung dịch đệm ở lưu tốc 75 µl/phút. Các IgG được gắn lên chip cảm biến 4 rãnh chảy (Fc) loại dùng cho nghiên cứu CM5 (Biacore AB, Sweden) bằng cách sử dụng phương pháp liên hợp với amin. HA từ virut (A/Vietnam/1203/2004) với lượng khác nhau được tiêm để phân tích sự tương tác liên kết giữa protein HA và các IgG đã được gắn. Việc tái tạo có sử dụng dung dịch NaOH 20 mM được thực hiện ở cuối mỗi phép đo để loại bỏ HA được liên kết, trong khi giữ lại IgG đã được gắn lên chip.

Các hằng số ái lực được xác định đối với các kháng thể CR6261, CR6323 và CR6325. Năm dung dịch HA đã được pha loãng 4 lần được tiêm (100 µl/ lần tiêm), tiếp theo là pha phân ly 3600 giây, và tái sinh bằng cách sử dụng 10 µl dung dịch NaOH 20 mM. Số liệu thu được được hiệu chỉnh bằng cách sử dụng mô hình 1:1 (Langmuir). Tuy nhiên, hằng số phân ly chính xác (KD) không thể tính được. Điều này là do tốc độ phân ly cực thấp ở 25°C (thậm chí với phép đo mở rộng) dẫn đến sai số không chấp nhận được trong phép tính này. Khi các thí nghiệm này được lặp lại ở 37°C, sự phân ly đã xảy ra có thể thấy rõ song vẫn không đủ để đo chính xác KD. Các thí nghiệm được thực hiện để thiết lập KD xác định đối với các kháng thể. Các giá trị này được ước tính ít nhất là ở giới hạn nM một con số và cao nhất là ở giới hạn pM của ái lực. Các thí nghiệm này cho thấy rằng các phân tử liên kết theo sáng chế có ái lực rất cao đối với epitop của chúng có mặt trong protein HA của virut cúm.

Các chi tiết về trình tự axit nucleic và axit amin đối với SEQ ID NO:58-143, SEQ ID NO:212-237, và SEQ ID NO:316-367 sẽ được thể hiện ở dưới.

SEQ ID NO:58

```
gaggtgcagc tggtggagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaagtc      60
tcttgcaagg cttctggagg ccccttccgc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc     120
cctggacaag ggcctgagtg gatgggaggg atcatcccta tttttggtac aacaaaatac     180
gcaccgaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg atttcgcggg cacagtttac     240
atggagctga gcagcctgcg atctgaggac acggccatgt actactgtgc gaaacatatg     300
gggtaccagg tgcgcgaaac tatggacgtc tggggcaaag ggaccacggt caccgtctcg     360
agtgctagca ccaagggccc cagcgtgttc cccctggccc ccagcagcaa gagcaccagc     420
ggcggcacag ccgccctggg ctgcctggtg aaggactact tccccgagcc cgtgaccgtg     480
agctggaaca gcggcgcctt gaccagcggc gtgcacacct tccccgccgt gctgcagagc     540
agcggcctgt acagcctgag cagcgtggtg accgtgccca gcagcagcct gggcacccag     600
acctacatct gcaacgtgaa ccacaagccc agcaacacca aggtggacaa acgcgtggag     660
cccaagagct gcgacaagac ccacacctgc cccccctgcc ctgccccga gctgctgggc     720
ggaccctccg tgttcctgtt ccccccaag cccaaggaca ccctcatgat cagccggacc     780
cccgaggtga cctgcgtggt ggtggacgtg agccacgagg accccgaggt gaagttcaac     840
tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcacaac gccaagacca agccccggga ggagcagtac     900
aacagcacct accgggtggt gagcgtgctc accgtgctgc accaggactg gctgaacggc     960
```

```
aaggagtaca agtgcaaggt gagcaacaag gccctgcctg ccccccatcga gaagaccatc    1020
agcaaggcca agggccagcc ccgggagccc caggtgtaca ccctgccccc cagccgggag    1080
gagatgacca agaaccaggt gtccctcacc tgtctggtga agggcttcta ccccagcgac    1140
atcgccgtgg agtgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac cacccccccct   1200
gtgctggaca gcgacggcag cttcttcctg tacagcaagc tcaccgtgga caagagccgg    1260
tggcagcagg gcaacgtgtt cagctgcagc gtgatgcacg aggccctgca caaccactac    1320
acccagaaga gcctgagcct gagccccggc aag                                 1353
```

SEQ ID NO:59

```
E V Q L V E S G A E V K K P G S S V K V S C K A S G G P F R S Y A I S W V R
Q A P G Q G P E W M G G I I P I F G T T K Y A P K F Q G R V T I T A D D F A
G T V Y M E L S S L R S E D T A M Y Y C A K H M G Y Q V R E T M D V W G K G
T T V T V S S A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D
Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V
T V P S S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V D K R V E P K S C D K T H
T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P P K P K D T L M I S R T P E V T C V
V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y
R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K
A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D
I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K
S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
```

SEQ ID NO:60

```
caggtccagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaagtc      60
tcttgcaagg cttctggagg ccccttccgc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc     120
cctggacaag ggcctgagtg gatgggaggg atcatcccta tttttggtac aacaaaatac     180
gcaccgaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg atttcgcggg cacagtttac     240
atggagctga gcagcctgcg atctgaggac acggccatgt actactgtgc gaaacatatg     300
gggtaccagg tgcgcgaaac tatggacgtc tggggcaaag ggaccacggt caccgtctcg     360
agtgctagca ccaagggccc cagcgtgttc cccctggccc ccagcagcaa gagcaccagc     420
ggcggcacag ccgccctggg ctgcctggtg aaggactact tccccgagcc cgtgaccgtg     480
agctggaaca gcggcgcctt gaccagcggc gtgcacacct tccccgccgt gctgcagagc     540
agcggcctgt acagcctgag cagcgtggtg accgtgccca gcagcagcct gggcacccag     600
acctacatct gcaacgtgaa ccacaagccc agcaacacca aggtggacaa acgcgtggag     660
cccaagagct gcgacaagac ccacacctgc ccccccctgcc ctgcccccga gctgctgggc     720
ggaccctccg tgttcctgtt ccccccccaag cccaaggaca ccctcatgat cagccggacc     780
cccgaggtga cctgcgtggt ggtggacgtg agccacgagg accccgaggt gaagttcaac     840
tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcacaac gccaagacca agccccggga ggagcagtac     900
aacagcacct accgggtggt gagcgtgctc accgtgctgc accaggactg gctgaacggc     960
aaggagtaca agtgcaaggt gagcaacaag gccctgcctg cccccatcga gaagaccatc    1020
agcaaggcca agggccagcc ccgggagccc caggtgtaca ccctgccccc cagccgggag    1080
gagatgacca agaaccaggt gtccctcacc tgtctggtga agggcttcta ccccagcgac    1140
atcgccgtgg agtgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac cacccccccct   1200
gtgctggaca gcgacggcag cttcttcctg tacagcaagc tcaccgtgga caagagccgg    1260
tggcagcagg gcaacgtgtt cagctgcagc gtgatgcacg aggccctgca caaccactac    1320
acccagaaga gcctgagcct gagccccggc aag                                 1353
```

SEQ ID NO:61

```
Q V Q L V Q S G A E V K K P G S S V K V S C K A S G G P F R S Y A I S W V R
Q A P G Q G P E W M G G I I P I F G T T K Y A P K F Q G R V T I T A D D F A
G T V Y M E L S S L R S E D T A M Y Y C A K H M G Y Q V R E T M D V W G K G
T T V T V S S A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D
Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V
T V P S S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V D K R V E P K S C D K T H
T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P P K P K D T L M I S R T P E V T C V
V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y
R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K
A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D
I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K
S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
```

SEQ ID NO:62

```
gaggtgcagc tggtggagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaagtc      60
tcttgcaagg cttctggagg ccccttccgc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc     120
cctggacaag ggcctgagtg gatgggaggg atcatcccta tttttggtac aacaaaatac     180
gcaccgaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg atttcgcggg cacagtttac     240
atggagctga gcagcctgcg atctgaggac acggccatgt actactgtgc gaaacatatg     300
gggtaccagg tgcgcgaaac tatggacgtc tggggcaaag ggaccacggt caccgtctcg     360
agtgctagca ccaagggccc cagcgtgttc cccctggccc ccagcagcaa gagcaccagc     420
ggcggcacag ccgccctggg ctgcctggtg aaggactact tccccgagcc cgtgaccgtg     480
agctggaaca gcggcgcctt gaccagcggc gtgcacacct tccccgccgt gctgcagagc     540
agcggcctgt acagcctgag cagcgtggtg accgtgccca gcagcagcct gggcacccag     600
acctacatct gcaacgtgaa ccacaagccc agcaacacca aggtggacaa acgcgtggag     660
cccaagagct gcgacaagac ccacacctgc ccccccctgcc ctgcccccga gctgctgggc     720
ggaccctccg tgttcctgtt ccccccccaag cccaaggaca ccctcatgat cagccggacc     780
cccgaggtga cctgcgtggt ggtggacgtg agccacgagg accccgaggt gaagttcaac     840
tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcacaac gccaagacca agccccggga ggagcagtac     900
aacagcacct accgggtggt gagcgtgctc accgtgctgc accaggactg gctgaacggc     960
aaggagtaca agtgcaaggt gagcaacaag gccctgcctg cccccatcga gaagaccatc    1020
agcaaggcca agggccagcc ccgggagccc caggtgtaca ccctgccccc cagccgggag    1080
gagatgacca agaaccaggt gtccctcacc tgtctggtga agggcttcta ccccagcgac    1140
atcgccgtgg agtgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac cacccccccct    1200
gtgctggaca gcgacggcag cttcttcctg tacagcaagc tcaccgtgga caagagccgg    1260
tggcagcagg gcaacgtgtt cagctgcagc gtgatgcacg aggccctgca caaccactac     1320
acccagaaga gcctgagcct gagccccggc aag                                  1353
```

SEQ ID NO:63

```
E V Q L V E S G A E V K K P G S S V K V S C K A S G G P F R S Y A I S W V R
Q A P G Q G P E W M G G I I P I F G T T K Y A P K F Q G R V T I T A D D F A
G T V Y M E L S S L R S E D T A M Y Y C A K H M G Y Q V R E T M D V W G K G
T T V T V S S A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D
Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V
T V P S S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V D K R V E P K S C D K T H
T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V
V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y
R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K
A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D
I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K
S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
```

SEQ ID NO:64

```
gaggtgcagc tggtggagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaagtc      60
tcttgcaagg cttctggagg ccccttccgc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc     120
cctggacaag ggcctgagtg gatgggaggg atcatcccta tttttggtac aacaaaatac     180
gcaccgaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg atttcgcggg cacagtttac     240
atggagctga gcagcctgcg atctgaggac acggccatgt actactgtgc gaaacatatg     300
gggtaccagg tgcgcgaaac tatggacgtc tggggcaaag ggaccacggt caccgtctcg     360
agtgctagca ccaagggccc cagcgtgttc cccctggccc ccagcagcaa gagcaccagc     420
ggcggcacag ccgccctggg ctgcctggtg aaggactact tccccgagcc cgtgaccgtg     480
agctggaaca gcggcgcctt gaccagcggc gtgcacacct tccccgccgt gctgcagagc     540
agcggcctgt acagcctgag cagcgtggtg accgtgccca gcagcagcct gggcacccag     600
acctacatct gcaacgtgaa ccacaagccc agcaacacca aggtggacaa acgcgtggag     660
cccaagagct gcgacaagac ccacacctgc ccccccctgcc ctgcccccga gctgctgggc     720
ggaccctccg tgttcctgtt ccccccccaag cccaaggaca ccctcatgat cagccggacc     780
cccgaggtga cctgcgtggt ggtggacgtg agccacgagg accccgaggt gaagttcaac     840
tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcacaac gccaagacca agccccggga ggagcagtac     900
aacagcacct accgggtggt gagcgtgctc accgtgctgc accaggactg gctgaacggc     960
aaggagtaca agtgcaaggt gagcaacaag gccctgcctg cccccatcga gaagaccatc    1020
agcaaggcca agggccagcc ccgggagccc caggtgtaca ccctgccccc cagccgggag    1080
gagatgacca agaaccaggt gtccctcacc tgtctggtga agggcttcta ccccagcgac    1140
```

```
atcgccgtgg agtgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac cacccccct    1200
gtgctggaca gcgacggcag cttcttcctg tacagcaagc tcaccgtgga caagagccgg    1260
tggcagcagg gcaacgtgtt cagctgcagc gtgatgcacg aggccctgca caaccactac    1320
acccagaaga gcctgagcct gagccccggc aag                                 1353
```

SEQ ID NO:65

```
E V Q L V E S G A E V K K P G S S V K V S C K A S G G P F R S Y A I S W V R
Q A P G Q G P E W M G G I I P I F G T T K Y A P K F Q G R V T I T A D D F A
G T V Y M E L S S L R S E D T A M Y Y C A K H M G Y Q V R E T M D V W G K G
T T V T V S S A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D
Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V
T V P S S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V D K R V E P K S C D K T H
T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V
V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y
R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K
A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D
I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K
S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
```

SEQ ID NO:66

```
caggtacagc tgcagcagtc aggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc      60
tcctgcaagg tttccggagt cattttcagc ggcagtgcga tcagctgggt gcgacaggcc     120
cctggacaag gccttgagtg gatgggaggg atcagccctc tctttggcac aacaaattac     180
gcacaaaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacc aatccacgaa cacaacctac     240
atggaggtga acagcctgag atatgaggac acggccgtgt atttctgtgc gcgaggtcca     300
aaatattaca gtgagtacat ggacgtctgg ggcaaaggga ccacggtcac cgtctcgagt     360
gctagcacca agggccccag cgtgttcccc ctggccccca gcagcaagag caccagcggc     420
ggcacagccg ccctgggctg cctggtgaag gactacttcc ccgagcccgt gaccgtgagc     480
tggaacagcg gcgccttgac cagcggcgtg cacaccttcc ccgccgtgct gcagagcagc     540
ggcctgtaca gcctgagcag cgtggtgacc gtgcccagca gcagcctggg cacccagacc     600
tacatctgca acgtgaacca caagcccagc aacaccaagg tggacaaacg cgtggagccc     660
aagagctgcg acaagaccca cacctgcccc ccctgccctg cccccgagct gctgggcgga     720
ccctccgtgt tcctgttccc ccccaagccc aaggacaccc tcatgatcag ccggacccct     780
gaggtgacct gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaggacc ccgaggtgaa gttcaactgg     840
tacgtggacg gcgtggaggt gcacaacgcc aagaccaagc cccgggagga gcagtacaac     900
agcacctacc gggtggtgag cgtgctcacc gtgctgcacc aggactggct gaacggcaag     960
gagtacaagt gcaaggtgag caacaaggcc ctgcctgccc ccatcgagaa gaccatcagc    1020
aaggccaagg gccagccccg ggagccccag gtgtacaccc tgcccccag ccgggaggag     1080
atgaccaaga accaggtgtc cctcacctgt ctggtgaagg gcttctaccc cagcgacatc    1140
gccgtggagt gggagagcaa cggccagccc gagaacaact acaagaccac ccccctgtg     1200
ctggacagcg acggcagctt cttcctgtac agcaagctca ccgtggacaa gagccggtgg    1260
cagcagggca acgtgttcag ctgcagcgtg atgcacgagg ccctgcacaa ccactacacc    1320
cagaagagcc tgagcctgag ccccggcaag                                     1350
```

SEQ ID NO:67

```
Q V Q L Q Q S G A E V K K P G S S V K V S C K V S G V I F S G S A I S W V R
Q A P G Q G L E W M G G I S P L F G T T N Y A Q K F Q G R V T I T A D Q S T
N T T Y M E V N S L R Y E D T A V Y F C A R G P K Y Y S E Y M D V W G K G T
T V T V S S A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y
F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T
V P S S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V D K R V E P K S C D K T H T
C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V
V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R
V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A
K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I
A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S
R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
```

SEQ ID NO:68

```
caggtccagc tggtacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc      60
```

```
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagt agttatgcta tcagctgggt gcgacaggcc     120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggagga atcatgggta tgtttggcac aactaactac     180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aattcacgag cgcagcctac     240
atggagctga ggagcctgag atctgaggac acggccgtct actactgtgc gaggtctagt     300
ggttattacc ccgaatactt ccaggactgg ggccagggca ccctggtcac cgtctcgagt     360
gctagcacca agggccccag cgtgttcccc ctggccccca gcagcaagag caccagcggc     420
ggcacagccg ccctgggctg cctggtgaag gactacttcc ccgagcccgt gaccgtgagc     480
tggaacagcg gcgccttgac cagcggcgtg cacaccttcc ccgccgtgct gcagagcagc     540
ggcctgtaca gcctgagcag cgtggtgacc gtgcccagca gcagcctggg cacccagacc     600
tacatctgca acgtgaacca caagcccagc aacaccaagg tggacaaacg cgtggagccc     660
aagagctgcg acaagaccca cacctgcccc ccctgccctg cccccgagct gctgggcgga     720
ccctccgtgt tcctgttccc ccccaagccc aaggacaccc tcatgatcag ccggacccca     780
gaggtgacct gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaggacc ccgaggtgaa gttcaactgg     840
tacgtggacg gcgtggaggt gcacaacgcc aagaccaagc cccgggagga gcagtacaac     900
agcacctacc gggtggtgag cgtgctcacc gtgctgcacc aggactggct gaacggcaag     960
gagtacaagt gcaaggtgag caacaaggcc ctgcctgccc ccatcgagaa gaccatcagc    1020
aaggccaagg gccagccccg ggagccccag gtgtacaccc tgcccccag ccgggaggag     1080
atgaccaaga accaggtgtc cctcacctgt ctggtgaagg gcttctaccc cagcgacatc    1140
gccgtggagt gggagagcaa cggccagccc gagaacaact acaagaccac ccccctgtg     1200
ctggacagcg acggcagctt cttcctgtac agcaagctca ccgtggacaa gagccggtgg    1260
cagcagggca acgtgttcag ctgcagcgtg atgcacgagg ccctgcacaa ccactacacc    1320
cagaagagcc tgagcctgag ccccggcaag                                     1350
```

SEQ ID NO:69

```
Q V Q L V Q S G A E V K K P G S S V K V S C K A S G G T F S S Y A I S W V R
Q A P G Q G L E W M G G I M G M F G T T N Y A Q K F Q G R V T I T A D E F T
S A A Y M E L R S L R S E D T A V Y Y C A R S S G Y Y P E Y F Q D W G Q G T
L V T V S S A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y
F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T
V P S S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V D K R V E P K S C D K T H T
C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V
V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R
V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A
K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I
A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S
R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
```

SEQ ID NO:70

```
caggtccagc tggtgcagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctggggggtc cctgagactc      60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatagca tgaactgggt ccgccaggct     120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtagtagtta catatactac     180
gtagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat     240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaggtggt     300
gggagctacg gggcctacga aggctttgac tactggggcc agggcaccct ggtcaccgtc     360
tcgagtgcta gcaccaaggg ccccagcgtg ttccccctgg cccccagcag caagagcacc     420
agcggcggca cagccgccct gggctgcctg gtgaaggact acttccccga gcccgtgacc     480
gtgagctgga acagcggcgc cttgaccagc ggcgtgcaca ccttccccgc cgtgctgcag     540
agcagcggcc tgtacagcct gagcagcgtg gtgaccgtgc ccagcagcag cctgggcacc     600
cagacctaca tctgcaacgt gaaccacaag cccagcaaca ccaaggtgga caaacgcgtg     660
gagcccaaga gctgcgacaa gacccacacc tgccccccct gccctgcccc cgagctgctg     720
ggcggaccct ccgtgttcct gttccccccc aagcccaagg acaccctcat gatcagccgg     780
acccccgagg tgacctgcgt ggtggtggac gtgagccacg aggaccccga ggtgaagttc     840
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcac aacgccaaga ccaagccccg ggaggagcag     900
tacaacagca cctaccgggt ggtgagcgtg ctcaccgtgc tgcaccagga ctggctgaac     960
ggcaaggagt acaagtgcaa ggtgagcaac aaggccctgc ctgccccat cgagaagacc      1020
atcagcaagg ccaagggcca gccccgggag ccccaggtgt acaccctgcc ccccagccgg     1080
gaggagatga ccaagaacca ggtgtccctc acctgtctgg tgaagggctt ctaccccagc     1140
gacatcgccg tggagtggga gagcaacggc cagcccgaga acaactacaa gaccacccc      1200
cctgtgctgg acagcgacgg cagcttcttc ctgtacagca agctcaccgt ggacaagagc     1260
cggtggcagc agggcaacgt gttcagctgc agcgtgatgc acgaggccct gcacaaccac     1320
```

tacacccaga agagcctgag cctgagcccc ggcaag 1356

SEQ ID NO:71

Q V Q L V Q S G G G L V K P G G S L R L S C A A S G F T F S S Y S M N W V R
Q A P G K G L E W V S S I S S S S S S Y I Y Y V D S V K G R F T I S R D N A K
N S L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R G G G S Y G A Y E G F D Y W G Q
G T L V T V S S A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K
D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V
V T V P S S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V D K R V E P K S C D K T
H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C
V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T
Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S
K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S
D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D
K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K

SEQ ID NO:72

gaggtgcagc tggtggagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaagtc 60
tcttgcaagg cttctggagg ccccttccgc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcctgagtg gatgggaggg atcatcccta tttttggtac aacaaaatac 180
gcaccgaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg atttcgcggg cacagtttac 240
atggagctga gcagcctgcg atctgaggac acggccatgt actactgtgc gaaacatatg 300
gggtaccagg tgcgcgaaac tatggacgtc tggggcaaag ggaccacggt caccgtctcg 360
agtgctagca ccaagggccc cagcgtgttc cccctggccc ccagcagcaa gagcaccagc 420
ggcggcacag ccgccctggg ctgcctggtg aaggactact tccccgagcc cgtgaccgtg 480
agctggaaca gcggcgcctt gaccagcggc gtgcacacct tccccgccgt gctgcagagc 540
agcggcctgt acagcctgag cagcgtggtg accgtgccca gcagcagcct gggcacccag 600
acctacatct gcaacgtgaa ccacaagccc agcaacacca aggtggacaa acgcgtggag 660
cccaagagct gcgacaagac ccacacctgc ccccctgcc ctgcccccga gctgctgggc 720
ggaccctccg tgttcctgtt ccccccaag cccaaggaca ccctcatgat cagccggacc 780
cccgaggtga cctgcgtggt ggtggacgtg agccacgagg accccgaggt gaagttcaac 840
tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcacaac gccaagacca agccccggga ggagcagtac 900
aacagcacct accgggtggt gagcgtgctc accgtgctgc accaggactg gctgaacggc 960
aaggagtaca agtgcaaggt gagcaacaag gccctgcctg cccccatcga gaagaccatc 1020
agcaaggcca agggccagcc ccgggagccc caggtgtaca ccctgccccc cagccgggag 1080
gagatgacca agaaccaggt gtccctcacc tgtctggtga agggcttcta ccccagcgac 1140
atcgccgtgg agtgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac cacccccct 1200
gtgctggaca gcgacggcag cttcttcctg tacagcaagc tcaccgtgga caagagccgg 1260
tggcagcagg gcaacgtgtt cagctgcagc gtgatgcacg aggccctgca caaccactac 1320
acccagaaga gcctgagcct gagccccggc aag 1353

SEQ ID NO:73

E V Q L V E S G A E V K K P G S S V K V S C K A S G G P F R S Y A I S W V R
Q A P G Q G P E W M G G I I P I F G T T K Y A P K F Q G R V T I T A D D F A
G T V Y M E L S S L R S E D T A M Y Y C A K H M G Y Q V R E T M D V W G K G
T T V T V S S A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D
Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V
T V P S S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V D K R V E P K S C D K T H
T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V
V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y
R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K
A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D
I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K
S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K

SEQ ID NO:74

gaggtgcagc tggtggagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaagtc 60

```
tcttgcaagg cttctggagg ccccttccgc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc     120
cctggacaag ggcctgagtg gatgggaggg atcatcccta tttttggtac aacaaaatac     180
gcaccgaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg atttcgcggg cacagtttac     240
atggagctga gcagcctgcg atctgaggac acggccatgt actactgtgc gaaacatatg     300
gggtaccagg tgcgcgaaac tatggacgtc tggggcaaag ggaccacggt caccgtctcg     360
agtgctagca ccaagggccc cagcgtgttc cccctggccc ccagcagcaa gagcaccagc     420
ggcggcacag ccgccctggg ctgcctggtg aaggactact tccccgagcc cgtgaccgtg     480
agctggaaca gcggcgcctt gaccagcggc gtgcacacct tccccgccgt gctgcagagc     540
agcggcctgt acagcctgag cagcgtggtg accgtgccca gcagcagcct gggcacccag     600
acctacatct gcaacgtgaa ccacaagccc agcaacacca aggtggacaa acgcgtggag     660
cccaagagct gcgacaagac ccacacctgc ccccccctgcc ctgcccccga gctgctgggc     720
ggaccctccg tgttcctgtt ccccccccaag cccaaggaca ccctcatgat cagccggacc     780
cccgaggtga cctgcgtggt ggtggacgtg agccacgagg accccgaggt gaagttcaac     840
tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcacaac gccaagacca agccccggga ggagcagtac     900
aacagcacct accgggtggt gagcgtgctc accgtgctgc accaggactg gctgaacggc     960
aaggagtaca agtgcaaggt gagcaacaag gccctgcctg ccccatcga gaagaccatc    1020
agcaaggcca agggccagcc ccgggagccc caggtgtaca ccctgccccc cagccgggag    1080
gagatgacca agaaccaggt gtccctcacc tgtctggtga agggcttcta ccccagcgac    1140
atcgccgtgg agtgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac caccccccct    1200
gtgctggaca gcgacggcag cttcttcctg tacagcaagc tcaccgtgga caagagccgg    1260
tggcagcagg gcaacgtgtt cagctgcagc gtgatgcacg aggccctgca caaccactac    1320
acccagaaga gcctgagcct gagccccggc aag                                 1353
```

SEQ ID NO:75

```
E V Q L V E S G A E V K K P G S S V K V S C K A S G G P F R S Y A I S W V R
Q A P G Q G P E W M G G I I P I F G T T K Y A P K F Q G R V T I T A D D F A
G T V Y M E L S S L R S E D T A M Y Y C A K H M G Y Q V R E T M D V W G K G
T T V T V S S A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D
Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V
T V P S S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V D K R V E P K S C D K T H
T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V
V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y
R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K
A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D
I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K
S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
```

SEQ ID NO:76

```
gaggtgcagc tggtggagtc tggggctgag gtgaagaagc cagggtcctc ggtgaaggtc      60
tcctgtaagg cctctggagg caccttctcc agctatggta tcagctgggt gcgacaggcc     120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggagac atcatcggta tgtttggttc aacaaactac     180
gcacagaact tccagggcag actcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac     240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaagtagt     300
ggttattacc ctgcatacct cccccactgg ggccagggca ccttggtcac cgtctcgagt     360
gctagcacca agggccccag cgtgttcccc ctggccccca gcagcaagag caccagcggc     420
ggcacagccg ccctgggctg cctggtgaag gactacttcc ccgagcccgt gaccgtgagc     480
tggaacagcg gcgccttgac cagcggcgtg cacaccttcc ccgccgtgct gcagagcagc     540
ggcctgtaca gcctgagcag cgtggtgacc gtgcccagca gcagcctggg cacccagacc     600
tacatctgca acgtgaacca caagcccagc aacaccaagg tggacaaacg cgtggagccc     660
aagagctgcg acaagaccca cacctgcccc ccctgccctg cccccgagct gctgggcgga     720
ccctccgtgt tcctgttccc ccccaagccc aaggacaccc tcatgatcag ccggacccccc     780
gaggtgacct gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaggacc ccgaggtgaa gttcaactgg     840
tacgtggacg gcgtggaggt gcacaacgcc aagaccaagc cccgggagga gcagtacaac     900
agcacctacc gggtggtgag cgtgctcacc gtgctgcacc aggactggct gaacggcaag     960
gagtacaagt gcaaggtgag caacaaggcc ctgcctgccc ccatcgagaa gaccatcagc    1020
aaggccaagg gccagccccg ggagccccag gtgtacaccc tgccccccag ccgggaggag    1080
atgaccaaga accaggtgtc cctcacctgt ctggtgaagg gcttctaccc cagcgacatc    1140
gccgtggagt gggagagcaa cggccagccc gagaacaact acaagaccac ccccccctgtg    1200
ctggacagcg acggcagctt cttcctgtac agcaagctca ccgtggacaa gagccggtgg    1260
cagcagggca acgtgttcag ctgcagcgtg atgcacgagg ccctgcacaa ccactacacc    1320
```

```
cagaagagcc tgagcctgag ccccggcaag                                        1350
```

SEQ ID NO:77

```
E V Q L V E S G A E V K K P G S S V K V S C K A S G G T F S S Y G I S W V R
Q A P G Q G L E W M G D I I G M F G S T N Y A Q N F Q G R L T I T A D E S T
S T A Y M E L S S L R S E D T A V Y Y C A R S S G Y Y P A Y L P H W G Q G T
L V T V S S A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y
F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T
V P S S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V D K R V E P K S C D K T H T
C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V
V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R
V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A
K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I
A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S
R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
```

SEQ ID NO:78

```
gaggtgcagc tggtggagtc tggggctgag gtgaagaagc cggggtcctc ggtgaaggtc      60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc ttctattcta tgagctgggt gcgacaggcc     120
cctggacaag gacttgagtg gatgggaggg atcatcccta tgtttggtac aacaaactac     180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggtcg aatccacgag cacagcctac     240
atggaggtga gcagcctgag atctgaggac acggccgttt attactgtgc gagaggtgat     300
aagggtatct actactacta catggacgtc tggggcaaag ggaccacggt caccgtctcg     360
agtgctagca ccaagggccc cagcgtgttc cccctggccc ccagcagcaa gagcaccagc     420
ggcggcacag ccgccctggg ctgcctggtg aaggactact tccccgagcc cgtgaccgtg     480
agctggaaca gcggcgcctt gaccagcggc gtgcacacct tccccgccgt gctgcagagc     540
agcggcctgt acagcctgag cagcgtggtg accgtgccca gcagcagcct gggcacccag     600
acctacatct gcaacgtgaa ccacaagccc agcaacacca aggtggacaa acgcgtggag     660
cccaagagct gcgacaagac ccacacctgc ccccccctgcc ctgcccccga gctgctgggc     720
ggaccctccg tgttcctgtt ccccccccaag cccaaggaca ccctcatgat cagccggacc     780
cccgaggtga cctgcgtggt ggtggacgtg agccacgagg accccgaggt gaagttcaac     840
tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcacaac gccaagacca agccccggga ggagcagtac     900
aacagcacct accgggtggt gagcgtgctc accgtgctgc accaggactg gctgaacggc     960
aaggagtaca agtgcaaggt gagcaacaag gccctgcctg cccccatcga gaagaccatc    1020
agcaaggcca agggccagcc ccgggagccc caggtgtaca ccctgccccc cagccgggag    1080
gagatgacca agaaccaggt gtccctcacc tgtctggtga agggcttcta ccccagcgac    1140
atcgccgtgg agtgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac caccccccct    1200
gtgctggaca gcgacggcag cttcttcctg tacagcaagc tcaccgtgga caagagccgg    1260
tggcagcagg gcaacgtgtt cagctgcagc gtgatgcacg aggccctgca caaccactac    1320
acccagaaga gcctgagcct gagccccggc aag                                 1353
```

SEQ ID NO:79

```
E V Q L V E S G A E V K K P G S S V K V S C K A S G G T F S F Y S M S W V R
Q A P G Q G L E W M G G I I P M F G T T N Y A Q K F Q G R V T I T A V E S T
S T A Y M E V S S L R S E D T A V Y Y C A R G D K G I Y Y Y Y M D V W G K G
T T V T V S S A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D
Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V
T V P S S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V D K R V E P K S C D K T H
T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V
V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y
R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K
A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D
I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K
S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
```

SEQ ID NO:80

```
gaggtgcagc tggtggagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc      60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc     120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcggta tgttcggtac agcaaactac     180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatttacgag cacagcctac     240
```

```
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaat     300
tattactatg agagtagtct cgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcgagt     360
gctagcacca agggccccag cgtgttcccc ctggccccca gcagcaagag caccagcggc     420
ggcacagccg ccctgggctg cctggtgaag gactacttcc ccgagcccgt gaccgtgagc     480
tggaacagcg gcgccttgac cagcggcgtg cacaccttcc ccgccgtgct gcagagcagc     540
ggcctgtaca gcctgagcag cgtggtgacc gtgcccagca gcagcctggg cacccagacc     600
tacatctgca acgtgaacca caagcccagc aacaccaagg tggacaaacg cgtggagccc     660
aagagctgcg acaagaccca cacctgcccc ccctgccctg cccccgagct gctgggcgga     720
ccctccgtgt tcctgttccc ccccaagccc aaggacaccc tcatgatcag ccggaccccc     780
gaggtgacct gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaggacc ccgaggtgaa gttcaactgg     840
tacgtggacg gcgtggaggt gcacaacgcc aagaccaagc cccgggagga gcagtacaac     900
agcacctacc gggtggtgag cgtgctcacc gtgctgcacc aggactggct gaacggcaag     960
gagtacaagt gcaaggtgag caacaaggcc ctgcctgccc ccatcgagaa gaccatcagc    1020
aaggccaagg gccagccccg ggagccccag gtgtacaccc tgcccccag ccgggaggag     1080
atgaccaaga accaggtgtc cctcacctgt ctggtgaagg gcttctaccc cagcgacatc    1140
gccgtggagt gggagagcaa cggccagccc gagaacaact acaagaccac ccccctgtg     1200
ctggacagcg acggcagctt cttcctgtac agcaagctca ccgtggacaa gagccggtgg    1260
cagcagggca acgtgttcag ctgcagcgtg atgcacgagg ccctgcacaa ccactacacc    1320
cagaagagcc tgagcctgag ccccggcaag                                     1350
```

SEQ ID NO:81

```
E V Q L V E S G A E V K K P G S S V K V S C K A S G G T F S S Y A I S W V R
Q A P G Q G L E W M G G I I G M F G T A N Y A Q K F Q G R V T I T A D E F T
S T A Y M E L S S L R S E D T A V Y Y C A R G N Y Y Y E S S L D Y W G Q G T
L V T V S S A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y
F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T
V P S S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V D K R V E P K S C D K T H T
C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V
V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R
V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A
K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I
A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S
R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
```

SEQ ID NO:82

```
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgagagtc      60
tcctgcaagg cttctggaag catcttcaga aactatgcta tgagctgggt gcgacaggcc     120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcgcta tttttgggac accaaagtac     180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatcgacgag cactgtctac     240
atggaactga gcggactgag atctgaggac acggccatgt attactgtgc gaggattccc     300
cactataatt ttggttcggg gagttatttc gactactggg gccagggaac cctggtcacc     360
gtctcgagtg ctagcaccaa gggccccagc gtgttccccc tggcccccag cagcaagagc     420
accagcggcg gcacagccgc cctgggctgc ctggtgaagg actacttccc cgagcccgtg     480
accgtgagct ggaacagcgg cgccttgacc agcggcgtgc acaccttccc cgccgtgctg     540
cagagcagcg gcctgtacag cctgagcagc gtggtgaccg tgcccagcag cagcctgggc     600
acccagacct acatctgcaa cgtgaaccac aagcccagca acaccaaggt ggacaaacgc     660
gtggagccca agagctgcga caagacccac acctgccccc cctgccctgc ccccgagctg     720
ctgggcggac cctccgtgtt cctgttcccc cccaagccca aggacaccct catgatcagc     780
cggacccccg aggtgacctg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaggaccc cgaggtgaag     840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cacaacgcca agaccaagcc ccgggaggag     900
cagtacaaca gcacctaccg ggtggtgagc gtgctcaccg tgctgcacca ggactggctg     960
aacggcaagg agtacaagtg caaggtgagc aacaaggccc tgcctgcccc catcgagaag    1020
accatcagca aggccaaggg ccagccccgg gagccccagg tgtacaccct gcccccagc     1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtgtcc ctcacctgtc tggtgaaggg cttctacccc    1140
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaac ggccagcccg agaacaacta caagaccacc    1200
ccccctgtgc tggacagcga cggcagcttc ttcctgtaca gcaagctcac cgtggacaag    1260
agccggtggc agcagggcaa cgtgttcagc tgcagcgtga tgcacgaggc cctgcacaac    1320
cactacaccc agaagagcct gagcctgagc cccggcaag                           1359
```

SEQ ID NO:83

Q V Q L V Q S G A E V K K P G S S V R V S C K A S G S I F R N Y A M S W V R
Q A P G Q G L E W M G G I I A I F G T P K Y A Q K F Q G R V T I T A D E S T
S T V Y M E L S G L R S E D T A M Y Y C A R I P H Y N F G S G S Y F D Y W G
Q G T L V T V S S A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V
K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S
V V T V P S S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V D K R V E P K S C D K
T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T
C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S
T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I
S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P
S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V
D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K

SEQ ID NO:84

tcctatgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60
tcttgttctg gaagcacgtt caacatcgga agtaatgctg tagactggta ccggcagctc 120
ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat agtaataatc agcggccctc aggggtccct 180
gaccgattct ctggctccag gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccag 240
tctgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg acatcctgaa tgttccggta 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta ggtgcggccg caggccagcc caaggccgct 360
cccagcgtga ccctgttccc cccctcctcc gaggagctgc aggccaacaa ggccaccctg 420
gtgtgcctca tcagcgactt ctaccctggc gccgtgaccg tggcctggaa ggccgacagc 480
agccccgtga aggccggcgt ggagaccacc acccccagca agcagagcaa caacaagtac 540
gccgccagca gctacctgag cctcacccccc gagcagtgga agagccaccg gagctacagc 600
tgccaggtga cccacgaggg cagcaccgtg gagaagaccg tggcccccac cgagtgcagc 660

SEQ ID NO:85

S Y V L T Q P P S A S G T P G Q R V T I S C S G S T F N I G S N A V D W Y R
Q L P G T A P K L L I Y S N N Q R P S G V P D R F S G S R S G T S A S L A I
S G L Q S E D E A D Y Y C A A W D D I L N V P V F G G G T K L T V L G A A A
G Q P K A A P S V T L F P P S S E E L Q A N K A T L V C L I S D F Y P G A V
T V A W K A D S S P V K A G V E T T T P S K Q S N N K Y A A S S Y L S L T P
E Q W K S H R S Y S C Q V T H E G S T V E K T V A P T E C S

SEQ ID NO:86

cagtctgccc tgactcagcc tgccgccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc 60
tcctgcactg gaaccagcag tgacgttggt ggttataact atgtctcctg gtaccaacag 120
cacccaggca aagcccccaa actcatgatt tatgaggtca gtaatcggcc ctcaggggtt 180
tctaatcgct tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc 240
caggctgagg acgaggctga ttattactgc agctcatata caagcagcag cacttatgtc 300
ttcggaactg ggaccaaggt caccgtccta ggtgcggccg caggccagcc caaggccgct 360
cccagcgtga ccctgttccc cccctcctcc gaggagctgc aggccaacaa ggccaccctg 420
gtgtgcctca tcagcgactt ctaccctggc gccgtgaccg tggcctggaa ggccgacagc 480
agccccgtga aggccggcgt ggagaccacc acccccagca agcagagcaa caacaagtac 540
gccgccagca gctacctgag cctcacccccc gagcagtgga agagccaccg gagctacagc 600
tgccaggtga cccacgaggg cagcaccgtg gagaagaccg tggcccccac cgagtgcagc 660

SEQ ID NO:87

Q S A L T Q P A A V S G S P G Q S I T I S C T G T S S D V G G Y N Y V S W Y
Q Q H P G K A P K L M I Y E V S N R P S G V S N R F S G S K S G N T A S L T
I S G L Q A E D E A D Y Y C S S Y T S S S T Y V F G T G T K V T V L G A A A
G Q P K A A P S V T L F P P S S E E L Q A N K A T L V C L I S D F Y P G A V
T V A W K A D S S P V K A G V E T T T P S K Q S N N K Y A A S S Y L S L T P
E Q W K S H R S Y S C Q V T H E G S T V E K T V A P T E C S

SEQ ID NO:88

tcctatgtgc tgactcagcc accctcagtc tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60
tcttgctctg gaagccgctc caacgtcgga gataattctg tatattggta tcaacacgtc 120
ccagaaatgg cccccaaact cctcgtctat aagaatactc aacggccctc aggagtccct 180

gcccggtttt ccggctccaa gtctggcact tcagcctccc tggccatcat tggcctccag 240
tccggcgatg aggctgatta ttattgtgtg gcatgggatg acagcgtaga tggctatgtc 300
ttcggatctg ggaccaaggt caccgtccta ggtgcggccg caggccagcc caaggccgct 360
cccagcgtga ccctgttccc cccctcctcc gaggagctgc aggccaacaa ggccaccctg 420
gtgtgcctca tcagcgactt ctaccctggc gccgtgaccg tggcctggaa ggccgacagc 480
agccccgtga aggccggcgt ggagaccacc acccccagca agcagagcaa caacaagtac 540
gccgccagca gctacctgag cctcaccccc gagcagtgga agagccaccg gagctacagc 600
tgccaggtga cccacgaggg cagcaccgtg gagaagaccg tggcccccac cgagtgcagc 660

SEQ ID NO:89
S Y V L T Q P P S V S G T P G Q R V T I S C S G S R S N V G D N S V Y W Y Q
H V P E M A P K L L V Y K N T Q R P S G V P A R F S G S K S G T S A S L A I
I G L Q S G D E A D Y Y C V A W D D S V D G Y V F G S G T K V T V L G A A A
G Q P K A A P S V T L F P P S S E E L Q A N K A T L V C L I S D F Y P G A V
T V A W K A D S S P V K A G V E T T T P S K Q S N N K Y A A S S Y L S L T P
E Q W K S H R S Y S C Q V T H E G S T V E K T V A P T E C S

SEQ ID NO:90
cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aatgattatg tatcctggta ccagcagctc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccaacta ttactgcgca acatgggatc gccgcccgac tgcttatgtt 300
gtcttcggcg gagggaccaa gctgaccgtc ctaggtgcgg ccgcaggcca gcccaaggcc 360
gctcccagcg tgaccctgtt ccccccctcc tccgaggagc tgcaggccaa caaggccacc 420
ctggtgtgcc tcatcagcga cttctaccct ggcgccgtga ccgtggcctg gaaggccgac 480
agcagccccg tgaaggccgg cgtggagacc accacccccа gcaagcagag caacaacaag 540
tacgccgcca gcagctacct gagcctcacc cccgagcagt ggaagagcca ccggagctac 600
agctgccagg tgacccacga gggcagcacc gtggagaaga ccgtggcccc caccgagtgc 660
agc 663

SEQ ID NO:91
Q S V L T Q P P S V S A A P G Q K V T I S C S G S S S N I G N D Y V S W Y Q
Q L P G T A P K L L I Y D N N K R P S G I P D R F S G S K S G T S A T L G I
T G L Q T G D E A N Y Y C A T W D R R P T A Y V V F G G G T K L T V L G A A
A G Q P K A A P S V T L F P P S S E E L Q A N K A T L V C L I S D F Y P G A
V T V A W K A D S S P V K A G V E T T T P S K Q S N N K Y A A S S Y L S L T
P E Q W K S H R S Y S C Q V T H E G S T V E K T V A P T E C S

SEQ ID NO:92
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcgagtca gggcattagc agttatttag cctggtatca gcagaagcca 120
gggaaagttc ctaacactcct gatctatgat gcatccactt tgcgatcagg ggtcccatct 180
cgcttcagtg gcagtggatc tgcgacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagatgttg caacttatta ctgtcaaagg tataacagtg ccccccccgat caccttcggc 300
caagggacac gactggagat taaacgtgcg gccgcaccca gcgtgttcat cttcccccc 360
tccgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420
ccccgggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480
gagagcgtga ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctcacc 540
ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 600
ctgagcagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gt 642

SEQ ID NO:93
D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q G I S S Y L A W Y Q Q
K P G K V P T L L I Y D A S T L R S G V P S R F S G S G S A T D F T L T I S
S L Q P E D V A T Y Y C Q R Y N S A P P I T F G Q G T R L E I K R A A A P S
V F I F P P S D E Q L K S G T A S V V C L L N N F Y P R E A K V Q W K V D N
A L Q S G N S Q E S V T E Q D S K D S T Y S L S S T L T L S K A D Y E K H K
V Y A C E V T H Q G L S S P V T K S F N R G E C

SEQ ID NO:94

```
cagtctgtgc tgactcagcc accctcagag tccgtgtccc caggacagac agccagcgtc      60
acctgctctg gacataaatt gggggataaa tatgtttcgt ggtatcagca gaagccaggc     120
cagtcccctg tattactcat ctatcaagat aacaggcggc cctcagggat ccctgagcga     180
ttcataggct ccaactctgg gaacacagcc actctgacca tcagcgggac ccaggctctg     240
gatgaggctg actattactg tcaggcgtgg gacagcagca ctgcggtttt cggcggaggg     300
accaagctga ccgtcctagg tgcggccgca ggccagccca aggccgctcc cagcgtgacc     360
ctgttccccc cctcctccga ggagctgcag gccaacaagg ccaccctggt gtgcctcatc     420
agcgacttct accctggcgc cgtgaccgtg gcctggaagg ccgacagcag ccccgtgaag     480
gccggcgtgg agaccaccac ccccagcaag cagagcaaca acaagtacgc cgccagcagc     540
tacctgagcc tcacccccga gcagtggaag agccaccgga gctacagctg ccaggtgacc     600
cacgagggca gcaccgtgga gaagaccgtg gcccccaccg agtgcagc                  648
```

SEQ ID NO:95

```
Q S V L T Q P P S E S V S P G Q T A S V T C S G H K L G D K Y V S W Y Q Q K
P G Q S P V L L I Y Q D N R R P S G I P E R F I G S N S G N T A T L T I S G
T Q A L D E A D Y Y C Q A W D S S T A V F G G G T K L T V L G A A A G Q P K
A A P S V T L F P P S S E E L Q A N K A T L V C L I S D F Y P G A V T V A W
K A D S S P V K A G V E T T T P S K Q S N N K Y A A S S Y L S L T P E Q W K
S H R S Y S C Q V T H E G S T V E K T V A P T E C S
```

SEQ ID NO:96

```
gaaattgtgc tgactcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc      60
ctctcctgca gggccagtca gcgtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct     120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccgctgg catcccagac     180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag actggagcct     240
gaagattctg cagtgtatta ctgtcagcag tatggtagga caccgctcac tttcggcgga     300
gggaccaagg tggagatcaa acgtgcggcc gcacccagcg tgttcatctt ccccccctcc     360
gacgagcagc tgaaagagcgg caccgccagc gtggtgtgcc tgctgaacaa cttctacccc     420
cgggaggcca aggtgcagtg gaaggtggac aacgccctgc agagcggcaa cagccaggag     480
agcgtgaccg agcaggacag caaggactcc acctacagcc tgagcagcac cctcaccctg     540
agcaaggccg actacgagaa gcacaaggtg tacgcctgcg aggtgaccca ccagggcctg     600
agcagccccg tgaccaagag cttcaaccgg ggcgagtgt                            639
```

SEQ ID NO:97

```
E I V L T Q S P G T L S L S P G E R A T L S C R A S Q R V S S Y L A W Y Q Q
K P G Q A P R L L I Y G A S T R A A G I P D R F S G S G S G T D F T L T I S
R L E P E D S A V Y Y C Q Q Y G R T P L T F G G G T K V E I K R A A A P S V
F I F P P S D E Q L K S G T A S V V C L L N N F Y P R E A K V Q W K V D N A
L Q S G N S Q E S V T E Q D S K D S T Y S L S S T L T L S K A D Y E K H K V
Y A C E V T H Q G L S S P V T K S F N R G E C
```

SEQ ID NO:98

```
tcctatgtgc tgactcagcc accctcggtg tcagtggccc caggacagac ggccaggatt      60
acctgtgggg gaaacaacat tggaagtaaa agtgtgcact ggtaccagca gaagccaggc     120
caggcccctg tgctggtcgt ctatgatgat agcgaccggc cctcagggat ccctgagcga     180
ttctctggct ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaagccggg     240
gatgaggccg actattactg tcaggtgtgg gatagtagta gtgatcatgc tgtgttcgga     300
ggaggcaccc agctgaccgt cctcggtgcg gccgcaggcc agcccaaggc cgctcccagc     360
gtgaccctgt tccccccctc ctccgaggag ctgcaggcca acaaggccac cctggtgtgc     420
ctcatcagcg acttctaccc tggcgccgtg accgtggcct ggaaggccga cagcagcccc     480
gtgaaggccg gcgtggagac caccaccccc agcaagcaga gcaacaacaa gtacgccgcc     540
agcagctacc tgagcctcac ccccgagcag tggaagagcc accggagcta cagctgccag     600
gtgacccacg agggcagcac cgtggagaag accgtggccc ccaccgagtg cagc           654
```

SEQ ID NO:99

```
S Y V L T Q P P S V S V A P G Q T A R I T C G G N N I G S K S V H W Y Q Q K
P G Q A P V L V V Y D D S D R P S G I P E R F S G S N S G N T A T L T I S R
V E A G D E A D Y Y C Q V W D S S S D H A V F G G G T Q L T V L G A A A G Q
```

P K A A P S V T L F P P S S E E L Q A N K A T L V C L I S D F Y P G A V T V
A W K A D S S P V K A G V E T T T P S K Q S N N K Y A A S S Y L S L T P E Q
W K S H R S Y S C Q V T H E G S T V E K T V A P T E C S

SEQ ID NO:100

tcctatgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60
tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga agtaattatg tatactggta ccagcagctc 120
ccaggcacgg cccccaaact cctcatctat agggatggtc agcggccctc aggggtccct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tggactccgg 240
tccgatgatg aggctgatta ttactgtgca acatgggatg acaacctgag tggtccagta 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta ggtgcggccg caggccagcc caaggccgct 360
cccagcgtga ccctgttccc cccctcctcc gaggagctgc aggccaacaa ggccaccctg 420
gtgtgcctca tcagcgactt ctaccctggc gccgtgaccg tggcctggaa ggccgacagc 480
agccccgtga aggccggcgt ggagaccacc acccccagca agcagagcaa caacaagtac 540
gccgccagca gctacctgag cctcaccccc gagcagtgga agagccaccg gagctacagc 600
tgccaggtga cccacgaggg cagcaccgtg gagaagaccg tggcccccac cgagtgcagc 660

SEQ ID NO:101

S Y V L T Q P P S A S G T P G Q R V T I S C S G S S S N I G S N Y V Y W Y Q
Q L P G T A P K L L I Y R D G Q R P S G V P D R F S G S K S G T S A S L A I
S G L R S D D E A D Y Y C A T W D D N L S G P V F G G G T K L T V L G A A A
G Q P K A A P S V T L F P P S S E E L Q A N K A T L V C L I S D F Y P G A V
T V A W K A D S S P V K A G V E T T T P S K Q S N N K Y A A S S Y L S L T P
E Q W K S H R S Y S C Q V T H E G S T V E K T V A P T E C S

SEQ ID NO:102

gaaattgtgt tgacccagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcacccag aactttcggc 300
ggagggacca aggtggagat caaacgtgcg gccgcaccca gcgtgttcat cttcccccc 360
tccgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420
ccccgggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480
gagagcgtga ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctcacc 540
ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 600
ctgagcagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gt 642

SEQ ID NO:103

E I V L T Q S P G T L S L S P G E R A T L S C R A S Q S V S S S Y L A W Y Q
Q K P G Q A P R L L I Y G A S S R A T G I P D R F S G S G S G T D F T L T I
S R L E P E D F A V Y Y C Q Q Y G S S P R T F G G G T K V E I K R A A A P S
V F I F P P S D E Q L K S G T A S V V C L L N N F Y P R E A K V Q W K V D N
A L Q S G N S Q E S V T E Q D S K D S T Y S L S S T L T L S K A D Y E K H K
V Y A C E V T H Q G L S S P V T K S F N R G E C

SEQ ID NO:104

cagtctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc 60
tcctgcactg gaaccagcag tgacgttggt ggttataact atgtctcctg gtaccaacag 120
cacccaggca aagcccccaa actcatgatt tatgaggtca gtaatcggcc ctcaggggtt 180
tctaatcgct tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc 240
caggctgagg acgaggctga ttattactgc agctcatata caagcagcag cactcttgtc 300
ttcggaactg ggaccaaggt caccgtccta ggtgcggccg caggccagcc caaggccgct 360
cccagcgtga ccctgttccc cccctcctcc gaggagctgc aggccaacaa ggccaccctg 420
gtgtgcctca tcagcgactt ctaccctggc gccgtgaccg tggcctggaa ggccgacagc 480
agccccgtga aggccggcgt ggagaccacc acccccagca agcagagcaa caacaagtac 540
gccgccagca gctacctgag cctcaccccc gagcagtgga agagccaccg gagctacagc 600
tgccaggtga cccacgaggg cagcaccgtg gagaagaccg tggcccccac cgagtgcagc 660

SEQ ID NO:105

Q S A L T Q P A S V S G S P G Q S I T I S C T G T S S D V G G Y N Y V S W Y
Q Q H P G K A P K L M I Y E V S N R P S G V S N R F S G S K S G N T A S L T
I S G L Q A E D E A D Y Y C S S Y T S S S T L V F G T G T K V T V L G A A A
G Q P K A A P S V T L F P P S S E E L Q A N K A T L V C L I S D F Y P G A V
T V A W K A D S S P V K A G V E T T T P S K Q S N N K Y A A S S Y L S L T P
E Q W K S H R S Y S C Q V T H E G S T V E K T V A P T E C S

SEQ ID NO:106

cagtctgtcg tgacgcagcc gccctcggtg tcagtggccc caggacagac ggccaggatt 60
acctgtgggg gaaacaacat tggaagtaaa agtgtgcact ggtaccagca gaagccaggc 120
caggcccctg tgctggtcgt ctatgatgat agcgaccggc cctcagggat ccctgagcga 180
ttctctggct ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaagccggg 240
gatgaggccg actattactg tcaggtgtgg gatagtagta gtgatcatta tgtcttcgga 300
actgggacca aggtcaccgt cctaggtgcg gccgcaggcc agcccaaggc cgctcccagc 360
gtgaccctgt tccccccctc ctccgaggag ctgcaggcca acaaggccac cctggtgtgc 420
ctcatcagcg acttctaccc tggcgccgtg accgtggcct ggaaggccga cagcagcccc 480
gtgaaggccg gcgtggagac caccaccccc agcaagcaga gcaacaacaa gtacgccgcc 540
agcagctacc tgagcctcac ccccgagcag tggaagagcc accggagcta cagctgccag 600
gtgacccacg agggcagcac cgtggagaag accgtggccc ccaccgagtg cagc 654

SEQ ID NO:107

Q S V V T Q P P S V S V A P G Q T A R I T C G G N N I G S K S V H W Y Q Q K
P G Q A P V L V V Y D D S D R P S G I P E R F S G S N S G N T A T L T I S R
V E A G D E A D Y Y C Q V W D S S S D H Y V F G T G T K V T V L G A A A G Q
P K A A P S V T L F P P S S E E L Q A N K A T L V C L I S D F Y P G A V T V
A W K A D S S P V K A G V E T T T P S K Q S N N K Y A A S S Y L S L T P E Q
W K S H R S Y S C Q V T H E G S T V E K T V A P T E C S

SEQ ID NO:108

actgtgttga cacagccgcc ctcagtgtct ggggccccag ggcagagggt caccatctcc 60
tgcactggga gcagctccaa catcggggca ggttatgatg tacactggta ccagcagctt 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatctat ggtaacagca atcggccctc aggggtccct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttatgtc 300
ttcggaactg ggaccaaggt caccgtccta ggtgcggccg caggccagcc caaggccgct 360
cccagcgtga ccctgttccc cccctcctcc gaggagctgc aggccaacaa ggccaccctg 420
gtgtgcctca tcagcgactt ctaccctggc gccgtgaccg tggcctggaa ggccgacagc 480
agccccgtga aggccggcgt ggagaccacc acccccagca agcagagcaa caacaagtac 540
gccgccagca gctacctgag cctcacccccc gagcagtgga agagccaccg gagctacagc 600
tgccaggtga cccacgaggg cagcaccgtg gagaagaccg tggccccac cgagtgcagc 660

SEQ ID NO:109

T V L T Q P P S V S G A P G Q R V T I S C T G S S S N I G A G Y D V H W Y Q
Q L P G T A P K L L I Y G N S N R P S G V P D R F S G S K S G T S A T L G I
T G L Q T G D E A D Y Y C G T W D S S L S A Y V F G T G T K V T V L G A A A
G Q P K A A P S V T L F P P S S E E L Q A N K A T L V C L I S D F Y P G A V
T V A W K A D S S P V K A G V E T T T P S K Q S N N K Y A A S S Y L S L T P
E Q W K S H R S Y S C Q V T H E G S T V E K T V A P T E C S

SEQ ID NO:110

M E K I V L L F A I V S L V K S D Q I C I G Y H A N N S T E Q V D T I M E K
N V T V T H A Q D I L E K K H N G K L C D L D G V K P L I L R D C S V A G W
L L G N P M C D E F I N V P E W S Y I V E K A N P V N D L C Y P G D F N D Y
E E L K H L L S R I N H F E K I Q I I P K S S W S S H E A S L G V S S A C P
Y Q G K S S F F R N V V W L I K K N S T Y P T I K R S Y N N T N Q E D L L V
L W G I H H P N D A A E Q T K L Y Q N P T T Y I S V G T S T L N Q R L V P R
I A T R S K V N G Q S G R M E F F W T I L K P N D A I N F E S N G N F I A P
E Y A Y K I V K K G D S T I M K S E L E Y G N C N T K C Q T P M G A I N S S
M P F H N I H P L T I G E C P K Y V K S N R L V L A T G L R N S P Q R E R R
R K K R G L F G A I A G F I E G G W Q G M V D G W Y G Y H H S N E Q G S G Y

A A D K E S T Q K A I D G V T N K V N S I I D K M N T Q F E A V G R E F N N
L E R R I E N L N K K M E D G F L D V W T Y N A E L L V L M E N E R T L D F
H D S N V K N L Y D K V R L Q L R D N A K E L G N G C F E F Y H K C D N E C
M E S V R N G T Y D Y P Q Y S E E A R L K R E E I S G V K L E S I G I Y Q I
L S I Y S T V A S S L A L A I M V A G L S L W M C S N G S L Q C R

SEQ ID NO:111
M E K I V L L F A I V S L V K S D Q I C I G Y H A N N S T E Q V D T I M E K
N V T V T H A Q D I L E K T H N G K L C D L D G V K P L I L R D C S V A G W
L L G N P M C D E F I N V P E W S Y I V E K A N P V N D L C Y P G D F N D Y
E E L K H L L S R I N H F E K I Q I I P K S S W S S H E A S L G V S S A C P
Y Q G K S S F F R N V V W L I K K N S T Y P T I K R S Y N N T N Q E D L L V
L W G I H H P N D A A E Q T K L Y Q N P T T Y I S V G T S T L N Q R L V P R
I A T R S K V N G Q S G R M E F F W T I L K P N D A I N F E S N G N F I A P
E Y A Y K I V K K G D S T I M K S E L E Y G N C N T K C Q T P M G A I N S S
M P F H N I H P L T I G E C P K Y V K S N R L V L A T G L R N S P Q R E R R
R K K R G L F G A I A G F I E G G W Q G M V D G W Y G Y H H S N E Q G S G Y
A A D K E S T Q K A I D G V T N K V N S I I D K M N T Q F E A V G R E F N N
L E R R I E N L N K K M E D G F L D V W T Y N A E L L V L M E N E R T L D F
H D S N V K N L Y D K V R L Q L R D N A K E L G N G C F E F Y H K C D N E C
M E S V R N G T Y D Y P Q Y S E E A R L K R E E I S G V K L E S I G I Y Q I
L S I Y S T V A S S L A L A I M V A G L S L W M C S N G S L Q C R

SEQ ID NO:112
M E K I V L L L A I V S L V K S D Q I C I G Y H A N N S T E Q V D T I M E K
N V T V T H A Q D I L E K T H N G K L C D L D G V K P L I L R D C S V A G W
L L G N P M C D E F I N V P E W S Y I V E K A N P A N D L C Y P G N F N D Y
E E L K H L L S R I N H F E K I Q I I P K S S W S D H E A S S G V S S A C P
Y Q G K S S F F R N V V W L I K K N S S Y P T I K R S Y N N T N Q E D L L V
L W G I H H P N D A A E Q T R L Y Q N P T T Y I S V G T S T L N Q R L V P K
I A T R S K V N G Q S G R M E F F W T I L K P N D A I N F E S N G N F I A P
E Y A Y K I V K K G D S A I M K S E L E Y G N C N T K C Q T P M G A I N S S
M P F H N I H P L T I G E C P K Y V K S N R L V L A T G L R N S P Q R E R R
R K K R G L F G A I A G F I E G G W Q G M V D G W Y G Y H H S N E Q G S G Y
A A D K E S T Q K A I D G V T N K V N S I I D K M N T Q F E A V G R E F N N
L E R R I E N L N K K M E D G F L D V W T Y N A E L L V L M E N E R T L D F
H D S N V K N L Y D K V R L Q L R D N A K E L G N G C F E F Y H K C D N E C
M E S V R N G T Y D Y P Q Y S E E A R L K R E E I S G V K L E S I G I Y Q I
L S I Y S T V A S S L A L A I M V A G L S L W M C S N G S L Q C R

SEQ ID NO:113
M E K I V L L F A I V S L V K S D Q I C I G Y H A N N S T E Q V D T I M E K
N V T V T H A Q D I L E K T H N G K L C D L D G V K P L I L R D C S V A G W
L L G N P M C D E F I N V P E W S Y I V E K A N P V N D L C Y P G D F N D Y
E E L K H L L S R I N H F E K I Q I I P K S S W S S H E A S L G V S S A C P
Y Q G K S S F F R N V V W L I K K N S T Y P T I K R S Y N N T N Q E D L L V
L W G I H H P N D A A E Q T K L Y Q N P T T Y I S V G T S T L N Q R L V P R
I A T R S K V N G Q S G R M E F F W T I L K P N D A I N F E S N G N F I A P
E Y A Y K I V K K G D S T I M K S E L E Y G N C N T K C Q T P M G A I N S S
M P F H N I H P L T I G E C P K Y V K S N R L V L A T G L R N S P Q R E R R
R K K R G L F G A I A G F I E G G W Q G M V D G W Y G Y H H S N E Q G S G Y
A A D K E S T Q K A I D G V T N K V N S I I D K M N T Q F E A V G R E F N N
L E R R I E N L N K K M E D G F L D V W T Y N A E L L V L M E N E R T L D F
H D S N V K N L Y D K V R L Q L R D N A K E L G N G C F E F Y H K C D N E C
M E S V R N G T Y D Y P Q Y S E E A R L K R E E I S G V K L E S I G I Y Q I
Q H S G G R S S L E G P R F E Q K L I S E E D L N M H T G H H H H H H

SEQ ID NO:114
M E K I V L L L A I V S L V K S D Q I C I G Y H A N N S T E Q V D T I M E K
N V T V T H A Q D I L E K T H N G K L C D L D G V K P L I L R D C S V A G W

L L G N P M C D E F I N V P E W S Y I V E K A N P A N D L C Y P G N F N D Y
E E L K H L L S R I N H F E K I Q I I P K S S W S D H E A S S G V S S A C P
Y Q G K S S F F R N V V W L I K K N S S Y P T I K R S Y N N T N Q E D L L V
L W G I H H P N D A A E Q T R L Y Q N P T T Y I S V G T S T L N Q R L V P K
I A T R S K V N G Q S G R M E F F W T I L K P N D A I N F E S N G N F I A P
E Y A Y K I V K K G D S A I M K S E L E Y G N C N T K C Q T P M G A I N S S
M P F H N I H P L T I G E C P K Y V K S N R L V L A T G L R N S P Q R E R R
R K K R G L F G A I A G F I E G G W Q G M V D G W Y G Y H H S N E Q G S G Y
A A D K E S T Q K A I D G V T N K V N S I I D K M N T Q F E A V G R E F N N
L E R R I E N L N K K M E D G F L D V W T Y N A E L L V L M E N E R T L D F
H D S N V K N L Y D K V R L Q L R D N A K E L G N G C F E F Y H K C D N E C
M E S V R N G T Y D Y P Q Y S E E A R L K R E E I S G V K L E S I G I Y Q I
Q H S G G R S S L E G P R F E Q K L I S E E D L N M H T G H H H H H H

SEQ ID NO:115

gaggtgcagc tggtggagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaagtc 60
tcttgcaagg cttctggagg ccccttccgc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcctgagtg gatgggaggg atcatcccta tttttggtac aacaaaatac 180
gcaccgaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg atttcgcggg cacagtttac 240
atggagctga gcagcctgcg atctgaggac acggccatgt actactgtgc gaaacatatg 300
gggtaccagg tgcgcgaaac tatggacgtc tggggcaaag ggaccacggt caccgtctcg 360
agcggtacgg gcggttcagg cggaaccggc agcggcactg gcgggtcgac gtcctatgtg 420
ctgactcagc caccctcagc gtctgggacc cccgggcaga gggtcaccat ctcttgttct 480
ggaagcacgt tcaacatcgg aagtaatgct gtagactggt accggcagct cccaggaacg 540
gcccccaaac tcctcatcta tagtaataat cagcggccct caggggtccc tgaccgattc 600
tctggctcca ggtctggcac ctcagcctcc ctggccatca gtgggctcca gtctgaggat 660
gaggctgatt attactgtgc agcatgggat gacatcctga atgttccggt attcggcgga 720
gggaccaagc tgaccgtcct aggt 744

SEQ ID NO:116

E V Q L V E S G A E V K K P G S S V K V S C K A S G G P F R S Y A I S W V R
Q A P G Q G P E W M G G I I P I F G T T K Y A P K F Q G R V T I T A D D F A
G T V Y M E L S S L R S E D T A M Y Y C A K H M G Y Q V R E T M D V W G K G
T T V T V S S G T G G S G G T G S G T G G S T S Y V L T Q P P S A S G T P G
Q R V T I S C S G S T F N I G S N A V D W Y R Q L P G T A P K L L I Y S N N
Q R P S G V P D R F S G S R S G T S A S L A I S G L Q S E D E A D Y Y C A A
W D D I L N V P V F G G G T K L T V L G

SEQ ID NO:117

caggtccagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaagtc 60
tcttgcaagg cttctggagg ccccttccgc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcctgagtg gatgggaggg atcatcccta tttttggtac aacaaaatac 180
gcaccgaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg atttcgcggg cacagtttac 240
atggagctga gcagcctgcg atctgaggac acggccatgt actactgtgc gaaacatatg 300
gggtaccagg tgcgcgaaac tatggacgtc tggggcaaag ggaccacggt caccgtctcg 360
agcggtacgg gcggttcagg cggaaccggc agcggcactg gcgggtcgac gcagtctgcc 420
ctgactcagc ctgccgccgt gtctgggtct cctggacagt cgatcaccat ctcctgcact 480
ggaaccagca gtgacgttgg tggttataac tatgtctcct ggtaccaaca gcacccaggc 540
aaagccccca aactcatgat ttatgaggtc agtaatcggc cctcaggggt ttctaatcgc 600
ttctctggct ccaagtctgg caacacggcc tccctgacca tctctgggct ccaggctgag 660
gacgaggctg attattactg cagctcatat acaagcagca gcacttatgt cttcggaact 720
gggaccaagg tcaccgtcct aggt 744

SEQ ID NO:118

Q V Q L V Q S G A E V K K P G S S V K V S C K A S G G P F R S Y A I S W V R
Q A P G Q G P E W M G G I I P I F G T T K Y A P K F Q G R V T I T A D D F A
G T V Y M E L S S L R S E D T A M Y Y C A K H M G Y Q V R E T M D V W G K G
T T V T V S S G T G G S G G T G S G T G G S T Q S A L T Q P A A V S G S P G
Q S I T I S C T G T S S D V G G Y N Y V S W Y Q Q H P G K A P K L M I Y E V

S N R P S G V S N R F S G S K S G N T A S L T I S G L Q A E D E A D Y Y C S
S Y T S S S T Y V F G T G T K V T V L G

SEQ ID NO:119

gaggtgcagc tggtggagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaagtc 60
tcttgcaagg cttctggagg ccccttccgc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcctgagtg gatgggaggg atcatcccta tttttggtac aacaaaatac 180
gcaccgaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg atttcgcggg cacagtttac 240
atggagctga gcagcctgcg atctgaggac acggccatgt actactgtgc gaaacatatg 300
gggtaccagg tgcgcgaaac tatggacgtc tggggcaaag ggaccacggt caccgtctcg 360
agcggtacgg gcggttcagg cggaaccggc agcggcactg gcgggtcgac gtcctatgtg 420
ctgactcagc caccctcagt ctctgggacc cccgggcaga gggtcaccat ctcttgctct 480
ggaagccgct ccaacgtcgg agataattct gtatattggt atcaacacgt cccagaaatg 540
gcccccaaac tcctcgtcta taagaatact caacggccct caggagtccc tgcccggttt 600
tccggctcca agtctggcac ttcagcctcc ctggccatca ttggcctcca gtccggcgat 660
gaggctgatt attattgtgt ggcatgggat gacagcgtag atggctatgt cttcggatct 720
gggaccaagg tcaccgtcct aggt 744

SEQ ID NO:120

E V Q L V E S G A E V K K P G S S V K V S C K A S G G P F R S Y A I S W V R
Q A P G Q G P E W M G G I I P I F G T T K Y A P K F Q G R V T I T A D D F A
G T V Y M E L S S L R S E D T A M Y Y C A K H M G Y Q V R E T M D V W G K G
T T V T V S S G T G G S G G T G S G T G G S T S Y V L T Q P P S V S G T P G
Q R V T I S C S G S R S N V G D N S V Y W Y Q H V P E M A P K L L V Y K N T
Q R P S G V P A R F S G S K S G T S A S L A I I G L Q S G D E A D Y Y C V A
W D D S V D G Y V F G S G T K V T V L G

SEQ ID NO:121

gaggtgcagc tggtggagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaagtc 60
tcttgcaagg cttctggagg ccccttccgc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcctgagtg gatgggaggg atcatcccta tttttggtac aacaaaatac 180
gcaccgaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg atttcgcggg cacagtttac 240
atggagctga gcagcctgcg atctgaggac acggccatgt actactgtgc gaaacatatg 300
gggtaccagg tgcgcgaaac tatggacgtc tggggcaaag ggaccacggt caccgtctcg 360
agcggtacgg gcggttcagg cggaaccggc agcggcactg gcgggtcgac gcagtctgtg 420
ttgacgcagc cgccctcagt gtctgcggcc ccaggacaga aggtcaccat ctcctgctct 480
ggaagcagct ccaacattgg gaatgattat gtatcctggt accagcagct cccaggaaca 540
gcccccaaac tcctcattta tgacaataat aagcgaccct cagggattcc tgaccgattc 600
tctggctcca agtctggcac gtcagccacc ctgggcatca ccggactcca gactggggac 660
gaggccaact attactgcgc aacatgggat cgccgcccga ctgcttatgt tgtcttcggc 720
ggagggacca agctgaccgt cctaggt 747

SEQ ID NO:122

E V Q L V E S G A E V K K P G S S V K V S C K A S G G P F R S Y A I S W V R
Q A P G Q G P E W M G G I I P I F G T T K Y A P K F Q G R V T I T A D D F A
G T V Y M E L S S L R S E D T A M Y Y C A K H M G Y Q V R E T M D V W G K G
T T V T V S S G T G G S G G T G S G T G G S T Q S V L T Q P P S V S A A P G
Q K V T I S C S G S S S N I G N D Y V S W Y Q Q L P G T A P K L L I Y D N N
K R P S G I P D R F S G S K S G T S A T L G I T G L Q T G D E A N Y Y C A T
W D R R P T A Y V V F G G G T K L T V L G

SEQ ID NO:123

caggtacagc tgcagcagtc aggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg tttccggagt cattttcagc ggcagtgcga tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gccttgagtg gatgggaggg atcagccctc tctttggcac aacaaattac 180
gcacaaaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacc aatccacgaa cacaacctac 240
atggaggtga acagcctgag atatgaggac acggccgtgt atttctgtgc gcgaggtcca 300
aaatattaca gtgagtacat ggacgtctgg ggcaaaggga ccacggtcac cgtctcgagc 360
ggtacgggcg gttcaggcgg aaccggcagc ggcactggcg ggtcgacgga catccagatg 420
acccagtctc catcctccct gtctgcatct gtaggagaca gagtcaccat cacttgccgg 480

```
gcgagtcagg gcattagcag ttatttagcc tggtatcagc agaagccagg gaaagttcct     540
acactcctga tctatgatgc atccactttg cgatcagggg tcccatctcg cttcagtggc     600
agtggatctg cgacagattt cactctcacc atcagcagcc tgcagcctga agatgttgca     660
acttattact gtcaaaggta taacagtgcc cccccgatca ccttcggcca agggacacga     720
ctggagatta aacgt                                                      735
```

SEQ ID NO:124

```
Q V Q L Q Q S G A E V K K P G S S V K V S C K V S G V I F S G S A I S W V R
Q A P G Q G L E W M G G I S P L F G T T N Y A Q K F Q G R V T I T A D Q S T
N T T Y M E V N S L R Y E D T A V Y F C A R G P K Y Y S E Y M D V W G K G T
T V T V S S G T G G S G G T G S G T G G S T D I Q M T Q S P S S L S A S V G
D R V T I T C R A S Q G I S S Y L A W Y Q Q K P G K V P T L L I Y D A S T L
R S G V P S R F S G S G S A T D F T L T I S S L Q P E D V A T Y Y C Q R Y N
S A P P I T F G Q G T R L E I K R
```

SEQ ID NO:125

```
caggtccagc tggtacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc      60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagt agttatgcta tcagctgggt gcgacaggcc     120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggagga atcatgggta tgtttggcac aactaactac     180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aattcacgag cgcagcctac     240
atggagctga ggagcctgag atctgaggac acggccgtct actactgtgc gaggtctagt     300
ggttattacc ccgaatactt ccaggactgg ggccagggca ccctggtcac cgtctcgagc     360
ggtacgggcg gttcaggcgg aaccggcagc ggcactggcg ggtcgacgca gtctgtgctg     420
actcagccac cctcagagtc cgtgtcccca ggacagacag ccagcgtcac ctgctctgga     480
cataaattgg gggataaata tgtttcgtgg tatcagcaga agccaggcca gtcccctgta     540
ttactcatct atcaagataa caggcggccc tcagggatcc ctgagcgatt cataggctcc     600
aactctggga acacagccac tctgaccatc agcgggaccc aggctctgga tgaggctgac     660
tattactgtc aggcgtggga cagcagcact gcggttttcg gcggagggac caagctgacc     720
gtcctaggt                                                             729
```

SEQ ID NO:126

```
Q V Q L V Q S G A E V K K P G S S V K V S C K A S G G T F S S Y A I S W V R
Q A P G Q G L E W M G G I M G M F G T T N Y A Q K F Q G R V T I T A D E F T
S A A Y M E L R S L R S E D T A V Y Y C A R S S G Y Y P E Y F Q D W G Q G T
L V T V S S G T G G S G G T G S G T G G S T Q S V L T Q P P S E S V S P G Q
T A S V T C S G H K L G D K Y V S W Y Q Q K P G Q S P V L L I Y Q D N R R P
S G I P E R F I G S N S G N T A T L T I S G T Q A L D E A D Y Y C Q A W D S
S T A V F G G G T K L T V L G
```

SEQ ID NO:127

```
caggtccagc tggtgcagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc      60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatagca tgaactgggt ccgccaggct     120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtagtagtta catatactac     180
gtagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat     240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaggtggt     300
gggagctacg gggcctacga aggctttgac tactggggcc agggcaccct ggtcaccgtc     360
tcgagcggta cgggcggttc aggcggaacc ggcagcggca ctggcgggtc gacggaaatt     420
gtgctgactc agtctccagg caccctgtct ttgtctccag gggaaagagc caccctctcc     480
tgcagggcca gtcagcgtgt tagcagctac ttagcctggt accaacagaa acctggccag     540
gctcccaggc tcctcatcta tggtgcatcc accagggccg ctggcatccc agacaggttc     600
agtggcagtg ggtctgggac agacttcact ctcaccatca gcagactgga gcctgaagat     660
tctgcagtgt attactgtca gcagtatggt aggacaccgc tcactttcgg cggagggacc     720
aaggtggaga tcaaacgt                                                   738
```

SEQ ID NO:128

```
Q V Q L V Q S G G G L V K P G G S L R L S C A A S G F T F S S Y S M N W V R
Q A P G K G L E W V S S I S S S S S S Y I Y Y V D S V K G R F T I S R D N A K
N S L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R G G G S Y G A Y E G F D Y W G Q
```

G T L V T V S S G T G G S G G T G S G T G G S T E I V L T Q S P G T L S L S
P G E R A T L S C R A S Q R V S S Y L A W Y Q Q K P G Q A P R L L I Y G A S
T R A A G I P D R F S G S G S G T D F T L T I S R L E P E D S A V Y Y C Q Q
Y G R T P L T F G G G T K V E I K R

SEQ ID NO:129

gaggtgcagc tggtggagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaagtc 60
tcttgcaagg cttctggagg ccccttccgc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcctgagtg gatgggaggg atcatcccta tttttggtac aacaaaatac 180
gcaccgaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg atttcgcggg cacagtttac 240
atggagctga gcagcctgcg atctgaggac acggccatgt actactgtgc gaaacatatg 300
gggtaccagg tgcgcgaaac tatggacgtc tggggcaaag ggaccacggt caccgtctcg 360
agcggtacgg gcggttcagg cggaaccggc agcggcactg gcgggtcgac gtcctatgtg 420
ctgactcagc caccctcggt gtcagtggcc ccaggacaga cggccaggat tacctgtggg 480
ggaaacaaca ttggaagtaa aagtgtgcac tggtaccagc agaagccagg ccaggcccct 540
gtgctggtcg tctatgatga tagcgaccgg ccctcaggga tccctgagcg attctctggc 600
tccaactctg ggaacacggc caccctgacc atcagcaggg tcgaagccgg ggatgaggcc 660
gactattact gtcaggtgtg ggatagtagt agtgatcatg ctgtgttcgg aggaggcacc 720
cagctgaccg tcctcggt 738

SEQ ID NO:130

E V Q L V E S G A E V K K P G S S V K V S C K A S G G P F R S Y A I S W V R
Q A P G Q G P E W M G G I I P I F G T T K Y A P K F Q G R V T I T A D D F A
G T V Y M E L S S L R S E D T A M Y Y C A K H M G Y Q V R E T M D V W G K G
T T V T V S S G T G G S G G T G S G T G G S T S Y V L T Q P P S V S V A P G
Q T A R I T C G G N N I G S K S V H W Y Q Q K P G Q A P V L V V Y D D S D R
P S G I P E R F S G S N S G N T A T L T I S R V E A G D E A D Y Y C Q V W D
S S S D H A V F G G G T Q L T V L G

SEQ ID NO:131

gaggtgcagc tggtggagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaagtc 60
tcttgcaagg cttctggagg ccccttccgc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcctgagtg gatgggaggg atcatcccta tttttggtac aacaaaatac 180
gcaccgaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg atttcgcggg cacagtttac 240
atggagctga gcagcctgcg atctgaggac acggccatgt actactgtgc gaaacatatg 300
gggtaccagg tgcgcgaaac tatggacgtc tggggcaaag ggaccacggt caccgtctcg 360
agcggtacgg gcggttcagg cggaaccggc agcggcactg gcgggtcgac gtcctatgtg 420
ctgactcagc caccctcagc gtctgggacc cccgggcaga gggtcaccat ctcttgttct 480
ggaagcagct ccaacatcgg aagtaattat gtatactggt accagcagct cccaggcacg 540
gcccccaaac tcctcatcta tagggatggt cagcggccct caggggtccc tgaccgattc 600
tctggctcca agtctggcac ctcagcctcc ctggccatca gtggactccg gtccgatgat 660
gaggctgatt attactgtgc aacatgggat gacaacctga gtggtccagt attcggcgga 720
gggaccaagc tgaccgtcct aggt 744

SEQ ID NO:132

E V Q L V E S G A E V K K P G S S V K V S C K A S G G P F R S Y A I S W V R
Q A P G Q G P E W M G G I I P I F G T T K Y A P K F Q G R V T I T A D D F A
G T V Y M E L S S L R S E D T A M Y Y C A K H M G Y Q V R E T M D V W G K G
T T V T V S S G T G G S G G T G S G T G G S T S Y V L T Q P P S A S G T P G
Q R V T I S C S G S S S N I G S N Y V Y W Y Q Q L P G T A P K L L I Y R D G
Q R P S G V P D R F S G S K S G T S A S L A I S G L R S D D E A D Y Y C A T
W D D N L S G P V F G G G T K L T V L G

SEQ ID NO:133

gaggtgcagc tggtggagtc tggggctgag gtgaagaagc cagggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgtaagg cctctggagg caccttctcc agctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggagac atcatcggta tgtttggttc aacaaactac 180
gcacagaact tccagggcag actcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaagtagt 300
ggttattacc ctgcatacct cccccactgg ggccagggca ccttggtcac cgtctcgagc 360

```
ggtacgggcg gttcaggcgg aaccggcagc ggcactggcg ggtcgacgga aattgtgttg     420
acccagtctc caggcaccct gtctttgtct ccaggggaaa gagccaccct ctcctgcagg     480
gccagtcaga gtgttagcag cagctactta gcctggtacc agcagaaacc tggccaggct     540
cccaggctcc tcatctatgg tgcatccagc agggccactg gcatcccaga caggttcagt     600
ggcagtgggt ctgggacaga cttcactctc accatcagca gactggagcc tgaagatttt     660
gcagtgtatt actgtcagca gtatggtagc tcacccagaa ctttcggcgg agggaccaag     720
gtggagatca aacgt                                                      735
```

SEQ ID NO:134

```
E V Q L V E S G A E V K K P G S S V K V S C K A S G G T F S S Y G I S W V R
Q A P G Q G L E W M G D I I G M F G S T N Y A Q N F Q G R L T I T A D E S T
S T A Y M E L S S L R S E D T A V Y Y C A R S S G Y Y P A Y L P H W G Q G T
L V T V S S G T G G S G G T G S G T G G S T E I V L T Q S P G T L S L S P G
E R A T L S C R A S Q S V S S S Y L A W Y Q Q K P G Q A P R L L I Y G A S S
R A T G I P D R F S G S G S G T D F T L T I S R L E P E D F A V Y Y C Q Q Y
G S S P R T F G G G T K V E I K R
```

SEQ ID NO:135

```
gaggtgcagc tggtggagtc tggggctgag gtgaagaagc cggggtcctc ggtgaaggtc      60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc ttctattcta tgagctgggt gcgacaggcc     120
cctggacaag gacttgagtg gatgggaggg atcatcccta tgtttggtac aacaaactac     180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggtcg aatccacgag cacagcctac     240
atggaggtga gcagcctgag atctgaggac acggccgttt attactgtgc gagaggtgat     300
aagggtatct actactacta catggacgtc tggggcaaag ggaccacggt caccgtctcg     360
agcggtacgg gcggttcagg cggaaccggc agcggcactg gcgggtcgac gcagtctgcc     420
ctgactcagc ctgcctccgt gtctgggtct cctggacagt cgatcaccat ctcctgcact     480
ggaaccagca gtgacgttgg tggttataac tatgtctcct ggtaccaaca gcacccaggc     540
aaagccccca aactcatgat ttatgaggtc agtaatcggc cctcaggggt ttctaatcgc     600
ttctctggct ccaagtctgg caacacggcc tccctgacca tctctgggct ccaggctgag     660
gacgaggctg attattactg cagctcatat acaagcagca gcactcttgt cttcggaact     720
gggaccaagg tcaccgtcct aggt                                            744
```

SEQ ID NO:136

```
E V Q L V E S G A E V K K P G S S V K V S C K A S G G T F S F Y S M S W V R
Q A P G Q G L E W M G G I I P M F G T T N Y A Q K F Q G R V T I T A V E S T
S T A Y M E V S S L R S E D T A V Y Y C A R G D K G I Y Y Y Y M D V W G K G
T T V T V S S G T G G S G G T G S G T G G S T Q S A L T Q P A S V S G S P G
Q S I T I S C T G T S S D V G G Y N Y V S W Y Q Q H P G K A P K L M I Y E V
S N R P S G V S N R F S G S K S G N T A S L T I S G L Q A E D E A D Y Y C S
S Y T S S S T L V F G T G T K V T V L G
```

SEQ ID NO:137

```
gaggtgcagc tggtggagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc      60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc     120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcggta tgttcggtac agcaaactac     180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatttacgag cacagcctac     240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaat     300
tattactatg agagtagtct cgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcgagc     360
ggtacgggcg gttcaggcgg aaccggcagc ggcactggcg ggtcgacgca gtctgtcgtg     420
acgcagccgc cctcggtgtc agtggcccca ggacagacgg ccaggattac ctgtggggga     480
aacaacattg gaagtaaaag tgtgcactgg taccagcaga agccaggcca ggcccctgtg     540
ctggtcgtct atgatgatag cgaccggccc tcagggatcc ctgagcgatt ctctggctcc     600
aactctggga acacggccac cctgaccatc agcagggtcg aagccgggga tgaggccgac     660
tattactgtc aggtgtggga tagtagtagt gatcattatg tcttcggaac tgggaccaag     720
gtcaccgtcc taggt                                                      735
```

SEQ ID NO:138

```
E V Q L V E S G A E V K K P G S S V K V S C K A S G G T F S S Y A I S W V R
Q A P G Q G L E W M G G I I G M F G T A N Y A Q K F Q G R V T I T A D E F T
S T A Y M E L S S L R S E D T A V Y Y C A R G N Y Y Y E S S L D Y W G Q G T
```

L V T V S S G T G G S G G T G S G T G G S T Q S V V T Q P P S V S V A P G Q
T A R I T C G G N N I G S K S V H W Y Q Q K P G Q A P V L V V Y D D S D R P
S G I P E R F S G S N S G N T A T L T I S R V E A G D E A D Y Y C Q V W D S
S S D H Y V F G T G T K V T V L G

SEQ ID NO:139

caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgagagtc 60
tcctgcaagg cttctggaag catcttcaga aactatgcta tgagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcgcta tttttgggac accaaagtac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatcgacgag cactgtctac 240
atggaactga gcggactgag atctgaggac acggccatgt attactgtgc gaggattccc 300
cactataatt ttggttcggg gagttatttc gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360
gtctcgagcg gtacgggcgg ttcaggcgga accggcagcg gcactggcgg gtcgacgact 420
gtgttgacac agccgccctc agtgtctggg gccccagggc agagggtcac catctcctgc 480
actgggagca gctccaacat cggggcaggt tatgatgtac actggtacca gcagcttcca 540
ggaacagccc ccaaactcct catctatggt aacagcaatc ggccctcagg ggtccctgac 600
cgattctctg gctccaagtc tggcacgtca gccaccctgg gcatcaccgg actccagact 660
ggggacgagg ccgattatta ctgcggaaca tgggatagca gcctgagtgc ttatgtcttc 720
ggaactggga ccaaggtcac cgtcctaggt 750

SEQ ID NO:140

Q V Q L V Q S G A E V K K P G S S V R V S C K A S G G S I F R N Y A M S W V R
Q A P G Q G L E W M G G I I A I F G T P K Y A Q K F Q G R V T I T A D E S T
S T V Y M E L S G L R S E D T A M Y Y C A R I P H Y N F G S G S Y F D Y W G
Q G T L V T V S S G T G G S G G T G S G T G G S T T V L T Q P P S V S G A P
G Q R V T I S C T G S S S N I G A G Y D V H W Y Q Q L P G T A P K L L I Y G
N S N R P S G V P D R F S G S K S G T S A T L G I T G L Q T G D E A D Y Y C
G T W D S S L S A Y V F G T G T K V T V L G

SEQ ID NO:141

tcgacggatc gggagatctc ccgatcccct atggtgcact ctcagtacaa tctgctctga 60
tgccgcatag ttaagccagt atctgctccc tgcttgtgtg ttggaggtcg ctgagtagtg 120
cgcgagcaaa atttaagcta caacaaggca aggcttgacc gacaattgca tgaagaatct 180
gcttagggtt aggcgttttg cgctgcttcg ctaggtggtc aatattggcc attagccata 240
ttattcattg gttatatagc ataaatcaat attggctatt ggccattgca tacgttgtat 300
ccatatcata atatgtacat ttatattggc tcatgtccaa cattaccgcc atgttgacat 360
tgattattga ctagttatta atagtaatca attacggggt cattagttca tagcccatat 420
atggagttcc gcgttacata acttacggta aatggcccgc ctggctgacc gcccaacgac 480
ccccgcccat tgacgtcaat aatgacgtat gttcccatag taacgccaat agggactttc 540
cattgacgtc aatgggtgga gtatttacgg taaactgccc acttggcagt acatcaagtg 600
tatcatatgc caagtacgcc ccctattgac gtcaatgacg gtaaatggcc cgcctggcat 660
tatgcccagt acatgacctt atgggacttt cctacttggc agtacatcta cgtattagtc 720
atcgctatta ccatggtgat gcggttttgg cagtacatca atgggcgtgg atagcggttt 780
gactcacggg gatttccaag tctccacccc attgacgtca atgggagttt gttttggcac 840
caaaatcaac gggactttcc aaaatgtcgt aacaactccg ccccattgac gcaaatgggc 900
ggtaggcgtg tacggtggga ggtctatata agcagagctc gtttagtgaa ccgtcagatc 960
gcctggagac gccatccacg ctgttttgac ctccatagaa gacaccggga ccgatccagc 1020
ctccgcggcc gggaacggtg cattggaagc tggcctggat atcctgactc tcttaggtag 1080
ccttgcagaa gttggtcgtg aggcactggg caggtaagta tcaaggttac aagacaggtt 1140
taaggagatc aatagaaact gggcttgtcg agacagagaa gactcttgcg tttctgatag 1200
gcacctattg gtcttactga catccacttt gcctttctct ccacaggtgt ccactcccag 1260
ttcaattaca gctcgccacc atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtactgctgc 1320
tggcccagcc ggccagtgac cttgaccggt gcaccacttt tgatgatgtt caagctccta 1380
attacactca acatacttca tctatgaggg gggtttacta tcctgatgaa atttttagat 1440
cggacactct ttatttaact caggatttat ttcttccatt ttattctaat gttacagggt 1500
ttcatactat taatcatacg tttggcaacc ctgtcatacc ttttaaggat ggtatttatt 1560
ttgctgccac agagaaatca aatgttgtcc gtggttgggt ttttggttct accatgaaca 1620
acaagtcaca gtcggtgatt attattaaca attctactaa tgttgttata cgagcatgta 1680
actttgaatt gtgtgacaac cctttctttg ctgtttctaa acccatgggt acacagacac 1740
atactatgat attcgataat gcatttaatt gcactttcga gtacatatct gatgcctttt 1800

```
cgcttgatgt ttcagaaaag tcaggtaatt ttaaacactt acgagagttt gtgtttaaaa    1860
ataaagatgg gtttctctat gtttataagg gctatcaacc tatagatgta gttcgtgatc    1920
taccttctgg ttttaacact ttgaaaccta tttttaagtt gcctcttggt attaacatta    1980
caaatttag agccattctt acagcctttt cacctgctca agacatttgg ggcacgtcag    2040
ctgcagccta ttttgttggc tatttaaagc caactacatt tatgctcaag tatgatgaaa    2100
atggtacaat cacagatgct gttgattgtt ctcaaaatcc acttgctgaa ctcaaatgct    2160
ctgttaagag ctttgagatt gacaaaggaa tttaccagac ctctaatttc agggttgttc    2220
cctcaggaga tgttgtgaga ttccctaata ttacaaactt gtgtcctttt ggagaggttt    2280
ttaatgctac taaattccct tctgtctatg catgggagag aaaaaaaatt tctaattgtg    2340
ttgctgatta ctctgtgctc tacaactcaa catttttttc aacctttaag tgctatggcg    2400
tttctgccac taagttgaat gatctttgct tctccaatgt ctatgcagat tcttttgtag    2460
tcaagggaga tgatgtaaga caaatagcgc caggacaaac tggtgttatt gctgattata    2520
attataaatt gccagatgat ttcatgggtt gtgtccttgc ttggaatact aggaacattg    2580
atgctacttc aactggtaat tataattata aatataggta tcttagacat ggcaagctta    2640
ggccctttga gagagacata tctaatgtgc ctttctcccc tgatggcaaa ccttgcaccc    2700
cacctgctct taattgttat tggccattaa atgattatgg tttttacacc actactggca    2760
ttggctacca accttacaga gttgtagtac tttcttttga acttttaaat gcaccggcca    2820
cggtttgtgg accaaaatta tccactgacc ttattaagaa ccagtgtgtc aattttaatt    2880
ttaatggact cactggtact ggtgtgttaa ctccttcttc aaagagattt caaccatttc    2940
aacaatttgg ccgtgatgtt tctgatttca ctgattccgt tcgagatcct aaaacatctg    3000
aaatattaga catttcacct tgctcttttg ggggtgtaag tgtaattaca cctggaacaa    3060
atgcttcatc tgaagttgct gttctatatc aagatgttaa ctgcactgat gtttctacag    3120
caattcatgc agatcaactc acaccagctt ggcgcatata ttctactgga aacaatgtat    3180
tccagactca ggcaggctgt cttataggag ctgagcatgt cgacacttct tatgagtgcg    3240
acattcctat tggagctggc atttgtgcta gttaccatac agtttcttta ttacgtagta    3300
ctagccaaaa atctattgtg gcttatacta tgtctttagg tgctgatagt tcaattgctt    3360
actctaataa caccattgct atacctacta acttttcaat tagcattact acagaagtaa    3420
tgcctgtttc tatggctaaa acctccgtag attgtaatat gtacatctgc ggagattcta    3480
ctgaatgtgc taatttgctt ctccaatatg gtagcttttg cacacaacta aatcgtgcac    3540
tctcaggtat tgctgctgaa caggatcgca acacacgtga agtgttcgct caagtcaaac    3600
aaatgtacaa aaccccaact ttgaaatatt ttggtggttt taatttttca caaatattac    3660
ctgaccctct aaagccaact aagaggtctt ttattgagga cttgctcttt aataaggtga    3720
cactcgctga tgctggcttc atgaagcaat atggcgaatg cctaggtgat attaatgcta    3780
gagatctcat ttgtgcgcag aagttcaatg gacttacagt gttgccacct ctgctcactg    3840
atgatatgat tgctgcctac actgctgctc tagttagtgg tactgccact gctggatgga    3900
catttggtgc tggcgctgct cttcaaatac cttttgctat gcaaatggca tataggttca    3960
atggcattgg agttacccaa aatgttctct atgagaacca aaaacaaatc gccaaccaat    4020
ttaacaaggc gattagtcaa attcaagaat cacttacaac aacatcaact gcattgggca    4080
agctgcaaga cgttgttaac cagaatgctc aagcattaaa cacacttgtt aaacaactta    4140
gctctaattt tggtgcaatt tcaagtgtgc taaatgatat cctttcgcga cttgataaag    4200
tcgaggcgga ggtacaaatt gacaggttaa ttacaggcag acttcaaagc cttcaaacct    4260
atgtaacaca acaactaatc agggctgctg aaatcagggc ttctgctaat cttgctgcta    4320
ctaaaatgtc tgagtgtgtt cttggacaat caaaaagagt tgacttttgt ggaaagggct    4380
accaccttat gtccttccca caagcagccc cgcatggtgt tgtcttccta catgtcacgt    4440
atgtgccatc ccaggagagg aacttcacca cagcgccagc aatttgtcat gaaggcaaag    4500
catacttccc tcgtgaaggt gtttttgtgt ttaatggcac ttcttggttt attacacaga    4560
ggaacttctt ttctccacaa ataattacta cagacaatac atttgtctca ggaaattgtg    4620
atgtcgttat tggcatcatt aacaacacag tttatgatcc tctgcaacct gagcttgact    4680
cattcaaaga agagctggac aagtacttca aaaatcatac atcaccagat gttgattttg    4740
gcgacatttc aggcattaac gcttctgtcg tcaacattca aaaagaaatt gaccgcctca    4800
atgaggtcgc taaaaattta aatgaatcac tcattgacct tcaagaactg ggaaaatatg    4860
agcaatatat taaatggcct ctcgacgaac aaaaactcat ctcagaagag gatctgaatg    4920
ctgtgggcca ggacacgcag gaggtcatcg tggtgccaca ctccttgccc tttaaggtgg    4980
tggtgatctc agccatcctg gccctggtgg tgctcaccat catctccctt atcatcctca    5040
tcatgctttg gcagaagaag ccacgttagg cggccgctcg agtgctagca ccaagggccc    5100
cagcgtgttc cccctggccc ccagcagcaa gagcaccagc ggcggcacag ccgccctggg    5160
ctgcctggtg aaggactact tccccgagcc cgtgaccgtg agctggaaca gcggcgcctt    5220
gaccagcggc gtgcacacct tccccgccgt gctgcagagc agcggcctgt acagcctgag    5280
cagcgtggtg accgtgccca gcagcagcct gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa    5340
ccacaagccc agcaacacca aggtggacaa acgcgtggag cccaagagct gcgacaagac    5400
```

```
ccacacctgc ccccccctgcc ctgcccccga gctgctgggc ggaccctccg tgttcctgtt    5460
ccccccccaag cccaaggaca ccctcatgat cagccggacc cccgaggtga cctgcgtggt    5520
ggtggacgtg agccacgagg accccgaggt gaagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga    5580
ggtgcacaac gccaagacca agccccggga ggagcagtac aacagcacct accgggtggt    5640
gagcgtgctc accgtgctgc accaggactg gctgaacggc aaggagtaca agtgcaaggt    5700
gagcaacaag gccctgcctg cccccatcga gaagaccatc agcaaggcca agggccagcc    5760
ccgggagccc caggtgtaca ccctgccccc cagccgggag gagatgacca agaaccaggt    5820
gtccctcacc tgtctggtga agggcttcta ccccagcgac atcgccgtgg agtgggagag    5880
caacggccag cccgagaaca actacaagac cacccccccct gtgctggaca gcgacggcag    5940
cttcttcctg tacagcaagc tcaccgtgga caagagccgg tggcagcagg gcaacgtgtt    6000
cagctgcagc gtgatgcacg aggccctgca caaccactac acccagaaga gcctgagcct    6060
gagccccggc aagtgataat ctagagggcc cgtttaaacc cgctgatcag cctcgactgt    6120
gccttctagt tgccagccat ctgttgtttg cccctccccc gtgccttcct tgaccctgga    6180
aggtgccact cccactgtcc tttcctaata aaatgaggaa attgcatcgc attgtctgag    6240
taggtgtcat tctattctgg ggggtggggt ggggcaggac agcaaggggg aggattggga    6300
agacaatagc aggcatgctg gggatgcggt gggctctatg gcttctgagg cggaaagaac    6360
cagctggggc tctaggggggt atccccacgc gccctgtagc ggcgcattaa gcgcggcggg    6420
tgtggtggtt acgcgcagcg tgaccgctac acttgccagc gccctagcgc ccgctccttt    6480
cgctttcttc ccttcctttc tcgccacgtt cgccggcttt ccccgtcaag ctctaaatcg    6540
ggggctccct ttagggttcc gatttagtgc tttacggcac ctcgacccca aaaaacttga    6600
ttagggtgat ggttcacgta gtgggccatc gccctgatag acggtttttc gccctttgac    6660
gttggagtcc acgttcttta atagtggact cttgttccaa actggaacaa cactcaaccc    6720
tatctcggtc tattcttttg atttataagg gattttgccg atttcggcct attggttaaa    6780
aaatgagctg atttaacaaa aatttaacgc gaattaattc tgtggaatgt gtgtcagtta    6840
gggtgtggaa agtccccagg ctccccagca ggcagaagta tgcaaagcat gcatctcaat    6900
tagtcagcaa ccaggtgtgg aaagtcccca ggctccccag caggcagaag tatgcaaagc    6960
atgcatctca attagtcagc aaccatagtc ccgccctaa ctccgcccat cccgccccta    7020
actccgccca gttccgccca ttctccgccc catggctgac taatttttt tatttatgca    7080
gaggccgagg ccgcctctgc ctctgagcta ttccagaagt agtgaggagg ctttttgga    7140
ggcctaggct tttgcaaaaa gctcccggga gcttgtatat ccattttcgg atctgatcaa    7200
gagacaggat gaggatcgtt tcgcatgatt gaacaagatg gattgcacgc aggttctccg    7260
gccgcttggg tggagaggct attcggctat gactgggcac aacagacaat cggctgctct    7320
gatgccgccg tgttccggct gtcagcgcag gggcgcccgg ttctttttgt caagaccgac    7380
ctgtccggtg ccctgaatga actgcaggac gaggcagcgc ggctatcgtg gctggccacg    7440
acgggcgttc cttgcgcagc tgtgctcgac gttgtcactg aagcgggaag ggactggctg    7500
ctattgggcg aagtgccggg gcaggatctc ctgtcatctc accttgctcc tgccgagaaa    7560
gtatccatca tggctgatgc aatgcggcgg ctgcatacgc ttgatccggc tacctgccca    7620
ttcgaccacc aagcgaaaca tcgcatcgag cgagcacgta ctcggatgga agccggtctt    7680
gtcgatcagg atgatctgga cgaagagcat caggggctcg cgccagccga actgttcgcc    7740
aggctcaagg cgcgcatgcc cgacggcgag gatctcgtcg tgacccatgg cgatgcctgc    7800
ttgccgaata tcatggtgga aaatggccgc ttttctggat tcatcgactg tggccggctg    7860
ggtgtggcgg accgctatca ggacatagcg ttggctaccc gtgatattgc tgaagagctt    7920
ggcggcgaat gggctgaccg cttcctcgtg ctttacggta tcgccgctcc cgattcgcag    7980
cgcatcgcct tctatcgcct tcttgacgag ttcttctgag cgggactctg gggttcgaaa    8040
tgaccgacca agcgacgccc aacctgccat cacgagattt cgattccacc gccgccttct    8100
atgaaaggtt gggcttcgga atcgttttcc gggacgccgg ctggatgatc ctccagcgcg    8160
gggatctcat gctggagttc ttcgcccacc ccaacttgtt tattgcagct tataatggtt    8220
acaaataaag caatagcatc acaaatttca caaataaagc attttttttca ctgcattcta    8280
gttgtggttt gtccaaactc atcaatgtat cttatcatgt ctgtataccg tcgacctcta    8340
gctagagctt ggcgtaatca tggtcatagc tgtttcctgt gtgaaattgt tatccgctca    8400
caattccaca caacatacga gccggaagca taaagtgtaa agcctggggt gcctaatgag    8460
tgagctaact cacattaatt gcgttgcgct cactgcccgc tttccagtcg ggaaacctgt    8520
cgtgccagct gcattaatga atcggccaac gcgcggggag aggcggtttg cgtattgggc    8580
gctcttccgc ttcctcgctc actgactcgc tgcgctcggt cgttcggctg cggcgagcgg    8640
tatcagctca ctcaaaggcg gtaatacggt tatccacaga atcaggggat aacgcaggaa    8700
agaacatgtg agcaaaaggc cagcaaaagg ccaggaaccg taaaaaggcc gcgttgctgg    8760
cgtttttcca taggctccgc ccccctgacg agcatcacaa aaatcgacgc tcaagtcaga    8820
ggtggcgaaa cccgacagga ctataaagat accaggcgtt tccccctgga agctccctcg    8880
tgcgctctcc tgttccgacc ctgccgctta ccggatacct gtccgccttt ctcccttcgg    8940
gaagcgtggc gctttctcat agctcacgct gtaggtatct cagttcggtg taggtcgttc    9000
```

```
gctccaagct gggctgtgtg cacgaacccc ccgttcagcc cgaccgctgc gccttatccg    9060
gtaactatcg tcttgagtcc aacccggtaa gacacgactt atcgccactg gcagcagcca    9120
ctggtaacag gattagcaga gcgaggtatg taggcggtgc tacagagttc ttgaagtggt    9180
ggcctaacta cggctacact agaagaacag tatttggtat ctgcgctctg ctgaagccag    9240
ttaccttcgg aaaaagagtt ggtagctctt gatccggcaa acaaaccacc gctggtagcg    9300
gtttttttgt ttgcaagcag cagattacgc gcagaaaaaa aggatctcaa gaagatcctt    9360
tgatcttttc tacggggtct gacgctcagt ggaacgaaaa ctcacgttaa gggattttgg    9420
tcatgagatt atcaaaaagg atcttcacct agatcctttt aaattaaaaa tgaagtttta    9480
aatcaatcta aagtatatat gagtaaactt ggtctgacag ttaccaatgc ttaatcagtg    9540
aggcacctat ctcagcgatc tgtctatttc gttcatccat agttgcctga ctccccgtcg    9600
tgtagataac tacgatacgg gagggcttac catctggccc cagtgctgca atgataccgc    9660
gagacccacg ctcaccggct ccagatttat cagcaataaa ccagccagcc ggaagggccg    9720
agcgcagaag tggtcctgca actttatccg cctccatcca gtctattaat tgttgccggg    9780
aagctagagt aagtagttcg ccagttaata gtttgcgcaa cgttgttgcc attgctacag    9840
gcatcgtggt gtcacgctcg tcgtttggta tggcttcatt cagctccggt tcccaacgat    9900
caaggcgagt tacatgatcc cccatgttgt gcaaaaaagc ggttagctcc ttcggtcctc    9960
cgatcgttgt cagaagtaag ttggccgcag tgttatcact catggttatg gcagcactgc   10020
ataattctct tactgtcatg ccatccgtaa gatgcttttc tgtgactggt gagtactcaa   10080
ccaagtcatt ctgagaatag tgtatgcggc gaccgagttg ctcttgcccg gcgtcaatac   10140
gggataatac cgcgccacat agcagaactt taaaagtgct catcattgga aaacgttctt   10200
cggggcgaaa actctcaagg atcttaccgc tgttgagatc cagttcgatg taacccactc   10260
gtgcacccaa ctgatcttca gcatctttta ctttcaccag cgtttctggg tgagcaaaaa   10320
caggaaggca aaatgccgca aaaaagggaa taagggcgac acggaaatgt tgaatactca   10380
tactcttcct ttttcaatat tattgaagca tttatcaggg ttattgtctc atgagcggat   10440
acatatttga atgtatttag aaaaataaac aaataggggt tccgcgcaca tttccccgaa   10500
aagtgccacc tgacg                                                    10515
```

SEQ ID NO:142

```
tcgacggatc gggagatctc ccgatcccct atggtgcact ctcagtacaa tctgctctga      60
tgccgcatag ttaagccagt atctgctccc tgcttgtgtg ttggaggtcg ctgagtagtg     120
cgcgagcaaa atttaagcta caacaaggca aggcttgacc gacaattgtt aattaacatg     180
aagaatctgc ttagggttag gcgttttgcg ctgcttcgct aggtggtcaa tattggccat     240
tagccatatt attcattggt tatatagcat aaatcaatat tggctattgg ccattgcata     300
cgttgtatcc atatcataat atgtacattt atattggctc atgtccaaca ttaccgccat     360
gttgacattg attattgact agttattaat agtaatcaat tacggggtca ttagttcata     420
gcccatatat ggagttccgc gttacataac ttacggtaaa tggcccgcct ggctgaccgc     480
ccaacgaccc ccgcccattg acgtcaataa tgacgtatgt tcccatagta acgccaatag     540
ggactttcca ttgacgtcaa tgggtggagt atttacggta aactgcccac ttggcagtac     600
atcaagtgta tcatatgcca agtacgcccc ctattgacgt caatgacggt aaatggcccg     660
cctggcatta tgcccagtac atgaccttat gggactttcc tacttggcag tacatctacg     720
tattagtcat cgctattacc atggtgatgc ggttttggca gtacatcaat gggcgtggat     780
agcggtttga ctcacgggga tttccaagtc tccaccccat tgacgtcaat gggagtttgt     840
tttggcacca aaatcaacgg gactttccaa aatgtcgtaa caactccgcc ccattgacgc     900
aaatgggcgg taggcgtgta cggtgggagg tctatataag cagagctcgt ttagtgaacc     960
gtcagatcgc ctggagacgc catccacgct gttttgacct ccatagaaga caccgggacc    1020
gatccagcct ccgcggccgg gaacggtgca ttggaatcga tgactctctt aggtagcctt    1080
gcagaagttg gtcgtgaggc actgggcagg taagtatcaa ggttacaaga caggtttaag    1140
gagatcaata gaaactgggc ttgtcgagac agagaagact cttgcgtttc tgataggcac    1200
ctattggtct tactgacatc cactttgcct ttctctccac aggtgtccac tcccagttca    1260
attacagctc gccaccatgc ggctgcccgc ccagctgctg ggccttctca tgctgtgggt    1320
gcccgcctcg agatctatcg atgcatgcca tggtaccaag cttgccacca tgagcagcag    1380
ctcttggctg ctgctgagcc tggtggccgt gacagccgcc cagagcacca tcgaggagca    1440
ggccaagacc ttcctggaca agttcaacca cgaggccgag gacctgttct accagagcag    1500
cctggccagc tggaactaca acaccaacat caccgaggag aacgtgcaga acatgaacaa    1560
cgccggcgac aagtggagcg ccttcctgaa ggagcagagc acactggccc agatgtaccc    1620
cctgcaggag atccagaacc tgaccgtgaa gctgcagctg caggccctgc agcagaacgg    1680
cagcagcgtg ctgagcgagg acaagagcaa gcggctgaac accatcctga acaccatgtc    1740
caccatctac agcaccggca aagtgtgcaa ccccgacaac ccccaggagt gcctgctgct    1800
ggagcccggc ctgaacgaga tcatggccaa cagcctggac tacaacgagc ggctgtgggc    1860
ctgggagagc tggcggagcg aagtgggcaa gcagctgcgg cccctgtacg aggagtacgt    1920
```

```
ggtgctgaag aacgagatgg ccagggccaa ccactacgag gactacggcg actactggag    1980
aggcgactac gaagtgaacg gcgtggacgg ctacgactac agcagaggcc agctgatcga    2040
ggacgtggag cacaccttcg aggagatcaa gcctctgtac gagcacctgc acgcctacgt    2100
gcgggccaag ctgatgaacg cctaccccag ctacatcagc cccatcggct gcctgcccgc    2160
ccacctgctg ggcgacatgt ggggccggtt ctggaccaac ctgtacagcc tgaccgtgcc    2220
cttcggccag aagcccaaca tcgacgtgac cgacgccatg gtggaccagg cctgggacgc    2280
ccagcggatc ttcaaggagg ccgagaagtt cttcgtgagc gtgggcctgc ccaacatgac    2340
ccagggcttt tgggagaaca gcatgctgac cgaccccggc aatgtgcaga aggccgtgtg    2400
ccaccccacc gcctgggacc tgggcaaggg cgacttccgg atcctgatgt gcaccaaagt    2460
gaccatggac gacttcctga ccgcccacca cgagatgggc cacatccagt acgacatggc    2520
ctacgccgcc cagcccttcc tgctgcggaa cggcgccaac gagggctttc acgaggccgt    2580
gggcgagatc atgagcctga gcgccgccac ccccaagcac ctgaagagca tcggcctgct    2640
gagccccgac ttccaggagg acaacgagac cgagatcaac ttcctgctga agcaggccct    2700
gaccatcgtg ggcaccctgc ccttcaccta catgctggag aagtggcggt ggatggtgtt    2760
taagggcgag atccccaagg accagtggat gaagaagtgg tgggagatga agcgggagat    2820
cgtgggcgtg gtggagcccg tgccccacga cgagacctac tgcgaccccg ccagcctgtt    2880
ccacgtgagc aacgactact ccttcatccg gtactacacc cggaccctgt accagttcca    2940
gttccaggag gccctgtgcc aggccgccaa gcacgagggc cccctgcaca agtgcgacat    3000
cagcaacagc accgaggccg gacagaaact gttcaacatg ctgcggctgg gcaagagcga    3060
gccctggacc ctggccctgg agaatgtggt gggcgccaag aacatgaatg tgcgcccccc    3120
gctgaactac ttcgagcccc tgttcacctg gctgaaggac cagaacaaga acagcttcgt    3180
gggctggagc accgactgga gcccctacgc cgaccagagc atcaaagtgc ggatcagcct    3240
gaagagcgcc ctgggcgaca aggcctacga gtggaacgac aacgagatgt acctgttccg    3300
gagcagcgtg gcctatgcca tgcggcagta cttcctgaaa gtgaagaacc agatgatcct    3360
gttcggcgag gaggacgtga gagtggccaa cctgaagccc cggatcagct tcaacttctt    3420
cgtgaccgcc cccaagaacg tgagcgacat catccccggg accgaagtgg agaaggccat    3480
ccggatgagc cggagccgga tcaacgacgc cttccggctg aacgacaact ccctggagtt    3540
cctgggcatc cagcccaccc tgggccctcc caaccagccc cccgtgagca tctggctgat    3600
cgtgtttggc gtggtgatgg gcgtgatcgt ggtgggaatc gtgatcctga tcttcaccgg    3660
catccgggac cggaagaaga agaacaaggc ccggagcggc gagaaccccc acgccagcat    3720
cgatatcagc aagggcgaga acaaccccgg cttccagaac accgacgacg tgcagaccag    3780
cttctgataa tctagaacga gctcgaattc gaagcttctg cagacgcgtc gacgtcatat    3840
ggatccgata tcgccgtggc ggccgcaccc agcgtgttca tcttcccccc ctccgacgag    3900
cagctgaaga gcggcaccgc cagcgtggtg tgcctgctga acaacttcta cccccgggag    3960
gccaaggtgc agtggaaggt ggacaacgcc ctgcagagcg gcaacagcca ggagagcgtg    4020
accgagcagg acagcaagga ctccacctac agcctgagca gcaccctcac cctgagcaag    4080
gccgactacg agaagcacaa ggtgtacgcc tgcgaggtga cccaccaggg cctgagcagc    4140
cccgtgacca agagcttcaa ccggggcgag tgttaataga cttaagttta aaccgctgat    4200
cagcctcgac tgtgccttct agttgccagc catctgttgt ttgcccctcc cccgtgcctt    4260
ccttgaccct ggaaggtgcc actcccactg tcctttccta ataaaatgag gaaattgcat    4320
cgcattgtct gagtaggtgt cattctattc tgggggggtgg ggtggggcag gacagcaagg    4380
gggaggattg ggaagacaat agcaggcatg ctggggatgc ggtgggctct atggcttctg    4440
aggcggaaag aaccagctgg ggctctaggg ggtatcccca cgcgccctgt agcggcgcat    4500
taagcgcggc gggtgtggtg gttacgcgca gcgtgaccgc tacacttgcc agcgccctag    4560
cgcccgctcc tttcgctttc ttcccttcct ttctcgccac gttcgccggc tttccccgtc    4620
aagctctaaa tcgggggctc cctttagggt tccgatttag tgctttacgg cacctcgacc    4680
ccaaaaaact tgattagggt gatggttcac gtagtgggcc atcgccctga tagacggttt    4740
ttcgcccttt gacgttggag tccacgttct ttaatagtgg actcttgttc caaactggaa    4800
caacactcaa ccctatctcg gtctattctt ttgatttata agggattttg gccatttcgg    4860
cctattggtt aaaaaatgag ctgatttaac aaaaatttaa cgcgaattaa ttctgtggaa    4920
tgtgtgtcag ttagggtgtg gaaagtcccc aggctcccca gcaggcagaa gtatgcaaag    4980
catgcatctc aattagtcag caaccaggtg tggaaagtcc ccaggctccc cagcaggcag    5040
aagtatgcaa agcatgcatc tcaattagtc agcaaccata gtcccgcccc taactccgcc    5100
catcccgccc ctaactccgc ccagttccgc ccattctccg ccccatggct gactaatttt    5160
ttttatttat gcagaggccg aggccgcctc tgcctctgag ctattccaga agtagtgagg    5220
aggcttttt ggaggcctag gcttttgcaa aaagctcccg ggagcttgta tatccatttt    5280
cggatctgat cagcacgtga tgaaaaagcc tgaactcacc gcgacgtctg tcgagaagtt    5340
tctgatcgaa aagttcgaca gcgtctccga cctgatgcag ctctcggagg gcgaagaatc    5400
tcgtgctttc agcttcgatg taggagggcg tggatatgtc ctgcgggtaa atagctgcgc    5460
cgatggtttc tacaaagatc gttatgttta tcggcacttt gcatcggccg cgctcccgat    5520
```

```
tccggaagtg cttgacattg gggaattcag cgagagcctg acctattgca tctcccgccg    5580
tgcacagggt gtcacgttgc aagacctgcc tgaaaccgaa ctgcccgctg ttctgcagcc    5640
ggtcgcggag gccatggatg cgatcgctgc ggccgatctt agccagacga gcgggttcgg    5700
cccattcgga ccacaaggaa tcggtcaata cactacatgg cgtgatttca tatgcgcgat    5760
tgctgatccc catgtgtatc actggcaaac tgtgatggac gacaccgtca gtgcgtccgt    5820
cgcgcaggct ctcgatgagc tgatgctttg ggccgaggac tgccccgaag tccggcacct    5880
cgtgcacgcg gatttcggct ccaacaatgt cctgacggac aatggccgca taacagcggt    5940
cattgactgg agcgaggcga tgttcgggga ttcccaatac gaggtcgcca acatcttctt    6000
ctggaggccg tggttggctt gtatggagca gcagacgcgc tacttcgagc ggaggcatcc    6060
ggagcttgca ggatcgccgc ggctccgggc gtatatgctc cgcattggtc ttgaccaact    6120
ctatcagagc ttggttgacg gcaatttcga tgatgcagct tgggcgcagg gtcgatgcga    6180
cgcaatcgtc cgatccggag ccgggactgt cgggcgtaca caaatcgccc gcagaagcgc    6240
ggccgtctgg accgatggct gtgtagaagt actcgccgat agtggaaacc gacgccccag    6300
cactcgtccg agggcaaagg aatagcacgt gctacgagat ttcgattcca ccgccgcctt    6360
ctatgaaagg ttgggcttcg gaatcgtttt ccgggacgcc ggctggatga tcctccagcg    6420
cggggatctc atgctggagt tcttcgccca ccccaacttg tttattgcag cttataatgg    6480
ttacaaataa agcaatagca tcacaaattt cacaaataaa gcatttttt cactgcattc    6540
tagttgtggt ttgtccaaac tcatcaatgt atcttatcat gtctgtatac cgtcgacctc    6600
tagctagagc ttggcgtaat catggtcata gctgtttcct gtgtgaaatt gttatccgct    6660
cacaattcca cacaacatac gagccggaag cataaagtgt aaagcctggg gtgcctaatg    6720
agtgagctaa ctcacattaa ttgcgttgcg ctcactgccc gctttccagt cgggaaacct    6780
gtcgtgccag ctgcattaat gaatcggcca acgcgcgggg agaggcggtt tgcgtattgg    6840
gcgctcttcc gcttcctcgc tcactgactc gctgcgctcg gtcgttcggc tgcggcgagc    6900
ggtatcagct cactcaaagg cggtaatacg gttatccaca gaatcagggg ataacgcagg    6960
aaagaacatg tgagcaaaag gccagcaaaa ggccaggaac cgtaaaaagg ccgcgttgct    7020
ggcgtttttc cataggctcc gccccccctga cgagcatcac aaaaatcgac gctcaagtca    7080
gaggtggcga aacccgacag gactataaag ataccaggcg tttccccctg gaagctccct    7140
cgtgcgctct cctgttccga ccctgccgct taccggatac ctgtccgcct ttctcccttc    7200
gggaagcgtg gcgctttctc atagctcacg ctgtaggtat ctcagttcgg tgtaggtcgt    7260
tcgctccaag ctgggctgtg tgcacgaacc ccccgttcag cccgaccgct gcgccttatc    7320
cggtaactat cgtcttgagt ccaacccggt aagacacgac ttatcgccac tggcagcagc    7380
cactggtaac aggattagca gagcgaggta tgtaggcggt gctacagagt tcttgaagtg    7440
gtggcctaac tacggctaca ctagaagaac agtatttggt atctgcgctc tgctgaagcc    7500
agttaccttc ggaaaaagag ttggtagctc ttgatccggc aaacaaacca ccgctggtag    7560
cggtttttt gtttgcaagc agcagattac gcgcagaaaa aaaggatctc aagaagatcc    7620
tttgatcttt tctacggggt ctgacgctca gtggaacgaa aactcacgtt aagggatttt    7680
ggtcatgaga ttatcaaaaa ggatcttcac ctagatcctt ttaaattaaa aatgaagttt    7740
taaatcaatc taaagtatat atgagtaaac ttggtctgac agttaccaat gcttaatcag    7800
tgaggcacct atctcagcga tctgtctatt tcgttcatcc atagttgcct gactccccgt    7860
cgtgtagata actacgatac gggagggctt accatctggc cccagtgctg caatgatacc    7920
gcgagaccca cgctcaccgg ctccagattt atcagcaata aaccagccag ccggaagggc    7980
cgagcgcaga agtggtcctg caactttatc cgcctccatc cagtctatta attgttgccg    8040
ggaagctaga gtaagtagtt cgccagttaa tagtttgcgc aacgttgttg ccattgctac    8100
aggcatcgtg gtgtcacgct cgtcgtttgg tatggcttca ttcagctccg gttcccaacg    8160
atcaaggcga gttacatgat cccccatgtt gtgcaaaaaa gcggttagct ccttcggtcc    8220
tccgatcgtt gtcagaagta agttggccgc agtgttatca ctcatggtta tggcagcact    8280
gcataattct cttactgtca tgccatccgt aagatgcttt tctgtgactg gtgagtactc    8340
aaccaagtca ttctgagaat agtgtatgcg gcgaccgagt tgctcttgcc cggcgtcaat    8400
acgggataat accgcgccac atagcagaac tttaaaagtg ctcatcattg gaaaacgttc    8460
ttcggggcga aaactctcaa ggatcttacc gctgttgaga tccagttcga tgtaacccac    8520
tcgtgcaccc aactgatctt cagcatcttt tactttcacc agcgtttctg ggtgagcaaa    8580
aacaggaagg caaaatgccg caaaaaaggg aataagggcg acacggaaat gttgaatact    8640
catactcttc ctttttcaat attattgaag catttatcag ggttattgtc tcatgagcgg    8700
atacatattt gaatgtattt agaaaaataa acaaataggg gttccgcgca catttccccg    8760
aaaagtgcca cctgacg                                                   8777
```

SEQ ID NO:143

```
tcgacggatc gggagatctc ccgatcccct atggtgcact ctcagtacaa tctgctctga      60
tgccgcatag ttaagccagt atctgctccc tgcttgtgtg ttggaggtcg ctgagtagtg     120
cgcgagcaaa atttaagcta caacaaggca aggcttgacc gacaattgtt aattaacatg     180
```

```
aagaatctgc ttagggttag gcgttttgcg ctgcttcgct aggtggtcaa tattggccat     240
tagccatatt attcattggt tatatagcat aaatcaatat tggctattgg ccattgcata     300
cgttgtatcc atatcataat atgtacattt atattggctc atgtccaaca ttaccgccat     360
gttgacattg attattgact agttattaat agtaatcaat tacggggtca ttagttcata     420
gcccatatat ggagttccgc gttacataac ttacggtaaa tggcccgcct ggctgaccgc     480
ccaacgaccc ccgcccattg acgtcaataa tgacgtatgt tcccatagta acgccaatag     540
ggactttcca ttgacgtcaa tgggtggagt atttacggta aactgcccac ttggcagtac     600
atcaagtgta tcatatgcca agtacgcccc ctattgacgt caatgacggt aaatggcccg     660
cctggcatta tgcccagtac atgaccttat gggactttcc tacttggcag tacatctacg     720
tattagtcat cgctattacc atggtgatgc ggttttggca gtacatcaat gggcgtggat     780
agcggtttga ctcacgggga tttccaagtc tccaccccat tgacgtcaat gggagtttgt     840
tttggcacca aaatcaacgg gactttccaa aatgtcgtaa caactccgcc ccattgacgc     900
aaatgggcgg taggcgtgta cggtgggagg tctatataag cagagctcgt ttagtgaacc     960
gtcagatcgc ctggagacgc catccacgct gttttgacct ccatagaaga caccgggacc    1020
gatccagcct ccgcggccgg gaacggtgca ttggaatcga tgactctctt aggtagcctt    1080
gcagaagttg gtcgtgaggc actgggcagg taagtatcaa ggttacaaga caggtttaag    1140
gagatcaata gaaactgggc ttgtcgagac agagaagact cttgcgtttc tgataggcac    1200
ctattggtct tactgacatc cactttgcct ttctctccac aggtgtccac tcccagttca    1260
attacagctc gccaccatgc ggttctccgc tcagctgctg ggccttctgg tgctgtggat    1320
tcccggcgtc tcgagatcta tcgatgcatg ccatggtacc aagcttgcca ccatgagcag    1380
cagctcttgg ctgctgctga gcctggtggc cgtgacagcc gcccagagca ccatcgagga    1440
gcaggccaag accttcctgg acaagttcaa ccacgaggcc gaggacctgt tctaccagag    1500
cagcctggcc agctggaact acaacaccaa catcaccgag gagaacgtgc agaacatgaa    1560
caacgccggc gacaagtgga gcgccttcct gaaggagcag agcacactgg cccagatgta    1620
ccccctgcag gagatccaga acctgaccgt gaagctgcag ctgcaggccc tgcagcagaa    1680
cggcagcagc gtgctgagcg aggacaagag caagcggctg aacaccatcc tgaacaccat    1740
gtccaccatc tacagcaccg gcaaagtgtg caaccccgac aacccccagg agtgcctgct    1800
gctggagccc ggcctgaacg agatcatggc caacagcctg gactacaacg agcggctgtg    1860
ggcctgggag agctggcgga gcgaagtggg caagcagctg cggcccctgt acgaggagta    1920
cgtggtgctg aagaacgaga tggccagggc caaccactac gaggactacg gcgactactg    1980
gagaggcgac tacgaagtga acggcgtgga cggctacgac tacagcagag gccagctgat    2040
cgaggacgtg gagcacacct tcgaggagat caagcctctg tacgagcacc tgcacgccta    2100
cgtgcgggcc aagctgatga acgcctaccc cagctacatc agccccatcg gctgcctgcc    2160
cgcccacctg ctgggcgaca tgtggggccg gttctggacc aacctgtaca gcctgaccgt    2220
gcccttcggc cagaagccca acatcgacgt gaccgacgcc atggtggacc aggcctggga    2280
cgcccagcgg atcttcaagg aggccgagaa gttcttcgtg agcgtgggcc tgcccaacat    2340
gacccagggc ttttgggaga acagcatgct gaccgacccc ggcaatgtgc agaaggccgt    2400
gtgccacccc accgcctggg acctgggcaa gggcgacttc cggatcctga tgtgcaccaa    2460
agtgaccatg gacgacttcc tgaccgccca ccacgagatg ggccacatcc agtacgacat    2520
ggcctacgcc gcccagccct tcctgctgcg gaacggcgcc aacgagggct ttcacgaggc    2580
cgtgggcgag atcatgagcc tgagcgccgc caccccaag cacctgaaga gcatcggcct    2640
gctgagcccc gacttccagg aggacaacga gaccgagatc aacttcctgc tgaagcaggc    2700
cctgaccatc gtgggcaccc tgcccttcac ctacatgctg gagaagtggc ggtggatggt    2760
gtttaagggc gagatcccca aggaccagtg gatgaagaag tggtgggaga tgaagcggga    2820
gatcgtgggc gtggtggagc ccgtgcccca cgacgagacc tactgcgacc ccgccagcct    2880
gttccacgtg agcaacgact actccttcat ccggtactac acccggaccc tgtaccagtt    2940
ccagttccag gaggccctgt gccaggccgc caagcacgag ggccccctgc acaagtgcga    3000
catcagcaac agcaccgagg ccggacagaa actgttcaac atgctgcggc tgggcaagag    3060
cgagccctgg accctggccc tggagaatgt ggtgggcgcc aagaacatga atgtgcgccc    3120
cctgctgaac tacttcgagc ccctgttcac ctggctgaag gaccagaaca agaacagctt    3180
cgtgggctgg agcaccgact ggagccccta cgccgaccag agcatcaaag tgcggatcag    3240
cctgaagagc gccctgggcg acaaggccta cgagtggaac gacaacgaga tgtacctgtt    3300
ccggagcagc gtggcctatg ccatgcggca gtacttcctg aaagtgaaga accagatgat    3360
cctgttcggc gaggaggacg tgagagtggc caacctgaag ccccggatca gcttcaactt    3420
cttcgtgacc gcccccaaga acgtgagcga catcatcccc cggaccgaag tggagaaggc    3480
catccggatg agccggagcc ggatcaacga cgccttccgg ctgaacgaca actccctgga    3540
gttcctgggc atccagccca ccctgggccc tcccaaccag ccccccgtga gcatctggct    3600
gatcgtgttt ggcgtggtga tgggcgtgat cgtggtggga atcgtgatcc tgatcttcac    3660
cggcatccgg gaccggaaga agaagaacaa ggcccggagc ggcgagaacc cctacgccag    3720
catcgatatc agcaagggcg agaacaaccc cggcttccag aacaccgacg acgtgcagac    3780
```

```
cagcttctga taatctagaa cgagctcgaa ttcgaagctt ctgcagacgc gtcgacgtca    3840
tatggatccg atatcgccgt ggcggccgca ggccagccca aggccgctcc cagcgtgacc    3900
ctgttccccc cctcctccga ggagctgcag gccaacaagg ccaccctggt gtgcctcatc    3960
agcgacttct accctggcgc cgtgaccgtg gcctggaagg ccgacagcag ccccgtgaag    4020
gccggcgtgg agaccaccac ccccagcaag cagagcaaca acaagtacgc cgccagcagc    4080
tacctgagcc tcacccccga gcagtggaag agccaccgga gctacagctg ccaggtgacc    4140
cacgagggca gcaccgtgga gaagaccgtg gcccccaccg agtgcagcta atagacttaa    4200
gtttaaaccg ctgatcagcc tcgactgtgc cttctagttg ccagccatct gttgtttgcc    4260
cctcccccgt gccttccttg accctggaag gtgccactcc cactgtcctt tcctaataaa    4320
atgaggaaat tgcatcgcat tgtctgagta ggtgtcattc tattctgggg ggtggggtgg    4380
ggcaggacag caaggggggag gattgggaag acaatagcag gcatgctggg gatgcggtgg    4440
gctctatggc ttctgaggcg gaaagaacca gctggggctc taggggtat ccccacgcgc     4500
cctgtagcgg cgcattaagc gcggcgggtg tggtggttac gcgcagcgtg accgctacac    4560
ttgccagcgc cctagcgccc gctcctttcg ctttcttccc ttcctttctc gccacgttcg    4620
ccggctttcc ccgtcaagct ctaaatcggg ggctcccttt agggttccga tttagtgctt    4680
tacggcacct cgaccccaaa aaacttgatt agggtgatgg ttcacgtagt gggccatcgc    4740
cctgatagac ggtttttcgc cctttgacgt tggagtccac gttctttaat agtggactct    4800
tgttccaaac tggaacaaca ctcaacccta tctcggtcta ttcttttgat ttataaggga    4860
ttttggccat ttcggcctat tggttaaaaa atgagctgat ttaacaaaaa tttaacgcga    4920
attaattctg tggaatgtgt gtcagttagg gtgtggaaag tccccaggct ccccagcagg    4980
cagaagtatg caaagcatgc atctcaatta gtcagcaacc aggtgtggaa agtccccagg    5040
ctccccagca ggcagaagta tgcaaagcat gcatctcaat tagtcagcaa ccatagtccc    5100
gcccctaact ccgcccatcc cgcccctaac tccgcccagt tccgcccatt ctccgcccca    5160
tggctgacta attttttta tttatgcaga ggccgaggcc gcctctgcct ctgagctatt     5220
ccagaagtag tgaggaggct tttttggagg cctaggcttt tgcaaaaagc tcccgggagc    5280
ttgtatatcc attttcggat ctgatcagca cgtgatgaaa aagcctgaac tcaccgcgac    5340
gtctgtcgag aagtttctga tcgaaaagtt cgacagcgtc tccgacctga tgcagctctc    5400
ggagggcgaa gaatctcgtg ctttcagctt cgatgtagga gggcgtggat atgtcctgcg    5460
ggtaaatagc tgcgccgatg gtttctacaa agatcgttat gtttatcggc actttgcatc    5520
ggccgcgctc ccgattccgg aagtgcttga cattggggaa ttcagcgaga gcctgaccta    5580
ttgcatctcc cgccgtgcac agggtgtcac gttgcaagac ctgcctgaaa ccgaactgcc    5640
cgctgttctg cagccggtcg cggaggccat ggatgcgatc gctgcggccg atcttagcca    5700
gacgagcggg ttcggcccat tcggaccgca aggaatcggt caatacacta catggcgtga    5760
tttcatatgc gcgattgctg atccccatgt gtatcactgg caaactgtga tggacgacac    5820
cgtcagtgcg tccgtcgcgc aggctctcga tgagctgatg ctttgggccg aggactgccc    5880
cgaagtccgg cacctcgtgc acgcggattt cggctccaac aatgtcctga cggacaatgg    5940
ccgcataaca gcggtcattg actggagcga ggcgatgttc ggggattccc aatacgaggt    6000
cgccaacatc ttcttctgga ggccgtggtt ggcttgtatg gagcagcaga cgcgctactt    6060
cgagcggagg catccggagc ttgcaggatc gccgcggctc cgggcgtata tgctccgcat    6120
tggtcttgac caactctatc agagcttggt tgacggcaat ttcgatgatg cagcttgggc    6180
gcagggtcga tgcgacgcaa tcgtccgatc cggagccggg actgtcgggc gtacacaaat    6240
cgcccgcaga agcgcggccg tctggaccga tggctgtgta gaagtactcg ccgatagtgg    6300
aaaccgacgc cccagcactc gtccgagggc aaaggaatag cacgtgctac gagatttcga    6360
ttccaccgcc gccttctatg aaaggttggg cttcggaatc gttttccggg acgccggctg    6420
gatgatcctc cagcgcgggg atctcatgct ggagttcttc gcccacccca acttgtttat    6480
tgcagcttat aatggttaca aataaagcaa tagcatcaca aatttcacaa ataaagcatt    6540
tttttcactg cattctagtt gtggtttgtc caaactcatc aatgtatctt atcatgtctg    6600
tataccgtcg acctctagct agagcttggc gtaatcatgg tcatagctgt ttcctgtgtg    6660
aaattgttat ccgctcacaa ttccacacaa catacgagcc ggaagcataa agtgtaaagc    6720
ctggggtgcc taatgagtga gctaactcac attaattgcg ttgcgctcac tgcccgcttt    6780
ccagtcggga aacctgtcgt gccagctgca ttaatgaatc ggccaacgcg cggggagagg    6840
cggtttgcgt attgggcgct cttccgcttc ctcgctcact gactcgctgc gctcggtcgt    6900
tcggctgcgg cgagcggtat cagctcactc aaaggcggta atacggttat ccacagaatc    6960
aggggataac gcaggaaaga acatgtgagc aaaaggccag caaaaggcca ggaaccgtaa    7020
aaaggccgcg ttgctggcgt ttttccatag gctccgcccc cctgacgagc atcacaaaaa    7080
tcgacgctca agtcagaggt ggcgaaaccc gacaggacta taaagatacc aggcgtttcc    7140
ccctggaagc tccctcgtgc gctctcctgt tccgaccctg ccgcttaccg gatacctgtc    7200
cgcctttctc ccttcgggaa gcgtggcgct ttctcatagc tcacgctgta ggtatctcag    7260
ttcggtgtag gtcgttcgct ccaagctggg ctgtgtgcac gaaccccccg ttcagcccga    7320
ccgctgcgcc ttatccggta actatcgtct tgagtccaac ccggtaagac acgacttatc    7380
```

```
gccactggca gcagccactg gtaacaggat tagcagagcg aggtatgtag gcggtgctac    7440
agagttcttg aagtggtggc ctaactacgg ctacactaga agaacagtat ttggtatctg    7500
cgctctgctg aagccagtta ccttcggaaa aagagttggt agctcttgat ccggcaaaca    7560
aaccaccgct ggtagcggtt tttttgtttg caagcagcag attacgcgca gaaaaaaagg    7620
atctcaagaa gatcctttga tcttttctac ggggtctgac gctcagtgga acgaaaactc    7680
acgttaaggg attttggtca tgagattatc aaaaaggatc ttcacctaga tccttttaaa    7740
ttaaaaatga agttttaaat caatctaaag tatatatgag taaacttggt ctgacagtta    7800
ccaatgctta atcagtgagg cacctatctc agcgatctgt ctatttcgtt catccatagt    7860
tgcctgactc cccgtcgtgt agataactac gatacgggag ggcttaccat ctggccccag    7920
tgctgcaatg ataccgcgag acccacgctc accggctcca gatttatcag caataaacca    7980
gccagccgga agggccgagc gcagaagtgg tcctgcaact ttatccgcct ccatccagtc    8040
tattaattgt tgccgggaag ctagagtaag tagttcgcca gttaatagtt tgcgcaacgt    8100
tgttgccatt gctacaggca tcgtggtgtc acgctcgtcg tttggtatgg cttcattcag    8160
ctccggttcc caacgatcaa ggcgagttac atgatccccc atgttgtgca aaaaagcggt    8220
tagctccttc ggtcctccga tcgttgtcag aagtaagttg gccgcagtgt tatcactcat    8280
ggttatggca gcactgcata attctcttac tgtcatgcca tccgtaagat gcttttctgt    8340
gactggtgag tactcaacca agtcattctg agaatagtgt atgcggcgac cgagttgctc    8400
ttgcccggcg tcaatacggg ataataccgc gccacatagc agaactttaa aagtgctcat    8460
cattggaaaa cgttcttcgg ggcgaaaact ctcaaggatc ttaccgctgt tgagatccag    8520
ttcgatgtaa cccactcgtg cacccaactg atcttcagca tcttttactt tcaccagcgt    8580
ttctgggtga gcaaaaacag gaaggcaaaa tgccgcaaaa aagggaataa gggcgacacg    8640
gaaatgttga atactcatac tcttcctttt tcaatattat tgaagcattt atcagggtta    8700
ttgtctcatg agcggataca tatttgaatg tatttagaaa aataaacaaa taggggttcc    8760
gcgcacattt ccccgaaaag tgccacctga cg                                  8792
```

SEQ ID NO:212

```
gaggtccagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc      60
tcctgcaagg cttctgggta caccttcacc ggctactatg tgtactgggt gcgacaggcc     120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acaatggtaa cacaaactat     180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac     240
atggagctga gcagcctgag atctgaagac acggctgtgt attactgtgc gagaagtaga     300
tccctggacg tctggggcca agggaccacg gtcaccgtct cgagcggtac gggcggttca     360
ggcggaaccg gcagcggcac tggcgggtcg acggatgttg tgatgactca gtctccagac     420
tccctggctg tgtctctggg cgagagggcc accatcaact gcaagtccag ccagagtgtt     480
ttatacagct ccaacaataa gaactactta gcttggtacc agcagaaacc aggacagcct     540
cctaagctgc tcatttactg ggcatctacc cgggaatccg gggtccctga ccgattcagt     600
ggcagcgggt ctgggacaga tttcactctc accatcagca gcctgcaggc tgaagatgtg     660
gcagtttatt actgtcagca atattatagt actcctctca ctttcggcgg agggaccaaa     720
gtggatatca aacgt                                                      735
```

SEQ ID NO:213

```
E V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C K A S G Y T F T G Y Y V Y W V R
Q A P G Q G L E W M G W I S A Y N G N T N Y A Q K F Q G R V T I T A D K S T
S T A Y M E L S S L R S E D T A V Y Y C A R S R S L D V W G Q G T T V T V S
S G T G G S G G T G S G T G G S T D V V M T Q S P D S L A V S L G E R A T I
N C K S S Q S V L Y S S N N K N Y L A W Y Q Q K P G Q P P K L L I Y W A S T
R E S G V P D R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q A E D V A V Y Y C Q Q Y
Y S T P L T F G G G T K V D I K R
```

SEQ ID NO:214

```
cagatgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc      60
tcctgcaagg cttctggagg caccttctcc agttatgcta tcacctgggt gcgacaggcc     120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcggta tgtttggttc aacaaactac     180
gcacagaact tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac     240
atggagctga gcagcctcag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaagtact     300
ggttattacc ctgcatacct ccaccactgg ggccagggca ccctggtcac cgtctcgagc     360
ggtacgggcg gttcaggcgg aaccggcagc ggcactggcg ggtcgacgca gtctgccctg     420
actcagcctc gctcagtgtc cgggtctcct ggacagtcag tcaccatctc ctgcactgga     480
accagcagtg atgttggtgg ttataactat gtctcctggt accaacagca cccaggcaaa     540
gcccccaaac tcatgattta tgatgtcagt aagcggccct caggggtccc tgatcgcttc     600
```

```
tctggctcca agtctggcaa cacggcctcc ctgaccatct ctgggctcca ggctgaggat     660
gaggctgatt attactgcag ctcatataca agcagcagca ctcatgtctt cggaactggg     720
accaaggtca ccgtcctagg t                                               741
```

SEQ ID NO:215

```
Q M Q L V Q S G A E V K K P G S S V K V S C K A S G G T F S S Y A I T W V R
Q A P G Q G L E W M G G I I G M F G S T N Y A Q N F Q G R V T I T A D E S T
S T A Y M E L S S L R S E D T A V Y Y C A R S T G Y Y P A Y L H H W G Q G T
L V T V S S G T G G S G G T G S G T G G S T Q S A L T Q P R S V S G S P G Q
S V T I S C T G T S S D V G G Y N Y V S W Y Q Q H P G K A P K L M I Y D V S
K R P S G V P D R F S G S K S G N T A S L T I S G L Q A E D E A D Y Y C S S
Y T S S S T H V F G T G T K V T V L G
```

SEQ ID NO:216

```
gaggtgcagc tggtggagac cggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt      60
tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc     120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcaacccta acagtggtgg cacaaactat     180
gcacagaagt ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac     240
atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagagggg     300
aaatggggac ctcaagcggc ttttgatatc tggggccaag ggacaatggt caccgtctcg     360
agcggtacgg gcggttcagg cggaaccggc agcggcactg gcgggtcgac ggaaattgtg     420
atgacgcagt ctccaggcac cctgtctttg tctccagggg aaagagccac cctctcctgc     480
agggccagtc agagtgttag cagcagctac ttagcctggt accagcagaa acctggccag     540
gctcccaggc tcctcatcta tgatgcatcc agcagggcca ctgacatccc agacaggttc     600
agtggcagtg ggtctgggac agacttcact ctcaccatca gcagactgga gcctgaagat     660
tttgcagtgt attactgtca gcagtatggt agctcacttt ggacgttcgg ccaagggacc     720
aaggtggaga tcaaacgt                                                   738
```

SEQ ID NO:217

```
E V Q L V E T G A E V K K P G A S V K V S C K A S G Y T F T S Y Y M H W V R
Q A P G Q G L E W M G W I N P N S G G T N Y A Q K F Q G R V T M T R D T S I
S T A Y M E L S R L R S D D T A V Y Y C A R E G K W G P Q A A F D I W G Q G
T M V T V S S G T G G S G G T G S G T G G S T E I V M T Q S P G T L S L S P
G E R A T L S C R A S Q S V S S S Y L A W Y Q Q K P G Q A P R L L I Y D A S
S R A T D I P D R F S G S G S G T D F T L T I S R L E P E D F A V Y Y C Q Q
Y G S S L W T F G Q G T K V E I K R
```

SEQ ID NO:218

```
gaggtgcagc tggtagagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc      60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc atctatgcca tgagctgggt ccgccaggca     120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtagta gtggtgatag cacatactac     180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca acgccaggaa cacgctgtat     240
ctgcaaatga acagtctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagcgtat     300
ggctacacgt tcgacccctg gggccaggga accctggtca ccgtctcgag cggtacgggc     360
ggttcaggcg gaaccggcag cggcactggc gggtcgacgg aaattgtgct gactcagtct     420
ccactctccc tgcccgtcac ccctggagag ccggcctcca tctcctgcag gtctagtcag     480
agcctcctgc atagtaatgg atacaactat ttggattggt acctgcagaa gccagggcag     540
tctccacagc tcctgatcta tttgggttct aatcgggcct ccggggtccc tgacaggttc     600
agtggcagtg gatcaggcac agattttaca ctgaaaatca gcagagtgga ggctgaggat     660
gttggggttt attactgcat gcaagctcta caaactcccc tcactttcgg cggagggacc     720
aaggtggaga tcaaacgt                                                   738
```

SEQ ID NO:219

```
E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S I Y A M S W V R
Q A P G K G L E W V S A I S S S G D S T Y Y A D S V K G R F T I S R D N A R
N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R A Y G Y T F D P W G Q G T L V T
V S S G T G G S G G T G S G T G G S T E I V L T Q S P L S L P V T P G E P A
S I S C R S S Q S L L H S N G Y N Y L D W Y L Q K P G Q S P Q L L I Y L G S
N R A S G V P D R F S G S G S G T D F T L K I S R V E A E D V G V Y Y C M Q
A L Q T P L T F G G G T K V E I K R
```

SEQ ID NO:220

```
gaggtgcagc tggtggagac cggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc      60
tcctgcaagg cctctggagg caccttcagg acccatgcta tcagttgggt gcgacaggcc     120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcgcta tcttcggaac agcaaactac     180
gcacagaagt tccagggcag aatcacgatt accgcggacg aatccacgag tacagcctac     240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt atttctgtgc gagaggcagt     300
ggttatcata tatcgacacc ctttgacaac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcg     360
agcggtacgg gcggttcagg cggaaccggc agcggcactg gcgggtcgac gtcctatgtg     420
ctgactcagc caccctcggt gtcagtggcc ccaggacaga cggccaggat tacctgtggg     480
ggaaacaaca ttggaagtaa aggtgtgcac tggtaccagc agaagcctgg ccaggccct      540
gtgctggtcg tctatgatga tagcgaccgg ccctcaggga tccctgagcg attctctggc     600
tccaactctg ggaacacggc caccctgacc atcagcaggg tcgaagccgg ggatgaggcc     660
gactattact gtcaggtgtg ggatagtagt agtgatcatg tggtattcgg cggagggacc     720
aagctgaccg tcctaggt                                                   738
```

SEQ ID NO:221

```
E V Q L V E T G A E V K K P G S S V K V S C K A S G G T F R T H A I S W V R
Q A P G Q G L E W M G G I I A I F G T A N Y A Q K F Q G R I T I T A D E S T
S T A Y M E L S S L R S E D T A V Y F C A R G S G Y H I S T P F D N W G Q G
T L V T V S S G T G G S G G T G S G T G G S T S Y V L T Q P P S V S V A P G
Q T A R I T C G G N N I G S K G V H W Y Q Q K P G Q A P V L V V Y D D S D R
P S G I P E R F S G S N S G N T A T L T I S R V E A G D E A D Y Y C Q V W D
S S S D H V V F G G G T K L T V L G
```

SEQ ID NO:222

```
gaggtgcagc tggtggagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc      60
tcctgcaagg cttctggaca catcttcagc ggctatgcaa tcagttgggt gcgacaggcc     120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggtac aacaaactac     180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacc aatccacgag cacagcctac     240
atggacctga gcaacttgag atctgaggac acggccgtct attactgtgc gagagtgaaa     300
gatggatatt gtactcttac cagctgccct gtcggctggt acttcgatct ctggggccgt     360
ggcaccctgg tcactgtctc gagcggtacg ggcggttcag gcggaaccgg cagcggcact     420
ggcgggtcga cggaaattgt gatgacgcag tctccaggca ccctgtcttt gtctccaggg     480
gaaagagcca ccctctcgtg cagggccagt cagagtgtta gcagcagcta cttagcctgg     540
taccagcaga aacctggcca ggctcccagg ctcctcatct ttggtgcctc cagcagggcc     600
actggcatcc cagacaggtt cagtggcagt gggtctggga cagacttcac tctcaccatc     660
agcagactgg agcctgaaga ttttgcagtg tattactgtc agcagtatgg tagctcactc     720
actttcggcg gagggaccaa gctggagatc aaacgt                               756
```

SEQ ID NO:223

```
E V Q L V E S G A E V K K P G S S V K V S C K A S G H I F S G Y A I S W V R
Q A P G Q G L E W M G G I I P I F G T T N Y A Q K F Q G R V T I T A D Q S T
S T A Y M D L S N L R S E D T A V Y Y C A R V K D G Y C T L T S C P V G W Y
F D L W G R G T L V T V S S G T G G S G G T G S G T G G S T E I V M T Q S P
G T L S L S P G E R A T L S C R A S Q S V S S S Y L A W Y Q Q K P G Q A P R
L L I F G A S S R A T G I P D R F S G S G S G T D F T L T I S R L E P E D F
A V Y Y C Q Q Y G S S L T F G G G T K L E I K R
```

SEQ ID NO:224

```
gaggtccagc tggtacagtc tggggctgag gttaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc      60
tcctgcaagg cttctggagg catcttcaga agcaattcta tcagttgggt gcgacaggcc     120
cctgggcaag ggcttgagtg gatgggaggg atcttcgctc ttttcggaac aacagactac     180
gcgcagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatcttcgac cacagtctac     240
ctggagctga gtagcctgac atctgaggac acggccgttt attactgtgc gagaggcagt     300
ggctacacca cacgcaacta ctttgactac tggggccagg gcaccctggt caccgtctcg     360
agcggtacgg gcggttcagg cggaaccggc agcggcactg gcgggtcgac ggaaattgtg     420
ctgactcagt ctccaggcac cctgtctttg tctccagggg aaagagccac actctcctgc     480
agggccagtc agagtgttag cagcaactac ttaggctggt accagcagaa acctggccag     540
gctcccaggc tcctgatcta tggtgcatcc agcagggcca gtggcatccc agacaggttc     600
```

agtggcggtg ggtctgggac agacttcact ctcaccatca gcagactgga gcctgaagat 660
tttgcagtgt attactgtca gcagtatggt agctcacccc tcactttcgg cggagggacc 720
aaggtggaga tcaaacgt 738

SEQ ID NO:225
E V Q L V Q S G A E V K K P G S S V K V S C K A S G G I F R S N S I S W V R
Q A P G Q G L E W M G G I F A L F G T T D Y A Q K F Q G R V T I T A D E S S
T T V Y L E L S S L T S E D T A V Y Y C A R G S G Y T T R N Y F D Y W G Q G
T L V T V S S G T G G S G G T G S G T G G S T E I V L T Q S P G T L S L S P
G E R A T L S C R A S Q S V S S N Y L G W Y Q Q K P G Q A P R L L I Y G A S
S R A S G I P D R F S G G G S G T D F T L T I S R L E P E D F A V Y Y C Q Q
Y G S S P L T F G G G T K V E I K R

SEQ ID NO:226
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtaaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg ccccttccgc aattttgcta tcaactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcgctg tctttgggac gacaaagtac 180
gcacataagt tccagggcag agtcaccatc accgcggacg actccacaaa tacagcttac 240
atggagctgg gcagcctgaa atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggtccc 300
cactactact cctcctacat ggacgtctgg ggcgaaggga ccacggtcac cgtctcgagc 360
ggtacgggcg gttcaggcgg aaccggcagc ggcactggcg ggtcgacgga catccagttg 420
acccagtctc catcctccct gtctgcatct gtaggagaca gagtcaccat cacttgccgg 480
gcgagtcagg gcattagcac ttatttagcc tggtatcagc agaaacccgg gaaagttcct 540
aaactcctga tctatgctgc atccactttg caatcagggg tcccatctcg gttcagtggc 600
agtggatctg ggacagattt cactctcacc atcagcagcc tgcagcctga agatgttgca 660
acttattact gtcaaaagta taacagtgcc ccttctttcg gccctgggac caaagtggat 720
atcaaacgt 729

SEQ ID NO:227
Q V Q L V Q S G A E V K K P G S S V K V S C K A S G G P F R N F A I N W V R
Q A P G Q G L E W M G G I I A V F G T T K Y A H K F Q G R V T I T A D D S T
N T A Y M E L G S L K S E D T A V Y Y C A R G P H Y Y S S Y M D V W G E G T
T V T V S S G T G G S G G T G S G T G G S T D I Q L T Q S P S S L S A S V G
D R V T I T C R A S Q G I S T Y L A W Y Q Q K P G K V P K L L I Y A A S T L
Q S G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P E D V A T Y Y C Q K Y N
S A P S F G P G T K V D I K R

SEQ ID NO:228
gaggtgcagc tggtggagac tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
ccctgcaaat cttctggaag ccccttcagg agtaatgctg tcagctgggt gcgacaggcc 120
cccggacaag ggcttgagtg ggtgggagga atcctcggtg tctttggttc accaagctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccaccaa cacagtccac 240
atggagctga gaggtttgag atctgaggac acggccgtgt attattgtgc gagaggtcct 300
acctactact actcctacat ggacgtctgg ggcaaaggga ccacggtcac cgtctcgagc 360
ggtacgggcg gttcaggcgg aaccggcagc ggcactggcg ggtcgacgtc ctatgtgctg 420
actcagccac cctcggagtc agtggcccca ggacagacgg ccaggattac ctgtgggggа 480
aataacattg gaagaaatag tgtgcactgg tatcagcaga agccaggcca ggcccctgtg 540
ctggtcgtgt atgatgatag cgaccggccc tcagggatcc ctgagcgatt ttctggctcc 600
aagtctggga acacggccac cctgattatc agcagggtcg aagtcgggga tgaggccgac 660
tactactgtc aggtgtggca tagtagtagt gatcattatg tcttcggaac tgggaccaag 720
gtcaccgtcc taggt 735

SEQ ID NO:229
E V Q L V E T G A E V K K P G S S V K V P C K S S G S P F R S N A V S W V R
Q A P G Q G L E W V G G I L G V F G S P S Y A Q K F Q G R V T I T A D E S T
N T V H M E L R G L R S E D T A V Y Y C A R G P T Y Y Y S Y M D V W G K G T
T V T V S S G T G G S G G T G S G T G G S T S Y V L T Q P P S E S V A P G Q
T A R I T C G G N N I G R N S V H W Y Q Q K P G Q A P V L V V Y D D S D R P
S G I P E R F S G S K S G N T A T L I I S R V E V G D E A D Y Y C Q V W H S
S S D H Y V F G T G T K V T V L G

SEQ ID NO:230

```
cagatgcagc tggtacaatc tggagctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc      60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc     120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcttcggta tgtttgggac agcaaactac     180
gcgcagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aattcacgag cgcggcctac     240
atggagctga gcagcctggg atctgaggac acggccatgt attactgtgc gaggtctagt     300
ggttattacc cccaatactt ccaggactgg ggccagggca ccctggtcac cgtctcgagc     360
ggtacgggcg gttcaggcgg aaccggcagc ggcactggcg ggtcgacgga aattgtgatg     420
acacagtctc caggcaccct gtctttgtct ccagggcaaa gagccaccct ctcctgcagg     480
gccagtcaga gtgttagcag cagctactta gcctggtacc agcagaaacc tggccaggct     540
cccagactcc tcatgtatgg tgcatccagc agggccactg gcatcccaga caggttcagt     600
ggcagtgggt ctgggacaga cttcactctc accatcagca gactggagcc tgaagatttt     660
gcagtgtatt actgtcagca gtatggtagc tcatcgctca ctttcggcgg agggaccaag     720
ctggagatca aacgt                                                      735
```

SEQ ID NO:231

```
Q M Q L V Q S G A E V K K P G S S V K V S C K A S G G T F S S Y A I S W V R
Q A P G Q G L E W M G G I F G M F G T A N Y A Q K F Q G R V T I T A D E F T
S A A Y M E L S S L G S E D T A M Y Y C A R S S G Y Y P Q Y F Q D W G Q G T
L V T V S S G T G G S G G T G S G T G G S T E I V M T Q S P G T L S L S P G
Q R A T L S C R A S Q S V S S S Y L A W Y Q Q K P G Q A P R L L M Y G A S S
R A T G I P D R F S G S G S G T D F T L T I S R L E P E D F A V Y Y C Q Q Y
G S S S L T F G G G T K L E I K R
```

SEQ ID NO:232

```
gaggtgcagc tggtggagtc cggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc      60
tcctgcaagg cttctggagg catcttcaac agttatgcta tcagctgggt gcgacaggcc     120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggc atcatcgcta tctttcatac accaaagtac     180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgaa cacagcctac     240
atggaactga gaagcctgaa atctgaggac acggccctgt attactgtgc gagagggtcc     300
acttacgatt tttcgagtgg ccttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcg     360
agcggtacgg gcggttcagg cggaaccggc agcggcactg gcgggtcgac gcaggcaggg     420
ctgactcagc caccctcggt gtcagtggcc ccaggacaga cggccaggat tacctgtggg     480
ggaaacaaca ttggaagtaa aagtgtgcac tggtaccagc agaagccagg ccaggccctt     540
gtcctagtcg tctatgatga tagcgaccgg ccctcaggga tccctgagcg attctctggc     600
tccaactctg ggaacacggc caccctgacc atcagcaggg tcgaagccgg ggatgaggcc     660
gactattact gtcaggtgtg ggatagtagt agtgatcatg tggtattcgg cggagggacc     720
aagctgaccg tcctaggt                                                   738
```

SEQ ID NO:233

```
E V Q L V E S G A E V K K P G S S V K V S C K A S G G I F N S Y A I S W V R
Q A P G Q G L E W M G G I I A I F H T P K Y A Q K F Q G R V T I T A D E S T
N T A Y M E L R S L K S E D T A L Y Y C A R G S T Y D F S S G L D Y W G Q G
T L V T V S S G T G G S G G T G S G T G G S T Q A G L T Q P P S V S V A P G
Q T A R I T C G G N N I G S K S V H W Y Q Q K P G Q A P V L V V Y D D S D R
P S G I P E R F S G S N S G N T A T L T I S R V E A G D E A D Y Y C Q V W D
S S S D H V V F G G G T K L T V L G
```

SEQ ID NO:234

```
caggtccagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc      60
tcctgcaagg cttctggagg cttcttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgccaggcc     120
cctggacaag gacttgagtg gatgggggggg gtcatcccta tctttcgtac agcaaactac     180
gcacagaact tccagggcag agtcaccatt accgcggacg aattcacatc gtatatggag     240
ctgagcagcc tgagatctga cgacacggcc gtgtattact gtgcgaggtt gaattaccat     300
gattcgggga cttattataa cgccccccgg ggctggttcg acccctgggg ccagggaacc     360
ctggtcaccg tctcgagcgg tacgggcggt tcaggcggaa ccggcagcgg cactggcggg     420
tcgacggaca tccagatgac ccagtctcca gactccctgg ctgtgtctct gggcgagaag     480
gccaccatca actgcaagtc cagccagagt attttaaaca gctccaacaa taagaactac     540
ttagcttggt accagcagaa accaggacag cctcctaagc tgctcattta ctgggcatct     600
```

```
acccgggaat ccggggtccc tgaccgattc agtggcagcg ggtctgggac agatttcact     660
ctcaccatca gcagcctgca ggctgaagat gtggcagttt attactgtca gcaatattat     720
agtagtccgc cgacgttcgg ccaagggacc aaggtggaaa tcaaacgt                  768
```

SEQ ID NO:235

```
Q V Q L V Q S G A E V K K P G S S V K V S C K A S G G F F S S Y A I S W V R
Q A P G Q G L E W M G G V I P I F R T A N Y A Q N F Q G R V T I T A D E F T
S Y M E L S S L R S D D T A V Y Y C A R L N Y H D S G T Y Y N A P R G W F D
P W G Q G T L V T V S S G T G G S G G T G S G T G G S T D I Q M T Q S P D S
L A V S L G E K A T I N C K S S Q S I L N S S N N K N Y L A W Y Q Q K P G Q
P P K L L I Y W A S T R E S G V P D R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q A
E D V A V Y Y C Q Q Y Y S S P P T F G Q G T K V E I K R
```

SEQ ID NO:236

```
caggtccagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc      60
tcctgcaagg cttctggagt caccttcagt tactatgcta tgagctgggt gcgacaggcc     120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggagga atcagcccta tgtttgggac aacaacctac     180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt actgcggacg actccacgag tacagcctac     240
atggaggtga ggagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagatcttcg     300
aattactatg atagtgtata tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcgagc     360
ggtacgggcg gttcaggcgg aaccggcagc ggcactggcg ggtcgacgca gtctgtcgtg     420
acgcagccgc cctcggagtc agtggcccca ggacagacgg ccaggattac ctgtggggga     480
cataacattg gaagtaatag tgtgcactgg taccagcaga agccaggcca ggcccctgtg     540
ctggtcgtgt atgataatag cgaccggccc tcagggatcc ctgagcgatt ctctggctcc     600
aactctggga acacggccac cctgaccatc agcagggtcg aagccgggga tgaggccgac     660
tattactgtc aggtgtgggg tagtagtagt gaccattatg tcttcggaac tgggaccaag     720
gtcaccgtcc taggt                                                      735
```

SEQ ID NO:237

```
Q V Q L V Q S G A E V K K P G S S V K V S C K A S G V T F S Y Y A M S W V R
Q A P G Q G L E W M G G I S P M F G T T T Y A Q K F Q G R V T I T A D D S T
S T A Y M E V R S L R S E D T A V Y Y C A R S S N Y Y D S V Y D Y W G Q G T
L V T V S S G T G G S G G T G S G T G G S T Q S V V T Q P P S E S V A P G Q
T A R I T C G G H N I G S N S V H W Y Q Q K P G Q A P V L V V Y D N S D R P
S G I P E R F S G S N S G N T A T L T I S R V E A G D E A D Y Y C Q V W G S
S S D H Y V F G T G T K V T V L G
```

SEQ ID NO:316

```
gaggtccagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc      60
tcctgcaagg cttctgggta caccttcacc ggctactatg tgtactgggt gcgacaggcc     120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acaatggtaa cacaaactat     180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac     240
atggagctga gcagcctgag atctgaagac acggctgtgt attactgtgc gagaagtaga     300
tccctggacg tctggggcca agggaccacg gtcaccgtct cgagtgctag caccaagggc     360
cccagcgtgt tccccctggc ccccagcagc aagagcacca gcggcggcac agccgccctg     420
ggctgcctgg tgaaggacta cttccccgag cccgtgaccg tgagctggaa cagcggcgcc     480
ttgaccagcg gcgtgcacac cttccccgcc gtgctgcaga gcagcggcct gtacagcctg     540
agcagcgtgg tgaccgtgcc cagcagcagc ctgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg     600
aaccacaagc ccagcaacac caaggtggac aaacgcgtgg agcccaagag ctgcgacaag     660
acccacacct gccccccctg ccctgccccc gagctgctgg gcggaccctc cgtgttcctg     720
ttccccccca agcccaagga caccctcatg atcagccgga cccccgaggt gacctgcgtg     780
gtggtggacg tgagccacga ggaccccgag gtgaagttca actggtacgt ggacggcgtg     840
gaggtgcaca acgccaagac caagccccgg gaggagcagt acaacagcac ctaccgggtg     900
gtgagcgtgc tcaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaggagta caagtgcaag     960
gtgagcaaca aggccctgcc tgccccatc gagaagacca tcagcaaggc caagggccag    1020
ccccgggagc cccaggtgta caccctgccc cccagccggg aggagatgac caagaaccag    1080
gtgtccctca cctgtctggt gaagggcttc taccccagcg acatcgccgt ggagtgggag    1140
agcaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga cagcgacggc    1200
agcttcttcc tgtacagcaa gctcaccgtg gacaagagcc ggtggcagca gggcaacgtg    1260
ttcagctgca gcgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gagcctgagc    1320
```

ctgagccccg gcaag 1335

SEQ ID NO:317

E V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C K A S G Y T F T G Y Y V Y W V R
Q A P G Q G L E W M G W I S A Y N G N T N Y A Q K F Q G R V T I T A D K S T
S T A Y M E L S S L R S E D T A V Y Y C A R S R S L D V W G Q G T T V T V S
S A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E P V
T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S S
L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V D K R V E P K S C D K T H T C P P C P
A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H
E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L
T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R
E P Q V Y T L P P S R E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E
S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G
N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K

SEQ ID NO:318

gatgttgtga tgactcagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacagctcca acaataagaa ctacttagct 120
tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atctacccgg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcaata ttatagtact 300
cctctcactt tcggcggagg gaccaaagtg gatatcaaac gtgcggccgc acccagcgtg 360
ttcatcttcc cccctccga cgagcagctg aagagcggca ccgccagcgt ggtgtgcctg 420
ctgaacaact tctacccccg ggaggccaag gtgcagtgga aggtggacaa cgccctgcag 480
agcggcaaca gccaggagag cgtgaccgag caggacagca aggactccac ctacagcctg 540
agcagcaccc tcaccctgag caaggccgac tacgagaagc acaaggtgta cgcctgcgag 600
gtgacccacc agggcctgag cagccccgtg accaagagct tcaaccgggg cgagtgt 657

SEQ ID NO:319

D V V M T Q S P D S L A V S L G E R A T I N C K S S Q S V L Y S S N N K N Y
L A W Y Q Q K P G Q P P K L L I Y W A S T R E S G V P D R F S G S G S G T D
F T L T I S S L Q A E D V A V Y Y C Q Q Y Y S T P L T F G G G T K V D I K R
A A A P S V F I F P P S D E Q L K S G T A S V V C L L N N F Y P R E A K V Q
W K V D N A L Q S G N S Q E S V T E Q D S K D S T Y S L S S T L T L S K A D
Y E K H K V Y A C E V T H Q G L S S P V T K S F N R G E C

SEQ ID NO:320

cagatgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttctcc agttatgcta tcacctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcggta tgtttggttc aacaaactac 180
gcacagaact tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctcag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaagtact 300
ggttattacc ctgcatacct ccaccactgg ggccagggca ccctggtcac cgtctcgagt 360
gctagcacca agggccccag cgtgttcccc ctggccccca gcagcaagag caccagcggc 420
ggcacagccg ccctgggctg cctggtgaag gactacttcc ccgagcccgt gaccgtgagc 480
tggaacagcg gcgccttgac cagcggcgtg cacaccttcc ccgccgtgct gcagagcagc 540
ggcctgtaca gcctgagcag cgtggtgacc gtgcccagca gcagcctggg cacccagacc 600
tacatctgca acgtgaacca caagcccagc aacaccaagg tggacaaacg cgtggagccc 660
aagagctgcg acaagaccca cacctgcccc ccctgccctg cccccgagct gctgggcgga 720
ccctccgtgt tcctgttccc ccccaagccc aaggacaccc tcatgatcag ccggacccccc 780
gaggtgacct gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaggacc ccgaggtgaa gttcaactgg 840
tacgtggacg gcgtggaggt gcacaacgcc aagaccaagc cccgggagga gcagtacaac 900
agcacctacc gggtggtgag cgtgctcacc gtgctgcacc aggactggct gaacggcaag 960
gagtacaagt gcaaggtgag caacaaggcc ctgcctgccc ccatcgagaa gaccatcagc 1020
aaggccaagg gccagccccg ggagccccag gtgtacaccc tgccccccag ccgggaggag 1080
atgaccaaga accaggtgtc cctcacctgt ctggtgaagg gcttctaccc cagcgacatc 1140
gccgtggagt gggagagcaa cggccagccc gagaacaact acaagaccac ccccccctgtg 1200
ctggacagcg acggcagctt cttcctgtac agcaagctca ccgtggacaa gagccggtgg 1260
cagcagggca acgtgttcag ctgcagcgtg atgcacgagg ccctgcacaa ccactacacc 1320

cagaagagcc tgagcctgag ccccggcaag 1350

SEQ ID NO:321

Q M Q L V Q S G A E V K K P G S S V K V S C K A S G G T F S S Y A I T W V R
Q A P G Q G L E W M G G I I G M F G S T N Y A Q N F Q G R V T I T A D E S T
S T A Y M E L S S L R S E D T A V Y Y C A R S T G Y Y P A Y L H H W G Q G T
L V T V S S A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y
F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T
V P S S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V D K R V E P K S C D K T H T
C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V
V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R
V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A
K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I
A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S
R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K

SEQ ID NO:322

cagtctgccc tgactcagcc tcgctcagtg tccgggtctc ctggacagtc agtcaccatc 60
tcctgcactg gaaccagcag tgatgttggt ggttataact atgtctcctg gtaccaacag 120
cacccaggca aagcccccaa actcatgatt tatgatgtca gtaagcggcc ctcaggggtc 180
cctgatcgct tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc 240
caggctgagg atgaggctga ttattactgc agctcatata caagcagcag cactcatgtc 300
ttcggaactg ggaccaaggt caccgtccta ggtgcggccg caggccagcc caaggccgct 360
cccagcgtga ccctgttccc ccctcctcc gaggagctgc aggccaacaa ggccaccctg 420
gtgtgcctca tcagcgactt ctaccctggc gccgtgaccg tggcctggaa ggccgacagc 480
agccccgtga aggccggcgt ggagaccacc acccccagca agcagagcaa caacaagtac 540
gccgccagca gctacctgag cctcacccc gagcagtgga agagccaccg gagctacagc 600
tgccaggtga cccacgaggg cagcaccgtg gagaagaccg tggcccccac cgagtgcagc 660

SEQ ID NO:323

Q S A L T Q P R S V S G S P G Q S V T I S C T G T S S D V G G Y N Y V S W Y
Q Q H P G K A P K L M I Y D V S K R P S G V P D R F S G S K S G N T A S L T
I S G L Q A E D E A D Y Y C S S Y T S S S T H V F G T G T K V T V L G A A A
G Q P K A A P S V T L F P P S S E E L Q A N K A T L V C L I S D F Y P G A V
T V A W K A D S S P V K A G V E T T T P S K Q S N N K Y A A S S Y L S L T P
E Q W K S H R S Y S C Q V T H E G S T V E K T V A P T E C S

SEQ ID NO:324

gaggtgcagc tggtggagac cggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcaacccta acagtggtgg cacaaactat 180
gcacagaagt ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240
atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagagggg 300
aaatggggac ctcaagcggc ttttgatatc tggggccaag ggacaatggt caccgtctcg 360
agtgctagca ccaagggccc cagcgtgttc cccctggccc ccagcagcaa gagcaccagc 420
ggcggcacag ccgccctggg ctgcctggtg aaggactact tccccgagcc cgtgaccgtg 480
agctggaaca gcggcgcctt gaccagcggc gtgcacacct tccccgccgt gctgcagagc 540
agcggcctgt acagcctgag cagcgtggtg accgtgccca gcagcagcct gggcacccag 600
acctacatct gcaacgtgaa ccacaagccc agcaacacca aggtggacaa acgcgtggag 660
cccaagagct gcgacaagac ccacacctgc ccccctgcc ctgcccccga gctgctgggc 720
ggaccctccg tgttcctgtt ccccccaag cccaaggaca ccctcatgat cagccggacc 780
cccgaggtga cctgcgtggt ggtggacgtg agccacgagg accccgaggt gaagttcaac 840
tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcacaac gccaagacca agccccggga ggagcagtac 900
aacagcacct accgggtggt gagcgtgctc accgtgctgc accaggactg gctgaacggc 960
aaggagtaca agtgcaaggt gagcaacaag gccctgcctg cccccatcga gaagaccatc 1020
agcaaggcca agggccagcc ccgggagccc caggtgtaca ccctgccccc cagccgggag 1080
gagatgacca agaaccaggt gtccctcacc tgtctggtga agggcttcta ccccagcgac 1140
atcgccgtgg agtgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac cacccccct 1200
gtgctggaca gcgacggcag cttcttcctg tacagcaagc tcaccgtgga caagagccgg 1260
tggcagcagg gcaacgtgtt cagctgcagc gtgatgcacg aggccctgca caaccactac 1320

acccagaaga gcctgagcct gagccccggc aag 1353

SEQ ID NO:325

E V Q L V E T G A E V K K P G A S V K V S C K A S G Y T F T S Y Y M H W V R
Q A P G Q G L E W M G W I N P N S G G T N Y A Q K F Q G R V T M T R D T S I
S T A Y M E L S R L R S D D T A V Y Y C A R E G K W G P Q A A F D I W G Q G
T M V T V S S A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D
Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V
T V P S S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V D K R V E P K S C D K T H
T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V
V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y
R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K
A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D
I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K
S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K

SEQ ID NO:326

gaaattgtga tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat gatgcatcca gcagggccac tgacatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcactttg gacgttcggc 300
caagggacca aggtggagat caaacgtgcg gccgcaccca gcgtgttcat cttcccccc 360
tccgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420
ccccgggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480
gagagcgtga ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctcacc 540
ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 600
ctgagcagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gt 642

SEQ ID NO:327

E I V M T Q S P G T L S L S P G E R A T L S C R A S Q S V S S S Y L A W Y Q
Q K P G Q A P R L L I Y D A S S R A T D I P D R F S G S G S G T D F T L T I
S R L E P E D F A V Y Y C Q Q Y G S S L W T F G Q G T K V E I K R A A A P S
V F I F P P S D E Q L K S G T A S V V C L L N N F Y P R E A K V Q W K V D N
A L Q S G N S Q E S V T E Q D S K D S T Y S L S S T L T L S K A D Y E K H K
V Y A C E V T H Q G L S S P V T K S F N R G E C

SEQ ID NO:328

gaggtgcagc tggtagagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc atctatgcca tgagctgggt ccgccaggca 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtagta gtggtgatag cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca acgccaggaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagcgtat 300
ggctacacgt tcgacccctg gggccaggga accctggtca ccgtctcgag tgctagcacc 360
aagggcccca gcgtgttccc cctggccccc agcagcaaga gcaccagcgg cggcacagcc 420
gccctgggct gcctggtgaa ggactacttc cccgagcccg tgaccgtgag ctggaacagc 480
ggcgccttga ccagcggcgt gcacaccttc cccgccgtgc tgcagagcag cggcctgtac 540
agcctgagca gcgtggtgac cgtgcccagc agcagcctgg gcacccagac ctacatctgc 600
aacgtgaacc acaagcccag caacaccaag gtggacaaac gcgtggagcc caagagctgc 660
gacaagaccc acacctgccc cccctgccct gcccccgagc tgctgggcgg accctccgtg 720
ttcctgttcc ccccaagcc caaggacacc ctcatgatca gccggacccc cgaggtgacc 780
tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaggac cccgaggtga agttcaactg gtacgtggac 840
ggcgtggagg tgcacaacgc caagaccaag ccccgggagg agcagtacaa cagcacctac 900
cgggtggtga gcgtgctcac cgtgctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 960
tgcaaggtga gcaacaaggc cctgcctgcc cccatcgaga agaccatcag caaggccaag 1020
ggccagcccc gggagcccca ggtgtacacc ctgccccca gccgggagga gatgaccaag 1080
aaccaggtgt ccctcacctg tctggtgaag ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 1140
tgggagagca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca ccccccctgt gctggacagc 1200
gacggcagct tcttcctgta cagcaagctc accgtggaca agagccggtg gcagcagggc 1260
aacgtgttca gctgcagcgt gatgcacgag gccctgcaca accactacac ccagaagagc 1320

ctgagcctga gccccggcaa g 1341

SEQ ID NO:329

E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S I Y A M S W V R
Q A P G K G L E W V S A I S S S G D S T Y Y A D S V K G R F T I S R D N A R
N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R A Y G Y T F D P W G Q G T L V T
V S S A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E
P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S
S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V D K R V E P K S C D K T H T C P P
C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V
S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S
V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q
P R E P Q V Y T L P P S R E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E
W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q
Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K

SEQ ID NO:330

gaaattgtgc tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactccc 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaacgtg cggccgcacc cagcgtgttc 360
atcttccccc cctccgacga gcagctgaag agcggcaccg ccagcgtggt gtgcctgctg 420
aacaacttct acccccggga ggccaaggtg cagtggaagg tggacaacgc cctgcagagc 480
ggcaacagcc aggagagcgt gaccgagcag gacagcaagg actccaccta cagcctgagc 540
agcaccctca ccctgagcaa ggccgactac gagaagcaca aggtgtacgc ctgcgaggtg 600
acccaccagg gcctgagcag ccccgtgacc aagagcttca accggggcga gtgt 654

SEQ ID NO:331

E I V L T Q S P L S L P V T P G E P A S I S C R S S Q S L L H S N G Y N Y L
D W Y L Q K P G Q S P Q L L I Y L G S N R A S G V P D R F S G S G S G T D F
T L K I S R V E A E D V G V Y Y C M Q A L Q T P L T F G G G T K V E I K R A
A A P S V F I F P P S D E Q L K S G T A S V V C L L N N F Y P R E A K V Q W
K V D N A L Q S G N S Q E S V T E Q D S K D S T Y S L S S T L T L S K A D Y
E K H K V Y A C E V T H Q G L S S P V T K S F N R G E C

SEQ ID NO:332

gaggtgcagc tggtggagac cggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cctctggagg caccttcagg acccatgcta tcagttgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcgcta tcttcggaac agcaaactac 180
gcacagaagt tccagggcag aatcacgatt accgcggacg aatccacgag tacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt atttctgtgc gagaggcagt 300
ggttatcata tatcgacacc ctttgacaac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcg 360
agtgctagca ccaagggccc cagcgtgttc cccctggccc ccagcagcaa gagcaccagc 420
ggcggcacag ccgccctggg ctgcctggtg aaggactact tccccgagcc cgtgaccgtg 480
agctggaaca gcggcgcctt gaccagcggc gtgcacacct tccccgccgt gctgcagagc 540
agcggcctgt acagcctgag cagcgtggtg accgtgccca gcagcagcct gggcacccag 600
acctacatct gcaacgtgaa ccacaagccc agcaacacca aggtggacaa acgcgtggag 660
cccaagagct gcgacaagac ccacacctgc ccccccctgcc ctgcccccga gctgctgggc 720
ggaccctccg tgttcctgtt ccccccccaag cccaaggaca ccctcatgat cagccggacc 780
cccgaggtga cctgcgtggt ggtggacgtg agccacgagg accccgaggt gaagttcaac 840
tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcacaac gccaagacca agccccggga ggagcagtac 900
aacagcacct accgggtggt gagcgtgctc accgtgctgc accaggactg gctgaacggc 960
aaggagtaca agtgcaaggt gagcaacaag gccctgcctg cccccatcga gaagaccatc 1020
agcaaggcca agggccagcc ccgggagccc caggtgtaca ccctgccccc cagccgggag 1080
gagatgacca agaaccaggt gtccctcacc tgtctggtga agggcttcta ccccagcgac 1140
atcgccgtgg agtgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac cacccccct 1200
gtgctggaca gcgacggcag cttcttcctg tacagcaagc tcaccgtgga caagagccgg 1260

```
tggcagcagg gcaacgtgtt cagctgcagc gtgatgcacg aggccctgca caaccactac    1320
acccagaaga gcctgagcct gagccccggc aag                                 1353
```

SEQ ID NO:333

```
E V Q L V E T G A E V K K P G S S V K V S C K A S G G T F R T H A I S W V R
Q A P G Q G L E W M G G I I A I F G T A N Y A Q K F Q G R I T I T A D E S T
S T A Y M E L S S L R S E D T A V Y F C A R G S G Y H I S T P F D N W G Q G
T L V T V S S A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D
Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V
T V P S S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V D K R V E P K S C D K T H
T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V
V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y
R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K
A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D
I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K
S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
```

SEQ ID NO:334

```
tcctatgtgc tgactcagcc accctcggtg tcagtggccc caggacagac ggccaggatt      60
acctgtgggg gaaacaacat tggaagtaaa ggtgtgcact ggtaccagca gaagcctggc     120
caggcccctg tgctggtcgt ctatgatgat agcgaccggc cctcagggat ccctgagcga     180
ttctctggct ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaagccggg     240
gatgaggccg actattactg tcaggtgtgg gatagtagta gtgatcatgt ggtattcggc     300
ggagggacca agctgaccgt cctaggtgcg gccgcaggcc agcccaaggc cgctcccagc     360
gtgaccctgt tccccccctc ctccgaggag ctgcaggcca acaaggccac cctggtgtgc     420
ctcatcagcg acttctaccc tggcgccgtg accgtggcct ggaaggccga cagcagcccc     480
gtgaaggccg gcgtggagac caccaccccc agcaagcaga gcaacaacaa gtacgccgcc     540
agcagctacc tgagcctcac ccccgagcag tggaagagcc accggagcta cagctgccag     600
gtgacccacg agggcagcac cgtggagaag accgtggccc ccaccgagtg cagc           654
```

SEQ ID NO:335

```
S Y V L T Q P P S V S V A P G Q T A R I T C G G N N I G S K G V H W Y Q Q K
P G Q A P V L V V Y D D S D R P S G I P E R F S G S N S G N T A T L T I S R
V E A G D E A D Y Y C Q V W D S S S D H V V F G G G T K L T V L G A A A G Q
P K A A P S V T L F P P S S E E L Q A N K A T L V C L I S D F Y P G A V T V
A W K A D S S P V K A G V E T T T P S K Q S N N K Y A A S S Y L S L T P E Q
W K S H R S Y S C Q V T H E G S T V E K T V A P T E C S
```

SEQ ID NO:336

```
gaggtgcagc tggtggagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc      60
tcctgcaagg cttctggaca catcttcagc ggctatgcaa tcagttgggt gcgacaggcc     120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggtac aacaaactac     180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacc aatccacgag cacagcctac     240
atggacctga gcaacttgag atctgaggac acggccgtct attactgtgc gagagtgaaa     300
gatggatatt gtactcttac cagctgccct gtcggctggt acttcgatct ctggggccgt     360
ggcaccctgg tcactgtctc gagtgctagc accaagggcc ccagcgtgtt ccccctggcc     420
cccagcagca agagcaccag cggcggcaca gccgccctgg gctgcctggt gaaggactac     480
ttccccgagc ccgtgaccgt gagctggaac agcggcgcct tgaccagcgg cgtgcacacc     540
ttccccgccg tgctgcagag cagcggcctg tacagcctga gcagcgtggt gaccgtgccc     600
agcagcagcc tgggcaccca gacctacatc tgcaacgtga accacaagcc cagcaacacc     660
aaggtggaca aacgcgtgga gcccaagagc tgcgacaaga cccacacctg ccccccctgc     720
cctgcccccg agctgctggg cggaccctcc gtgttcctgt tcccccccaa gcccaaggac     780
accctcatga tcagccggac ccccgaggtg acctgcgtgg tggtggacgt gagccacgag     840
gaccccgagg tgaagttcaa ctggtacgtg gacggcgtgg aggtgcacaa cgccaagacc     900
aagccccggg aggagcagta caacagcacc taccgggtgg tgagcgtgct caccgtgctg     960
caccaggact ggctgaacgg caaggagtac aagtgcaagg tgagcaacaa ggccctgcct    1020
gcccccatcg agaagaccat cagcaaggcc aagggccagc cccgggagcc ccaggtgtac    1080
accctgcccc ccagccggga ggagatgacc aagaaccagg tgtccctcac ctgtctggtg    1140
aagggcttct accccagcga catcgccgtg gagtgggaga gcaacggcca gcccgagaac    1200
aactacaaga ccaccccccc tgtgctggac agcgacggca gcttcttcct gtacagcaag    1260
```

```
ctcaccgtgg acaagagccg gtggcagcag ggcaacgtgt tcagctgcag cgtgatgcac    1320
gaggccctgc acaaccacta cacccagaag agcctgagcc tgagccccgg caag          1374
```

SEQ ID NO:337

```
E V Q L V E S G A E V K K P G S S V K V S C K A S G H I F S G Y A I S W V R
Q A P G Q G L E W M G G I I P I F G T T N Y A Q K F Q G R V T I T A D Q S T
S T A Y M D L S N L R S E D T A V Y Y C A R V K D G Y C T L T S C P V G W Y
F D L W G R G T L V T V S S A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A
L G C L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L
Y S L S S V V T V P S S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V D K R V E P
K S C D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R
T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E
E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P
I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E M T K N Q V S L T C L V
K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y
S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P
G K
```

SEQ ID NO:338

```
gaaattgtga tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc      60
ctctcgtgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa     120
cctggccagg ctcccaggct cctcatcttt ggtgcctcca gcagggccac tggcatccca     180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag     240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcactcac tttcggcgga     300
gggaccaagc tggagatcaa acgtgcggcc gcacccagcg tgttcatctt ccccccctcc     360
gacgagcagc tgaagagcgg caccgccagc gtggtgtgcc tgctgaacaa cttctacccc     420
cgggaggcca aggtgcagtg gaaggtggac aacgccctgc agagcggcaa cagccaggag     480
agcgtgaccg agcaggacag caaggactcc acctacagcc tgagcagcac cctcaccctg     540
agcaaggccg actacgagaa gcacaaggtg tacgcctgcg aggtgaccca ccagggcctg     600
agcagccccg tgaccaagag cttcaaccgg ggcgagtgt                             639
```

SEQ ID NO:339

```
E I V M T Q S P G T L S L S P G E R A T L S C R A S Q S V S S S Y L A W Y Q
Q K P G Q A P R L L I F G A S S R A T G I P D R F S G S G S G T D F T L T I
S R L E P E D F A V Y Y C Q Q Y G S S L T F G G G T K L E I K R A A A P S V
F I F P P S D E Q L K S G T A S V V C L L N N F Y P R E A K V Q W K V D N A
L Q S G N S Q E S V T E Q D S K D S T Y S L S S T L T L S K A D Y E K H K V
Y A C E V T H Q G L S S P V T K S F N R G E C
```

SEQ ID NO:340

```
gaggtccagc tggtacagtc tggggctgag gttaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc      60
tcctgcaagg cttctggagg catcttcaga agcaattcta tcagttgggt gcgacaggcc     120
cctgggcaag ggcttgagtg gatgggaggg atcttcgctc ttttcggaac aacagactac     180
gcgcagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatcttcgac cacagtctac     240
ctggagctga gtagcctgac atctgaggac acggccgttt attactgtgc gagaggcagt     300
ggctacacca cacgcaacta ctttgactac tggggccagg gcaccctggt caccgtctcg     360
agtgctagca ccaagggccc cagcgtgttc cccctggccc ccagcagcaa gagcaccagc     420
ggcggcacag ccgccctggg ctgcctggtg aaggactact tccccgagcc cgtgaccgtg     480
agctggaaca gcggcgcctt gaccagcggc gtgcacacct tccccgccgt gctgcagagc     540
agcggcctgt acagcctgag cagcgtggtg accgtgccca gcagcagcct gggcacccag     600
acctacatct gcaacgtgaa ccacaagccc agcaacacca aggtggacaa acgcgtggag     660
cccaagagct gcgacaagac ccacacctgc ccccccctgcc ctgcccccga gctgctgggc     720
ggaccctccg tgttcctgtt ccccccccaag cccaaggaca ccctcatgat cagccggacc     780
cccgaggtga cctgcgtggt ggtggacgtg agccacgagg accccgaggt gaagttcaac     840
tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcacaac gccaagacca agccccggga ggagcagtac     900
aacagcacct accgggtggt gagcgtgctc accgtgctgc accaggactg gctgaacggc     960
aaggagtaca agtgcaaggt gagcaacaag gccctgcctg cccccatcga gaagaccatc    1020
agcaaggcca agggccagcc ccgggagccc caggtgtaca ccctgccccc cagccgggag    1080
gagatgacca agaaccaggt gtccctcacc tgtctggtga agggcttcta ccccagcgac    1140
atcgccgtgg agtgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac caccccccct    1200
```

```
gtgctggaca gcgacggcag cttcttcctg tacagcaagc tcaccgtgga caagagccgg    1260
tggcagcagg gcaacgtgtt cagctgcagc gtgatgcacg aggccctgca caaccactac    1320
acccagaaga gcctgagcct gagccccggc aag                                 1353
```

SEQ ID NO:341

```
E V Q L V Q S G A E V K K P G S S V K V S C K A S G G I F R S N S I S W V R
Q A P G Q G L E W M G G I F A L F G T T D Y A Q K F Q G R V T I T A D E S S
T T V Y L E L S S L T S E D T A V Y Y C A R G S G Y T T R N Y F D Y W G Q G
T L V T V S S A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D
Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V
T V P S S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V D K R V E P K S C D K T H
T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V
V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y
R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K
A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D
I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K
S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
```

SEQ ID NO:342

```
gaaattgtgc tgactcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccaca      60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaactact taggctggta ccagcagaaa     120
cctggccagg ctcccaggct cctgatctat ggtgcatcca gcagggccag tggcatccca     180
gacaggttca gtggcggtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag     240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcaccccc cactttcggc     300
ggagggacca aggtggagat caaacgtgcg gccgcaggcc agcccaaggc cgctcccagc     360
gtgaccctgt tccccccctc ctccgaggag ctgcaggcca acaaggccac cctggtgtgc     420
ctcatcagcg acttctaccc tggcgccgtg accgtggcct ggaaggccga cagcagcccc     480
gtgaaggccg gcgtggagac caccaccccc agcaagcaga gcaacaacaa gtacgccgcc     540
agcagctacc tgagcctcac ccccgagcag tggaagagcc accggagcta cagctgccag     600
gtgacccacg agggcagcac cgtggagaag accgtggccc ccaccgagtg cagc           654
```

SEQ ID NO:343

```
E I V L T Q S P G T L S L S P G E R A T L S C R A S Q S V S S N Y L G W Y Q
Q K P G Q A P R L L I Y G A S S R A S G I P D R F S G G G S G T D F T L T I
S R L E P E D F A V Y Y C Q Q Y G S S P L T F G G G T K V E I K R A A A G Q
P K A A P S V T L F P P S S E E L Q A N K A T L V C L I S D F Y P G A V T V
A W K A D S S P V K A G V E T T T P S K Q S N N K Y A A S S Y L S L T P E Q
W K S H R S Y S C Q V T H E G S T V E K T V A P T E C S
```

SEQ ID NO:344

```
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtaaaggtc      60
tcctgcaagg cttctggagg ccccttccgc aattttgcta tcaactgggt gcgacaggcc     120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcgctg tctttgggac gacaaagtac     180
gcacataagt tccagggcag agtcaccatc accgcggacg actccacaaa tacagcttac     240
atggagctgg gcagcctgaa atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggtccc     300
cactactact cctcctacat ggacgtctgg ggcgaaggga ccacggtcac cgtctcgagt     360
gctagcacca agggccccag cgtgttcccc ctggccccca gcagcaagag caccagcggc     420
ggcacagccg ccctgggctg cctggtgaag gactacttcc ccgagcccgt gaccgtgagc     480
tggaacagcg gcgccttgac cagcggcgtg cacaccttcc ccgccgtgct gcagagcagc     540
ggcctgtaca gcctgagcag cgtggtgacc gtgcccagca gcagcctggg cacccagacc     600
tacatctgca acgtgaacca caagcccagc aacaccaagg tggacaaacg cgtggagccc     660
aagagctgcg acaagaccca cacctgcccc ccctgccctg cccccgagct gctgggcgga     720
ccctccgtgt tcctgttccc ccccaagccc aaggacaccc tcatgatcag ccggacccct     780
gaggtgacct gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaggacc ccgaggtgaa gttcaactgg     840
tacgtggacg gcgtggaggt gcacaacgcc aagaccaagc cccgggagga gcagtacaac     900
agcacctacc gggtggtgag cgtgctcacc gtgctgcacc aggactggct gaacggcaag     960
gagtacaagt gcaaggtgag caacaaggcc ctgcctgccc ccatcgagaa gaccatcagc    1020
aaggccaagg gccagccccg ggagccccag gtgtacaccc tgcccccag ccgggaggag     1080
atgaccaaga accaggtgtc cctcacctgt ctggtgaagg gcttctaccc cagcgacatc    1140
gccgtggagt gggagagcaa cggccagccc gagaacaact acaagaccac ccccctgtg     1200
```

```
ctggacagcg acggcagctt cttcctgtac agcaagctca ccgtggacaa gagccggtgg    1260
cagcagggca acgtgttcag ctgcagcgtg atgcacgagg ccctgcacaa ccactacacc    1320
cagaagagcc tgagcctgag ccccggcaag                                    1350
```

SEQ ID NO:345

```
Q V Q L V Q S G A E V K K P G S S V K V S C K A S G G P F R N F A I N W V R
Q A P G Q G L E W M G G I I A V F G T T K Y A H K F Q G R V T I T A D D S T
N T A Y M E L G S L K S E D T A V Y Y C A R G P H Y Y S S Y M D V W G E G T
T V T V S S A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y
F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T
V P S S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V D K R V E P K S C D K T H T
C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V
V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R
V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A
K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I
A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S
R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
```

SEQ ID NO:346

```
gacatccagt tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc      60
atcacttgcc gggcgagtca gggcattagc acttatttag cctggtatca gcagaaaccc     120
gggaaagttc ctaaactcct gatctatgct gcatccactt tgcaatcagg ggtcccatct     180
cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct     240
gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaag tataacagtg ccccttcttt cggccctggg     300
accaaagtgg atatcaaacg tgcggccgca cccagcgtgt tcatcttccc cccctccgac     360
gagcagctga agagcggcac cgccagcgtg gtgtgcctgc tgaacaactt ctaccccccgg     420
gaggccaagg tgcagtggaa ggtggacaac gccctgcaga gcggcaacag ccaggagagc     480
gtgaccgagc aggacagcaa ggactccacc tacagcctga gcagcaccct caccctgagc     540
aaggccgact acgagaagca caaggtgtac gcctgcgagg tgacccacca gggcctgagc     600
agccccgtga ccaagagctt caaccggggc gagtgt                               636
```

SEQ ID NO:347

```
D I Q L T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q G I S T Y L A W Y Q Q
K P G K V P K L L I Y A A S T L Q S G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S
S L Q P E D V A T Y Y C Q K Y N S A P S F G P G T K V D I K R A A A P S V F
I F P P S D E Q L K S G T A S V V C L L N N F Y P R E A K V Q W K V D N A L
Q S G N S Q E S V T E Q D S K D S T Y S L S S T L T L S K A D Y E K H K V Y
A C E V T H Q G L S S P V T K S F N R G E C
```

SEQ ID NO:348

```
gaggtgcagc tggtggagac tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc      60
ccctgcaaat cttctggaag ccccttcagg agtaatgctg tcagctgggt gcgacaggcc     120
cccggacaag ggcttgagtg ggtgggagga atcctcggtg tctttggttc accaagctac     180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccaccaa cacagtccac     240
atggagctga gaggtttgag atctgaggac acggccgtgt attattgtgc gagaggtcct     300
acctactact actcctacat ggacgtctgg ggcaaaggga ccacggtcac cgtctcgagt     360
gctagcacca agggccccag cgtgttcccc ctggccccca gcagcaagag caccagcggc     420
ggcacagccg ccctgggctg cctggtgaag gactacttcc ccgagcccgt gaccgtgagc     480
tggaacagcg gcgccttgac cagcggcgtg cacaccttcc ccgccgtgct gcagagcagc     540
ggcctgtaca gcctgagcag cgtggtgacc gtgcccagca gcagcctggg cacccagacc     600
tacatctgca acgtgaacca caagcccagc aacaccaagg tggacaaacg cgtggagccc     660
aagagctgcg acaagaccca cacctgcccc ccctgccctg cccccgagct gctgggcgga     720
ccctccgtgt tcctgttccc ccccaagccc aaggacaccc tcatgatcag ccggacccccc     780
gaggtgacct gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaggacc ccgaggtgaa gttcaactgg     840
tacgtggacg gcgtggaggt gcacaacgcc aagaccaagc cccgggagga gcagtacaac     900
agcacctacc gggtggtgag cgtgctcacc gtgctgcacc aggactggct gaacggcaag     960
gagtacaagt gcaaggtgag caacaaggcc ctgcctgccc ccatcgagaa gaccatcagc    1020
aaggccaagg gccagccccg ggagccccag gtgtacaccc tgcccccag ccgggaggag     1080
atgaccaaga accaggtgtc cctcacctgt ctggtgaagg gcttctaccc cagcgacatc    1140
gccgtggagt gggagagcaa cggccagccc gagaacaact acaagaccac ccccctgtg     1200
```

```
ctggacagcg acggcagctt cttcctgtac agcaagctca ccgtggacaa gagccggtgg    1260
cagcagggca acgtgttcag ctgcagcgtg atgcacgagg ccctgcacaa ccactacacc    1320
cagaagagcc tgagcctgag ccccggcaag                                     1350
```

SEQ ID NO:349

```
E V Q L V E T G A E V K K P G S S V K V P C K S S G S P F R S N A V S W V R
Q A P G Q G L E W V G G I L G V F G S P S Y A Q K F Q G R V T I T A D E S T
N T V H M E L R G L R S E D T A V Y Y C A R G P T Y Y Y S Y M D V W G K G T
T V T V S S A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y
F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T
V P S S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V D K R V E P K S C D K T H T
C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V
V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R
V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A
K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I
A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S
R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
```

SEQ ID NO:350

```
tcctatgtgc tgactcagcc accctcggag tcagtggccc caggacagac ggccaggatt      60
acctgtgggg gaaataacat tggaagaaat agtgtgcact ggtatcagca gaagccaggc     120
caggcccctg tgctggtcgt gtatgatgat agcgaccggc cctcagggat ccctgagcga     180
ttttctggct ccaagtctgg gaacacggcc accctgatta tcagcagggt cgaagtcggg     240
gatgaggccg actactactg tcaggtgtgg catagtagta gtgatcatta tgtcttcgga     300
actgggacca aggtcaccgt cctaggtgcg gccgcaggcc agcccaaggc cgctcccagc     360
gtgaccctgt tccccccctc ctccgaggag ctgcaggcca acaaggccac cctggtgtgc     420
ctcatcagcg acttctaccc tggcgccgtg accgtggcct ggaaggccga cagcagcccc     480
gtgaaggccg gcgtggagac caccaccccc agcaagcaga gcaacaacaa gtacgccgcc     540
agcagctacc tgagcctcac ccccgagcag tggaagagcc accggagcta cagctgccag     600
gtgacccacg agggcagcac cgtggagaag accgtggccc ccaccgagtg cagc           654
```

SEQ ID NO:351

```
S Y V L T Q P P S E S V A P G Q T A R I T C G G N N I G R N S V H W Y Q Q K
P G Q A P V L V V Y D D S D R P S G I P E R F S G S K S G N T A T L I I S R
V E V G D E A D Y Y C Q V W H S S S D H Y V F G T G T K V T V L G A A A G Q
P K A A P S V T L F P P S S E E L Q A N K A T L V C L I S D F Y P G A V T V
A W K A D S S P V K A G V E T T T P S K Q S N N K Y A A S S Y L S L T P E Q
W K S H R S Y S C Q V T H E G S T V E K T V A P T E C S
```

SEQ ID NO:352

```
cagatgcagc tggtacaatc tggagctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc      60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc     120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcttcggta tgtttgggac agcaaactac     180
gcgcagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aattcacgag cgcggcctac     240
atggagctga gcagcctggg atctgaggac acggccatgt attactgtgc gaggtctagt     300
ggttattacc cccaatactt ccaggactgg ggccagggca ccctggtcac cgtctcgagt     360
gctagcacca agggccccag cgtgttcccc ctggccccca gcagcaagag caccagcggc     420
ggcacagccg ccctgggctg cctggtgaag gactacttcc ccgagcccgt gaccgtgagc     480
tggaacagcg gcgccttgac cagcggcgtg cacaccttcc ccgccgtgct gcagagcagc     540
ggcctgtaca gcctgagcag cgtggtgacc gtgcccagca gcagcctggg cacccagacc     600
tacatctgca acgtgaacca caagcccagc aacaccaagg tggacaaacg cgtggagccc     660
aagagctgcg acaagaccca cacctgcccc ccctgccctg cccccgagct gctgggcgga     720
ccctccgtgt tcctgttccc ccccaagccc aaggacaccc tcatgatcag ccggacccct     780
gaggtgacct gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaggacc ccgaggtgaa gttcaactgg     840
tacgtggacg gcgtggaggt gcacaacgcc aagaccaagc cccgggagga gcagtacaac     900
agcacctacc gggtggtgag cgtgctcacc gtgctgcacc aggactggct gaacggcaag     960
gagtacaagt gcaaggtgag caacaaggcc ctgcctgccc ccatcgagaa gaccatcagc    1020
aaggccaagg gccagccccg ggagccccag gtgtacaccc tgcccccag ccgggaggag     1080
atgaccaaga accaggtgtc cctcacctgt ctggtgaagg gcttctaccc cagcgacatc    1140
gccgtggagt gggagagcaa cggccagccc gagaacaact acaagaccac ccccctgtg     1200
```

```
ctggacagcg acggcagctt cttcctgtac agcaagctca ccgtggacaa gagccggtgg    1260
cagcagggca acgtgttcag ctgcagcgtg atgcacgagg ccctgcacaa ccactacacc    1320
cagaagagcc tgagcctgag ccccggcaag                                     1350
```

SEQ ID NO:353

```
Q M Q L V Q S G A E V K K P G S S V K V S C K A S G G T F S S Y A I S W V R
Q A P G Q G L E W M G G I F G M F G T A N Y A Q K F Q G R V T I T A D E F T
S A A Y M E L S S L G S E D T A M Y Y C A R S S G Y Y P Q Y F Q D W G Q G T
L V T V S S A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y
F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T
V P S S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V D K R V E P K S C D K T H T
C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V
V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R
V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A
K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I
A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S
R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
```

SEQ ID NO:354

```
gaaattgtga tgacacagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggca aagagccacc      60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa     120
cctggccagg ctcccagact cctcatgtat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca     180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag     240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcatcgct cactttcggc     300
ggagggacca agctggagat caaacgtgcg gccgcaccca gcgtgttcat cttccccccc     360
tccgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac     420
ccccgggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag     480
gagagcgtga ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctcacc     540
ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc     600
ctgagcagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gt                        642
```

SEQ ID NO:355

```
E I V M T Q S P G T L S L S P G Q R A T L S C R A S Q S V S S S Y L A W Y Q
Q K P G Q A P R L L M Y G A S S R A T G I P D R F S G S G S G T D F T L T I
S R L E P E D F A V Y Y C Q Q Y G S S S L T F G G G T K L E I K R A A A P S
V F I F P P S D E Q L K S G T A S V V C L L N N F Y P R E A K V Q W K V D N
A L Q S G N S Q E S V T E Q D S K D S T Y S L S S T L T L S K A D Y E K H K
V Y A C E V T H Q G L S S P V T K S F N R G E C
```

SEQ ID NO:356

```
gaggtgcagc tggtggagtc cggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc      60
tcctgcaagg cttctggagg catcttcaac agttatgcta tcagctgggt gcgacaggcc     120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggc atcatcgcta tctttcatac accaaagtac     180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgaa cacagcctac     240
atggaactga gaagcctgaa atctgaggac acggccctgt attactgtgc gagagggtcc     300
acttacgatt tttcgagtgg ccttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcg     360
agtgctagca ccaagggccc cagcgtgttc cccctggccc ccagcagcaa gagcaccagc     420
ggcggcacag ccgccctggg ctgcctggtg aaggactact tccccgagcc cgtgaccgtg     480
agctggaaca gcggcgcctt gaccagcggc gtgcacacct tccccgccgt gctgcagagc     540
agcggcctgt acagcctgag cagcgtggtg accgtgccca gcagcagcct gggcacccag     600
acctacatct gcaacgtgaa ccacaagccc agcaacacca aggtggacaa acgcgtggag     660
cccaagagct gcgacaagac ccacacctgc ccccccctgcc ctgcccccga gctgctgggc     720
ggaccctccg tgttcctgtt ccccccccaag cccaaggaca ccctcatgat cagccggacc     780
cccgaggtga cctgcgtggt ggtggacgtg agccacgagg accccgaggt gaagttcaac     840
tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcacaac gccaagacca agccccggga ggagcagtac     900
aacagcacct accgggtggt gagcgtgctc accgtgctgc accaggactg gctgaacggc     960
aaggagtaca agtgcaaggt gagcaacaag gccctgcctg cccccatcga gaagaccatc    1020
agcaaggcca agggccagcc ccgggagccc caggtgtaca ccctgccccc cagccgggag    1080
gagatgacca agaaccaggt gtccctcacc tgtctggtga agggcttcta ccccagcgac    1140
atcgccgtgg agtgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac cacccccccct    1200
```

```
gtgctggaca gcgacggcag cttcttcctg tacagcaagc tcaccgtgga caagagccgg    1260
tggcagcagg gcaacgtgtt cagctgcagc gtgatgcacg aggccctgca caaccactac    1320
acccagaaga gcctgagcct gagccccggc aag                                 1353
```

SEQ ID NO:357

```
E V Q L V E S G A E V K K P G S S V K V S C K A S G G I F N S Y A I S W V R
Q A P G Q G L E W M G G I I A I F H T P K Y A Q K F Q G R V T I T A D E S T
N T A Y M E L R S L K S E D T A L Y Y C A R G S T Y D F S S G L D Y W G Q G
T L V T V S S A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D
Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V
T V P S S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V D K R V E P K S C D K T H
T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V
V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y
R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K
A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D
I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K
S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
```

SEQ ID NO:358

```
caggcagggc tgactcagcc accctcggtg tcagtggccc caggacagac ggccaggatt      60
acctgtgggg gaaacaacat tggaagtaaa agtgtgcact ggtaccagca gaagccaggc     120
caggcccctg tcctagtcgt ctatgatgat agcgaccggc cctcagggat ccctgagcga     180
ttctctggct ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaagccggg     240
gatgaggccg actattactg tcaggtgtgg gatagtagta gtgatcatgt ggtattcggc     300
ggagggacca agctgaccgt cctaggtgcg gccgcaggcc agcccaaggc cgctcccagc     360
gtgaccctgt tccccccctc ctccgaggag ctgcaggcca acaaggccac cctggtgtgc     420
ctcatcagcg acttctaccc tggcgccgtg accgtggcct ggaaggccga cagcagcccc     480
gtgaaggccg gcgtggagac caccaccccc agcaagcaga gcaacaacaa gtacgccgcc     540
agcagctacc tgagcctcac ccccgagcag tggaagagcc accggagcta cagctgccag     600
gtgacccacg agggcagcac cgtggagaag accgtggccc ccaccgagtg cagc           654
```

SEQ ID NO:359

```
Q A G L T Q P P S V S V A P G Q T A R I T C G G N N I G S K S V H W Y Q Q K
P G Q A P V L V V Y D D S D R P S G I P E R F S G S N S G N T A T L T I S R
V E A G D E A D Y Y C Q V W D S S S D H V V F G G G T K L T V L G A A A G Q
P K A A P S V T L F P P S S E E L Q A N K A T L V C L I S D F Y P G A V T V
A W K A D S S P V K A G V E T T T P S K Q S N N K Y A A S S Y L S L T P E Q
W K S H R S Y S C Q V T H E G S T V E K T V A P T E C S
```

SEQ ID NO:360

```
caggtccagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc      60
tcctgcaagg cttctggagg cttcttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgccaggcc     120
cctggacaag gacttgagtg gatgggggg gtcatcccta tctttcgtac agcaaactac     180
gcacagaact tccagggcag agtcaccatt accgcggacg aattcacatc gtatatggag     240
ctgagcagcc tgagatctga cgacacggcc gtgtattact gtgcgaggtt gaattaccat     300
gattcgggga cttattataa cgccccccgg ggctggttcg acccctgggg ccagggaacc     360
ctggtcaccg tctcgagtgc tagcaccaag ggccccagcg tgttccccct ggccccccagc     420
agcaagagca ccagcggcgg cacagccgcc ctgggctgcc tggtgaagga ctacttcccc     480
gagcccgtga ccgtgagctg gaacagcggc gccttgacca gcggcgtgca caccttcccc     540
gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc ctgagcagcg tggtgaccgt gcccagcagc     600
agcctgggca cccagaccta catctgcaac gtgaaccaca agcccagcaa caccaaggtg     660
gacaaacgcg tggagcccaa gagctgcgac aagacccaca cctgcccccc ctgccctgcc     720
cccgagctgc tgggcggacc ctccgtgttc ctgttccccc ccaagcccaa ggacaccctc     780
atgatcagcc ggacccccga ggtgacctgc gtggtggtgg acgtgagcca cgaggacccc     840
gaggtgaagt tcaactggta cgtggacggc gtggaggtgc acaacgccaa gaccaagccc     900
cgggaggagc agtacaacag cacctaccgg gtggtgagcg tgctcaccgt gctgcaccag     960
gactggctga acggcaagga gtacaagtgc aaggtgagca acaaggccct gcctgccccc    1020
atcgagaaga ccatcagcaa ggccaagggc cagccccggg agccccaggt gtacaccctg    1080
cccccagcc gggaggagat gaccaagaac caggtgtccc tcacctgtct ggtgaagggc    1140
ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg gagagcaacg gccagcccga gaacaactac    1200
```

```
aagaccaccc cccctgtgct ggacagcgac ggcagcttct tcctgtacag caagctcacc    1260
gtggacaaga gccggtggca gcagggcaac gtgttcagct gcagcgtgat gcacgaggcc    1320
ctgcacaacc actacaccca gaagagcctg agcctgagcc ccggcaag                1368
```

SEQ ID NO:361

```
Q V Q L V Q S G A E V K K P G S S V K V S C K A S G G F F S S Y A I S W V R
Q A P G Q G L E W M G G V I P I F R T A N Y A Q N F Q G R V T I T A D E F T
S Y M E L S S L R S D D T A V Y Y C A R L N Y H D S G T Y Y N A P R G W F D
P W G Q G T L V T V S S A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G
C L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S
L S S V V T V P S S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V D K R V E P K S
C D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P
E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q
Y N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E
K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E M T K N Q V S L T C L V K G
F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K
L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
```

SEQ ID NO:362

```
gacatccaga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gaaggccacc      60
atcaactgca agtccagcca gagtatttta aacagctcca acaataagaa ctacttagct     120
tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atctacccgg     180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc     240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcaata ttatagtagt     300
ccgccgacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtgcggccgc acccagcgtg     360
ttcatcttcc ccccctccga cgagcagctg aagagcggca ccgccagcgt ggtgtgcctg     420
ctgaacaact tctacccccg ggaggccaag gtgcagtgga aggtggacaa cgccctgcag     480
agcggcaaca gccaggagag cgtgaccgag caggacagca aggactccac ctacagcctg     540
agcagcaccc tcaccctgag caaggccgac tacgagaagc acaaggtgta cgcctgcgag     600
gtgacccacc agggcctgag cagccccgtg accaagagct tcaaccgggg cgagtgt        657
```

SEQ ID NO:363

```
D I Q M T Q S P D S L A V S L G E K A T I N C K S S Q S I L N S S N N K N Y
L A W Y Q Q K P G Q P P K L L I Y W A S T R E S G V P D R F S G S G S G T D
F T L T I S S L Q A E D V A V Y Y C Q Q Y Y S S P P T F G Q G T K V E I K R
A A A P S V F I F P P S D E Q L K S G T A S V V C L L N N F Y P R E A K V Q
W K V D N A L Q S G N S Q E S V T E Q D S K D S T Y S L S S T L T L S K A D
Y E K H K V Y A C E V T H Q G L S S P V T K S F N R G E C
```

SEQ ID NO:364

```
caggtccagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc      60
tcctgcaagg cttctggagt caccttcagt tactatgcta tgagctgggt gcgacaggcc     120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggagga atcagcccta tgtttgggac aacaacctac     180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt actgcggacg actccacgag tacagcctac     240
atggaggtga ggagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagatcttcg     300
aattactatg atagtgtata tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcgagt     360
gctagcacca agggccccag cgtgttcccc ctggccccca gcagcaagag caccagcggc     420
ggcacagccg ccctgggctg cctggtgaag gactacttcc ccgagcccgt gaccgtgagc     480
tggaacagcg gcgccttgac cagcggcgtg cacaccttcc ccgccgtgct gcagagcagc     540
ggcctgtaca gcctgagcag cgtggtgacc gtgcccagca gcagcctggg cacccagacc     600
tacatctgca acgtgaacca caagcccagc aacaccaagg tggacaaacg cgtggagccc     660
aagagctgcg acaagaccca cacctgcccc ccctgccctg cccccgagct gctgggcgga     720
ccctccgtgt tcctgttccc ccccaagccc aaggacaccc tcatgatcag ccggacccct     780
gaggtgacct gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaggacc ccgaggtgaa gttcaactgg     840
tacgtggacg gcgtggaggt gcacaacgcc aagaccaagc cccgggagga gcagtacaac     900
agcacctacc gggtggtgag cgtgctcacc gtgctgcacc aggactggct gaacggcaag     960
gagtacaagt gcaaggtgag caacaaggcc ctgcctgccc ccatcgagaa gaccatcagc    1020
aaggccaagg gccagccccg ggagccccag gtgtacaccc tgcccccag ccgggaggag     1080
atgaccaaga accaggtgtc cctcacctgt ctggtgaagg gcttctaccc cagcgacatc    1140
gccgtggagt gggagagcaa cggccagccc gagaacaact acaagaccac ccccctgtg     1200
```

```
ctggacagcg acggcagctt cttcctgtac agcaagctca ccgtggacaa gagccggtgg    1260
cagcagggca acgtgttcag ctgcagcgtg atgcacgagg ccctgcacaa ccactacacc    1320
cagaagagcc tgagcctgag ccccggcaag                                     1350
```

SEQ ID NO:365

```
Q V Q L V Q S G A E V K K P G S S V K V S C K A S G V T F S Y Y A M S W V R
Q A P G Q G L E W M G G I S P M F G T T T Y A Q K F Q G R V T I T A D D S T
S T A Y M E V R S L R S E D T A V Y Y C A R S S N Y Y D S V Y D Y W G Q G T
L V T V S S A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y
F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T
V P S S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V D K R V E P K S C D K T H T
C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V
V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R
V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A
K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I
A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S
R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
```

SEQ ID NO:366

```
cagtctgtcg tgacgcagcc gccctcggag tcagtggccc caggacagac ggccaggatt      60
acctgtgggg gacataacat tggaagtaat agtgtgcact ggtaccagca gaagccaggc     120
caggcccctg tgctggtcgt gtatgataat agcgaccggc cctcagggat ccctgagcga     180
ttctctggct ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaagccggg     240
gatgaggccg actattactg tcaggtgtgg ggtagtagta gtgaccatta tgtcttcgga     300
actgggacca aggtcaccgt cctaggtgcg gccgcaggcc agcccaaggc cgctcccagc     360
gtgaccctgt tccccccctc ctccgaggag ctgcaggcca acaaggccac cctggtgtgc     420
ctcatcagcg acttctaccc tggcgccgtg accgtggcct ggaaggccga cagcagcccc     480
gtgaaggccg gcgtggagac caccaccccc agcaagcaga gcaacaacaa gtacgccgcc     540
agcagctacc tgagcctcac ccccgagcag tggaagagcc accggagcta cagctgccag     600
gtgacccacg agggcagcac cgtggagaag accgtggccc ccaccgagtg cagc           654
```

SEQ ID NO:367

```
Q S V V T Q P P S E S V A P G Q T A R I T C G G H N I G S N S V H W Y Q Q K
P G Q A P V L V V Y D N S D R P S G I P E R F S G S N S G N T A T L T I S R
V E A G D E A D Y Y C Q V W G S S S D H Y V F G T G T K V T V L G A A A G Q
P K A A P S V T L F P P S S E E L Q A N K A T L V C L I S D F Y P G A V T V
A W K A D S S P V K A G V E T T T P S K Q S N N K Y A A S S Y L S L T P E Q
W K S H R S Y S C Q V T H E G S T V E K T V A P T E C S
```

Bảng 1: Vòng khuếch đại thứ nhất đối với Vkappa, Vlambda và VH

Tên mồi	Trình tự nucleotit của đoạn mồi	SEQ ID NO:
OK1 (HuVK1B)	GAC ATC CAG WTG ACC CAG TCT CC	144
OK2 (HuVK2)	GAT GTT GTG ATG ACT CAG TCT CC	145
OK3 (HuVK2B2)	GAT ATT GTG ATG ACC CAG ACT CC	146
OK4 (HuVK3B)	GAA ATT GTG WTG ACR CAG TCT CC	147
OK5 (HuVK5)	GAA ACG ACA CTC ACG CAG TCT CC	148
OK6 (HuVK6)	GAA ATT GTG CTG ACT CAG TCT CC	149
OCK (HuCK)	ACA CTC TCC CCT GTT GAA GCT CTT	150
OL1 (HuVL1A)*	CAG TCT GTG CTG ACT CAG CCA CC	151

OL1 (HuVL1B)*	CAG TCT GTG YTG ACG CAG CCG CC	152
OL1 (HuVL1C)*	CAG TCT GTC GTG ACG CAG CCG CC	153
OL2 (HuVL2B)	CAG TCT GCC CTG ACT CAG CC	154
OL3 (HuVL3A)	TCC TAT GWG CTG ACT CAG CCA CC	155
OL4 (HuVL3B)	TCT TCT GAG CTG ACT CAG GAC CC	156
OL5 (HuVL4B)	CAG CYT GTG CTG ACT CAA TC	157
OL6 (HuVL5)	CAG GCT GTG CTG ACT CAG CCG TC	158
OL7 (HuVL6)	AAT TTT ATG CTG ACT CAG CCC CA	159
OL8 (HuVL7/8)	CAG RCT GTG GTG ACY CAG GAG CC	160
OL9 (HuVL9)#	CWG CCT GTG CTG ACT CAG CCM CC	161
OL9 (HuVL10)#	CAG GCA GGG CTG ACT CAG	162
OCL (HuCL2)X	TGA ACA TTC TGT AGG GGC CAC TG	163
OCL (HuCL7)X	AGA GCA TTC TGC AGG GGC CAC TG	164
OH1(HuVH1B7A)+	CAG RTG CAG CTG GTG CAR TCT GG	165
OH1 (HuVH1C)+	SAG GTC CAG CTG GTR CAG TCT GG	166
OH2 (HuVH2B)	CAG RTC ACC TTG AAG GAG TCT GG	167
OH3 (HuVH3A)	GAG GTG CAG CTG GTG GAG	168
OH4 (HuVH3C)	GAG GTG CAG CTG GTG GAG WCY GG	169
OH5 (HuVH4B)	CAG GTG CAG CTA CAG CAG TGG GG	170
OH6 (HuVH4C)	CAG STG CAG CTG CAG GAG TCS GG	171
OH7 (HuVH6A)	CAG GTA CAG CTG CAG CAG TCA GG	172
OCM (HuCIgM)	TGG AAG AGG CAC GTT CTT TTC TTT	173

* Trộn theo tỷ lệ 1:1:1
\# Trộn theo tỷ lệ 1:1
X Trộn theo tỷ lệ 1:1
\+ Trộn theo tỷ lệ 1:1

Bảng 2: Vòng khuếch đại thứ hai đối với Vkappa, Vlambda và VH

Tên mồi	Trình tự nucleotit của đoạn mồi	SEQ ID NO
OK1S (HuVK1B-SAL)	TGA GCA CAC AGG TCG ACG GAC ATC CAG WTG ACC CAG TCT CC	174
OK2S (HuVK2-SAL)	TGA GCA CAC AGG TCG ACG GAT GTT GTG ATG ACT CAG TCT CC	175
OK3S (HuVK2B2-SAL)	TGA GCA CAC AGG TCG ACG GAT ATT GTG ATG ACC CAG ACT CC	176
OK4S (HuVK3B-SAL)	TGA GCA CAC AGG TCG ACG GAA ATT GTG WTG ACR CAG TCT CC	177
OK5S (HuVK5-SAL)	TGA GCA CAC AGG TCG ACG GAA ACG ACA CTC ACG CAG TCT CC	178
OK6S (HuVK6-SAL)	TGA GCA CAC AGG TCG ACG GAA ATT GTG CTG ACT CAG TCT CC	179
OJK1 (HuJKtừ 1 đến NOT)	GAG TCA TTC TCG ACT TGC GGC CGC ACG TTT GAT TTC CAC CTT GGT CCC	180
OJK2 (HuJK2-NOT)	GAG TCA TTC TCG ACT TGC GGC CGC ACG	181

	TTT GAT CTC CAG CTT GGT CCC	
OJK3 (HuJK3-NOT)	GAG TCA TTC TCG ACT TGC GGC CGC ACG TTT GAT ATC CAC TTT GGT CCC	182
OJK4 (HuJK4-NOT)	GAG TCA TTC TCG ACT TGC GGC CGC ACG TTT GAT CTC CAC CTT GGT CCC	183
OJK5 (HuJK5-NOT)	GAG TCA TTC TCG ACT TGC GGC CGC ACG TTT AAT CTC CAG TCG TGT CCC	184
OL1S (HuVL1A-SAL)*	TGA GCA CAC AGG TCG ACG CAG TCT GTG CTG ACT CAG CCA CC	185
OL1S (HuVL1B-SAL)*	TGA GCA CAC AGG TCG ACG CAG TCT GTG YTG ACG CAG CCG CC	186
OL1S (HuVL1C-SAL)*	TGA GCA CAC AGG TCG ACG CAG TCT GTC GTG ACG CAG CCG CC	187
OL2S (HuVL2B-SAL)	TGA GCA CAC AGG TCG ACG CAG TCT GCC CTG ACT CAG CC	188
OL3S (HuVL3A-SAL)	TGA GCA CAC AGG TCG ACG TCC TAT GWG CTG ACT CAG CCA CC	189
OL4S (HuVL3B-SAL)	TGA GCA CAC AGG TCG ACG TCT TCT GAG CTG ACT CAG GAC CC	190
OL5S (HuVL4B-SAL)	TGA GCA CAC AGG TCG ACG CAG CYT GTG CTG ACT CAA TC	191
OL6S (HuVL5-SAL)	TGA GCA CAC AGG TCG ACG CAG GCT GTG CTG ACT CAG CCG TC	192
OL7S (HuVL6-SAL)	TGA GCA CAC AGG TCG ACG AAT TTT ATG CTG ACT CAG CCC CA	193
OL8S (HuVL7/8-SAL)	TGA GCA CAC AGG TCG ACG CAG RCT GTG GTG ACY CAG GAG CC	194
OL9S (HuVL9-SAL)#	TGA GCA CAC AGG TCG ACG CWG CCT GTG CTG ACT CAG CCM CC	195
OL9S (HuVL10-SAL)#	TGA GCA CAC AGG TCG ACG CAG GCA GGG CTG ACT CAG	196
OJL1 (HuJLtừ 1 đến NOT)	GAG TCA TTC TCG ACT TGC GGC CGC ACC ĐUÔI GAC GGT GAC CTT GGT CCC	197
OJL2 (HuJL2/3-NOT)	GAG TCA TTC TCG ACT TGC GGC CGC ACC ĐUÔI GAC GGT CAG CTT GGT CCC	198
OJL3 (HuJL7-NOT)	GAG TCA TTC TCG ACT TGC GGC CGC ACC GAG GAC GGT CAG CTG GGT GCC	199
OH1S (HuVH1B-SFI)+	GTC CTC GCA ACT GCG GCC CAG CCG GCC ATG GCC CAG RTG CAG CTG GTG CAR TCT GG	200
OH1S (HuVH1C-SFI)+	GTC CTC GCA ACT GCG GCC CAG CCG GCC ATG GCC SAG GTC CAG CTG GTR CAG TCT GG	201
OH2S (HuVH2B-SFI)	GTC CTC GCA ACT GCG GCC CAG CCG GCC ATG GCC CAG RTC ACC TTG AAG GAG TCT GG	202
OH3S (HuVH3A-SFI)	GTC CTC GCA ACT GCG GCC CAG CCG GCC ATG GCC GAG GTG CAG CTG GTG GAG	203
OH4S (HuVH3C-SFI)	GTC CTC GCA ACT GCG GCC CAG CCG GCC ATG GCC GAG GTG CAG CTG GTG GAG WCY GG	204
OH5S (HuVH4B-SFI)	GTC CTC GCA ACT GCG GCC CAG CCG GCC ATG GCC CAG GTG CAG CTA CAG CAG TGG GG	205
OH6S (HuVH4C-SFI)	GTC CTC GCA ACT GCG GCC CAG CCG GCC ATG GCC CAG STG CAG CTG CAG GAG TCS GG	206
OH7S (HuVH6A-SFI)	GTC CTC GCA ACT GCG GCC CAG CCG GCC ATG GCC CAG GTA CAG CTG CAG CAG TCA GG	207
OJH1 (HuJH1/2-XHO)	GAG TCA TTC TCG ACT CGA GAC RGT GAC CAG GGT GCC	208
OJH2 (HuJH3-XHO)	GAG TCA TTC TCG ACT CGA GAC GGT GAC CAT TGT CCC	209
OJH3 (HuJH4/5-XHO)	GAG TCA TTC TCG ACT CGA GAC GGT GAC CAG GGT TCC	210

OJH4 (HuJH6-XHO)	GAG TCA TTC TCG ACT CGA GAC GGT GAC CGT GGT CCC	211

* Trộn theo tỷ lệ 1:1:1
\# Trộn theo tỷ lệ 1:1
\+ Trộn theo tỷ lệ 1:1

Bảng 3. Miêu tả chung vòng khuếch đại thứ hai đối với các vùng VL

Khuôn	Đoạn mồi đầu 5′	Đoạn mồi đầu 3′	Sản phẩm	Có chung PK/PL(%)	Phần chung	Có chungVL (%)
K1	OK1S	OJK1	K1J1	25	PK1	30
	OK1S	OJK2	K1J2	25		
	OK1S	OJK3	K1J3	10		
	OK1S	OJK4	K1J4	25		
	OK1S	OJK5	K1J5	15		
K2	OK2S	OJK1	K2J1	25	PK2	4
	OK2S	OJK2	K2J2	25		
	OK2S	OJK3	K2J3	10		
	OK2S	OJK4	K2J4	25		
	OK2S	OJK5	K2J5	15		
K3	OK3S	OJK1	K3J1	25	PK3	1
	OK3S	OJK2	K3J2	25		
	OK3S	OJK3	K3J3	10		
	OK3S	OJK4	K3J4	25		
	OK3S	OJK5	K3J5	15		
K4	OK4S	OJK1	K4J1	25	PK4	19
	OK4S	OJK2	K4J2	25		
	OK4S	OJK3	K4J3	10		
	OK4S	OJK4	K4J4	25		
	OK4S	OJK5	K4J5	15		
K5	OK5S	OJK1	K5J1	25	PK5	1
	OK5S	OJK2	K5J2	25		
	OK5S	OJK3	K5J3	10		
	OK5S	OJK4	K5J4	25		
	OK5S	OJK5	K5J5	15		
K6	OK6S	OJK1	K6J1	25	PK6	5
	OK6S	OJK2	K6J2	25		
	OK6S	OJK3	K6J3	10		
	OK6S	OJK4	K6J4	25		
	OK6S	OJK5	K6J5	15		
L1	OL1S	OJL1	L1J1	30	PL1	14
	OL1S	OJL2	L1J2	60		
	OL1S	OJL3	L1J3	10		
L2	OL2S	OJL1	L2J1	30	PL2	10
	OL2S	OJL2	L2J2	60		
	OL2S	OJL3	L2J3	10		
L3	OL3S	OJL1	L3J1	30	PL3	10
	OL3S	OJL2	L3J2	60		
	OL3S	OJL3	L3J3	10		
L4	OL4S	OJL1	L4J1	30	PL4	1
	OL4S	OJL2	L4J2	60		
	OL4S	OJL3	L4J3	10		
L5	OL5S	OJL1	L5J1	30	PL5	1
	OL5S	OJL2	L5J2	60		
	OL5S	OJL3	L5J3	10		
	OL6S	OJL1	L6J1	30		

L6	OL6S	OJL2	L6J2	60	PL6	1
	OL6S	OJL3	L6J3	10		
L7	OL7S	OJL1	L7J1	30	PL7	1
	OL7S	OJL2	L7J2	60		
	OL7S	OJL3	L7J3	10		
L8	OL8S	OJL1	L8J1	30	PL8	1
	OL8S	OJL2	L8J2	60		
	OL8S	OJL3	L8J3	10		
L9	OL9S	OJL1	L9J1	30	PL9	1
	OL9S	OJL2	L9J2	60		
	OL9S	OJL3	L9J3	10		
					VL	100%

Bảng 4. Miêu tả chung vòng khuếch đại thứ hai đối với các vùng VH

Khuôn	Đoạn mồi đầu 5′	Đoạn mồi đầu 3′	Sản phẩm	Có chung PK/PL (%)	Phần chung	Có chungVH (%)
H1	OH1S	OJH1	H1J1	10	PH1	25
	OH1S	OJH2	H1J2	10		
	OH1S	OJH3	H1J3	60		
	OH1S	OJH4	H1J4	20		
H2	OH2S	OJH1	H2J1	10	PH2	2
	OH2S	OJH2	H2J2	10		
	OH2S	OJH3	H2J3	60		
	OH2S	OJH4	H2J4	20		
H3	OH3S	OJH1	H3J1	10	PH3	25
	OH3S	OJH2	H3J2	10		
	OH3S	OJH3	H3J3	60		
	OH3S	OJH4	H3J4	20		
H4	OH4S	OJH1	H4J1	10	PH4	25
	OH4S	OJH2	H4J2	10		
	OH4S	OJH3	H4J3	60		
	OH4S	OJH4	H4J4	20		
H5	OH5S	OJH1	H5J1	10	PH5	2
	OH5S	OJH2	H5J2	10		
	OH5S	OJH3	H5J3	60		
	OH5S	OJH4	H5J4	20		
H6	OH6S	OJH1	H6J1	10	PH6	20
	OH6S	OJH2	H6J2	10		
	OH6S	OJH3	H6J3	60		
	OH6S	OJH4	H6J4	20		
H7	OH7S	OJH1	H7J1	10	PH7	1
	OH7S	OJH2	H7J2	10		
	OH7S	OJH3	H7J3	60		
	OH7S	OJH4	H7J4	20		
					VH	100%

Bảng 5: Đặc điểm của các ngân hàng tế bào B ghi nhớ IgM cá thể

Các ngân hàng ghi nhớ IgM						
Thể cho	Các tế bào		Các ngân hàng			
	Tổng số PBL	% tế bào B ghi	Kích thước	% Tần số chèn	% ORF	% Duy nhất

	($x10^6$)	nhớ	($x10^6$)			
Cá thể 1			3	96	74	98
Cá thể 2	72,5	1,7	5	98	79	98
Cá thể 3	67,5	1,4	3	96	79	98
Cá thể 4	132,5	2,3	6	98	69	99

Bảng 6: Số liệu về các Fv chuỗi đơn đặc hiệu HA.

Tên scFv	SEQ ID NO (trình tự nucleotit)	SEQ ID NO (trình tự axit amin)*	Vị trí VH	Vị trí VL
SC06-141	212	213 (Vh từ 1 đến 115; Vl từ 132 đến 245)	VH1 (từ 1 đến 18)	VKIV (B3)
SC06-255	115	116 (Vh từ 1 đến 121; Vl từ 138 đến 248)	VH1 (từ 1 đến 69)	VL1 (từ V1 đến 16)
SC06-257	117	118 (Vh từ 1 đến 121; Vl từ 138 đến 248)	VH1 (từ 1 đến 69)	VL2 (từ V1 đến 4)
SC06-260	119	120 (Vh từ 1 đến 121; Vl từ 138 đến 248)	VH1 (từ 1 đến 69)	VL1 (từ V1 đến 17)
SC06-261	121	122 (Vh từ 1 đến 121; Vl từ 138 đến 249)	VH1 (từ 1 đến 69)	VL1 (từ V1 đến 19)
SC06-262	123	124 (Vh từ 1 đến 120; Vl từ 137 đến 245)	VH1 (từ 1 đến 69)	VKI (A20)
SC06-268	125	126 (Vh từ 1 đến 120; Vl từ 137 đến 243)	VH1 (từ 1 đến 69)	VL3 (V2-1)
SC06-272	214	215 (Vh từ 1 đến 120; Vl từ 137 đến 247)	VH1 (từ 1 đến 69)	VL2 (từ V1 đến 3)
SC06-296	216	217 (Vh từ 1 đến 121; Vl từ 138 đến 246)	VH1 (từ 1 đến 2)	VKIII (A27)
SC06-301	218	219 (Vh từ 1 đến 117; Vl 134-246)	VH1 (3-23)	VKII (A3)
SC06-307	127	128 (Vh từ 1 đến 122; Vl từ 139 đến 246)	VH3 (3-21)	VKIII (A27)
SC06-310	129	130 (Vh từ 1 đến 121; Vl từ 138 đến 246)	VH1 (từ 1 đến 69)	VL3 (từ V2 đến 14)
SC06-314	131	132 (Vh từ 1 đến 121; Vl từ 138 đến 248)	VH1 (từ 1 đến 69)	VL1 (từ V1 đến 17)
SC06-323	133	134 (Vh từ 1 đến 120; Vl từ 137 đến 245)	VH1 (từ 1 đến 69)	VKIII (A27)
SC06-325	135	136 (Vh từ 1 đến 121;	VH1 (từ 1 đến 69)	VL2 (từ V1 đến 4)

		Vl từ 138 đến 248)		
SC06-327	220	221 (Vh từ 1 đến 121; Vl từ 138 đến 246)	VH1 (từ 1 đến 69)	VL3 (từ V2đến 14)
SC06-328	222	223 (Vh từ 1 đến 128; Vl từ 145 đến 252)	VH1 (từ 1 đến 69)	VKIII (A27)
SC06-329	224	225 (Vh từ 1 đến 121; Vl từ 138 đến 246)	VH1 (từ 1 đến 69)	VKIII (A27)
SC06-331	137	138 (Vh từ 1 đến 120; Vl từ 137 đến 245)	VH1 (từ 1 đến 69)	VL3 (từ V2 đến 14)
SC06-332	226	227 (Vh từ 1 đến 120; Vl từ 137 đến 243)	VH1 (từ 1 đến 69)	VKI (A20)
SC06-334	228	229 (Vh từ 1 đến 120; Vl từ 137 đến 245)	VH1 (từ 1 đến 69)	VL3 (từ V2 đến 14)
SC06-336	230	231 (Vh từ 1 đến 120; Vl từ 137 đến 245)	VH1 (từ 1 đến 69)	VKIII (A27)
SC06-339	232	233 (Vh từ 1 đến 121; Vl từ 138 đến 246)	VH1 (từ 1 đến 69)	VL3 (từ V2 đến 14)
SC06-342	234	235 (Vh từ 1 đến 126; Vl từ 143 đến 256)	VH1 (từ 1 đến 69)	VKIV (B3)
SC06-343	236	237 (Vh từ 1 đến 120; Vl từ 137 đến 245)	VH1 (từ 1 đến 69)	VL3 (từ V2 đến 14)
SC06-344	139	140 (Vh từ 1 đến 123; Vl từ 140 đến 250)	VH1 (từ 1 đến 69)	VL1 (từ V1 đến 13)

* giữa các ngoặc đơn, các axit amin tạo nên vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) được thể hiện

Bảng 7: Số liệu về các vùng CDR của các globulin miễn địch đặc hiệu HA. SEQ ID NO được để trong ngoặc.

Tên scFv	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3
SC06-141	GYYVY (238)	WISAYNGNTNY AQKFQG (239)	SRSLDV (240)	KSSQSVLYSSN NKNYLA (241)	WASTRES (242)	QQYYSTPLT (243)
SC06-255	SYAIS (1)	GIIPIFGTTKY APKFQG (2)	HMGYQVRET MDV (3)	SGSTFNIGSNA VD (4)	SNNQRPS (5)	AAWDDILNV PV (6)
SC06-257	SYAIS (1)	GIIPIFGTTKY APKFQG (2)	HMGYQVRET MDV (3)	TGTSSDVGGYN YVS (7)	EVSNRPS (8)	SSYTSSSTY V (9)
SC06-260	SYAIS (1)	GIIPIFGTTKY	HMGYQVRET	SGSRSNVGDNS	KNTQRPS	VAWDDSVDG

		APKFQG (2)	MDV (3)	VY (10)	(11)	YV (12)
SC06-261	SYAIS (1)	GIIPIFGTTKY APKFQG (2)	HMGYQVRET MDV (3)	SGSSSNIGNDY VS (13)	DNNKRPS (14)	ATWDRRPTA YVV (15)
SC06-262	GSAIS (16)	GISPLFGTTNY AQKFQG (17)	GPKYYSEYM DV (18)	RASQGISSYLA (19)	DASTLRS (20)	QRYNSAPPI T (21)
SC06-268	SYAIS (1)	GIMGMFGTTNY AQKFQG (22)	SSGYYPEYF QD (23)	SGHKLGDKYVS (24)	QDNRRPS (25)	QAWDSSTAV (26)
SC06-272	SYAIT (244)	GIIGMFGSTNY AQNFQG (245)	STGYYPAYL HH (246)	TGTSSDVGGYN YVS (247)	DVSKRPS (248)	SSYTSSSTH V (249)
SC06-296	SYYMH (250)	WINPNSGGTNY AQKFQG (251)	EGKWGPQAA FDI (252)	RASQSVSSSYL A (253)	DASSRAT (254)	QQYGSSLW (255)
SC06-301	IYAMS (256)	AISSSGDSTYY ADSVKG (257)	AYGYTFDP (258)	RSSQSLLHSNG YNYLD (259)	LGSNRAS (260)	MQALQTPL (261)
SC06-307	SYSMN (27)	SISSSSSYIYY VDSVKG (28)	GGGSYGAYE GFDY (29)	RASQRVSSYLA (30)	GASTRAA (31)	QQYGRTPLT (32)
SC06-310	SYAIS (1)	GIIPIFGTTKY APKFQG (2)	HMGYQVRET MDV (3)	GGNNIGSKSVH (33)	DDSDRPS (34)	QVWDSSSDH AV (35)
SC06-314	SYAIS (1)	GIIPIFGTTKY APKFQG (2)	HMGYQVRET MDV (3)	SGSSSNIGSNY VY (36)	RDGQRPS (37)	ATWDDNLSG PV (38)
SC06-323	SYGIS (39)	DIIGMFGSTNY AQNFQG (40)	SSGYYPAYL PH (41)	RASQSVSSSYL A (42)	GASSRAT (43)	QQYGSSPRT (44)
SC06-325	FYSMS (45)	GIIPMFGTTNY AQKFQG (46)	GDKGIYYYY MDV (47)	TGTSSDVGGYN YVS (7)	EVSNRPS (8)	SSYTSSSTL V (48)
SC06-327	THAIS (262)	GIIAIFGTANY AQKFQG (263)	GSGYHISTP FDN (264)	GGNNIGSKGVH (265)	DDSDRPS (266)	QVWDSSSDH VV (267)
SC06-328	GYAIS (268)	GIIPIFGTTNY AQKFQG (269)	VKDGYCTLT SCPVGWYFD L (270)	RASQSVSSSYL A (271)	GASSRAT (272)	QQYGSSLT (273)
SC06-329	SNSIS (274)	GIFALFGTTDY AQKFQG (275)	GSGYTTRNY FDY (276)	RASQSVSSNYL G (277)	GASSRAS (278)	QQYGSSPLT (279)
SC06-331	SYAIS (1)	GIIGMFGTANY AQKFQG (49)	GNYYYESSL DY (50)	GGNNIGSKSVH (33)	DDSDRPS (34)	QVWDSSSDH YV (51)
SC06-332	NFAIN (280)	GIIAVFGTTKY AHKFQG	GPHYYSSYM DV (282)	RASQGISTYLA (283)	AASTLQS (284)	QKYNSAPS (285)

		(281)				
SC06-334	SNAVS (286)	GILGVFGSPSY AQKFQG (287)	GPTYYYSYM DV (288)	GGNNIGRNSVH (289)	DDSDRPS (290)	QVWHSSSDH YV (291)
SC06-336	SYAIS (292)	GIFGMFGTANY AQKFQG (293)	SSGYYPQYF QD (294)	RASQSVSSSYL A (295)	GASSRAT (296)	QQYGSSSLT (297)
SC06-339	SYAIS (298)	GIIAIFHTPKY AQKFQG (299)	GSTYDFSSG LDY (300)	GGNNIGSKSVH (301)	DDSDRPS (302)	QVWDSSSDH VV (303)
SC06-342	SYAIS (304)	GVIPIFRTANY AQNFQG (305)	LNYHDSGTY YNAPRGWFD P (306)	KSSQSILNSSN NKNYLA (307)	WASTRES (308)	QQYYSSPPT (309)
SC06-343	YYAMS (310)	GISPMFGTTTY AQKFQG (311)	SSNYYDSVY DY (312)	GGHNIGSNSVH (313)	DNSDRPS (314)	QVWGSSSDH YV (315)
SC06-344	NYAMS (52)	GIIAIFGTPKY AQKFQG (53)	IPHYNFGSG SYFDY (54)	TGSSSNIGAGY DVH (55)	GNSNRPS (56)	GTWDSSLSA YV (57)

Bảng 8. Số liệu về các IgG đặc hiệu HA

Tên IgG	SEQ ID NO của trình tự nucleotit của chuỗi nặng	SEQ ID NO của trình tự axit amin* của chuỗi nặng	SEQ ID NO của trình tự nucleotit của chuỗi nhẹ	SEQ ID NO của trình tự axit amin* của chuỗi nhẹ
CR6141	316	317 (Vh từ 1 đến 115)	318	319 (Vl từ 1 đến 114)
CR6255	58	59 (Vh từ 1 đến 121)	84	85 (Vl từ 1 đến 111)
CR6257	60	61 (Vh từ 1 đến 121)	86	87 (Vl từ 1 đến 111)
CR6260	62	63 (Vh từ 1 đến 121)	88	89 (Vl từ 1 đến 111)
CR6261	64	65 (Vh từ 1 đến 121)	90	91 (Vl từ 1 đến 112)
CR6262	66	67 (Vh từ 1 đến 120)	92	93 (Vl từ 1 đến 109)
CR6268	68	69 (Vh từ 1 đến 120)	94	95 (Vl từ 1 đến 107)
CR6272	320	321	322	323

		(Vh từ 1 đến 120)		(Vl từ 1 đến 111)
CR6296	324	325 (Vh từ 1 đến 121)	326	327 (Vl từ 1 đến 109)
CR6301	328	329 (Vh từ 1 đến 117)	330	331 (Vl từ 1 đến 113)
CR6307	70	71 (Vh từ 1 đến 122)	96	97 (Vl từ 1 đến 108)
CR6310	72	73 (Vh từ 1 đến 121)	98	99 (Vl từ 1 đến 109)
CR6314	74	75 (Vh từ 1 đến 121)	100	101 (Vl từ 1 đến 111)
CR6323	76	77 (Vh từ 1 đến 120)	102	103 (Vl từ 1 đến 109)
CR6325	78	79 (Vh từ 1 đến 121)	104	105 (Vl từ 1 đến 111)
CR6327	332	333 (Vh từ 1 đến 121)	334	335 (Vl từ 1 đến 109)
CR6328	336	337 (Vh từ 1 đến 128)	338	339 (Vl từ 1 đến 108)
CR6329	340	341 (Vh từ 1 đến 121)	342	343 (Vl từ 1 đến 109)
CR6331	80	81 (Vh từ 1 đến 120)	106	107 (Vl từ 1 đến 109)
CR6332	344	345 (Vh từ 1 đến 120)	346	347 (Vl từ 1 đến 107)
CR6334	348	349 (Vh từ 1 đến 120)	350	351 (Vl từ 1 đến 109)
CR6336	352	353 (Vh từ 1 đến 120)	354	355 (Vl từ 1 đến 109)
CR6339	356	357 (Vh từ 1 đến 121)	358	359 (Vl từ 1 đến 109)
CR6342	360	361 (Vh từ 1 đến 126)	362	363 (Vl từ 1 đến 114)
CR6343	364	365 (Vh từ 1 đến 120)	366	367 (Vl từ 1 đến 109)
CR6344	82	83 (Vh từ 1 đến 123)	108	109 (Vl từ 1 đến 111)

* giữa các ngoặc đơn, các axit amin tạo nên vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) được thể hiện

Bảng 9. Sự liên kết của các IgG với các tế bào PER.C6 biểu hiện HA (H5N1TV)

	Các tế bào PER.C6 biểu hiện HA (H5N1TV)			Các tế bào PER.C6 đối chứng		
Kháng thể	10 µg/ml	1 µg/ml	0,1 µg/ml	10 µg/ml	1 µg/ml	0,1 µg/ml
CR6255	414,18	257,13	60,43	3,16	2,64	2,48
CR6257	365,17	283,87	62,08	2,59	2,44	2,53
CR6260	323,42	168,49	31,06	5,42	3,34	2,57
CR6261	330,77	278,81	85,82	29,43	13,22	3,89
CR6262	84,29	20,91	8,06	2,71	2,53	2,48
CR6268	421,70	218,70	43,71	3,82	2,74	2,50
CR6307	484,78	266,55	82,42	4,87	3,02	2,48
CR6314	399,54	166,98	44,51	5,99	3,49	2,64
CR6323	445,08	116,52	33,38	5,05	2,92	2,71
CR6325	478,29	239,28	64,36	4,00	3,11	2,57
CR6344	768,25	328,16	106,65	80,90	26,33	10,17
CR3014	13,10	10,00	6,21	3,11	2,69	2,55
CR6310*	597,04	290,93	86,91	14,92	6,05	4,42
CR6331*	421,14	165,43	41,04	7,87	4,59	4,55
CR3014*	9,15	7,95	10,51	4,74	4,12	4,57

* Chỉ ra các phép phân tích FACS được thực hiện trong thí nghiệm riêng biệt

Bảng 10. Cường độ của các kháng thể kháng HA trong thử nghiệm hiệu giá kháng thể trung hòa

Kháng thể	Nồng độ (µg/ml)
CR6255	25
CR6257	12,5
CR6260	12,5
CR6261	12,5
CR6262	100
CR6268	50
CR6307	50
CR6314	12,5
CR6323	50
CR6325	12,5
CR6344	25
CR6310	25
CR6331	100
CR4098	-*

*Ở 50 µg/ml không nhận thấy có sự trung hòa

Bảng 11. Cường độ của các kháng thể kháng HA trong thử nghiệm hiệu giá kháng thể trung hòa

Kháng thể	Nồng độ (µg/ml)
CR6255	3,12
CR6257	1,56
CR6260	3,12

CR6261	0,78
CR6262	25
CR6268	6,25
CR6272	-
CR6307	25
CR6310	6,25
CR6314	3,12
CR6323	6,25
CR6325	6,25
CR6327	6,25
CR6328	25
CR6329	3,12
CR6331	25
CR6332	12,5
CR6334	6,25
CR6336	25
CR6339	-
CR6342	6,25
CR6343	50
CR6344	25

- có nghĩa là ở 100 µg/ml không nhận thấy có sự trung hòa

Bảng 12. Tính phản ứng chéo của các IgG kháng H5N1 đối với các phân tử HA của các typ phụ HA khác nhau khi đo bằng ELISA (OD 492nm). ND: Không xác định được

	H1	H3	H5	H7	H9	BPL-nguyên vẹn. A/NC/20/99 (H1N1)	BPL-nguyên vẹn. NIBRG14 (H5N1)
CR6255	1,91	0,08	1,44	0,22	1,97	1,38	1,18
CR6257	1,93	0,08	1,37	0,16	2,06	1,34	1,21
CR6260	1,88	0,08	1,45	0,19	2,00	1,34	1,17
CR6261	2,04	0,07	1,44	0,31	2,32	1,46	1,41
CR6262	1,48	0,09	1,02	0,17	1,93	0,51	0,35
CR6268	1,78	0,08	1,30	0,15	2,16	1,39	1,13
CR6272	0,81	0,07	0,58	0,15	0,96	0,92	0,79
CR6307	0,22	0,11	0,99	0,22	0,17	0,23	0,50
CR6310	1,92	0,08	1,37	0,18	2,17	1,31	1,00
CR6314	1,93	0,07	1,48	0,25	2,21	1,37	1,42
CR6323	2,32	0,07	1,89	0,15	2,27	1,40	0,93
CR6325	1,42	0,07	1,30	0,17	2,04	1,09	1,20
CR6327	1,75	0,08	1,11	0,14	1,93	1,16	0,73
CR6328	2,43	0,07	1,78	0,16	2,38	1,39	0,98
CR6329	1,98	0,08	1,43	0,17	2,16	1,04	1,01
CR6331	1,75	0,06	1,32	0,16	2,02	1,25	0,92
CR6332	2,20	0,15	1,65	0,26	2,11	1,20	1,11
CR6334	2,04	0,07	1,19	0,15	1,82	1,13	0,91
CR6336	1,92	0,10	1,41	0,18	2,02	1,09	0,94
CR6339	1,25	0,07	0,81	0,14	1,96	0,94	0,50
CR6342	1,99	0,09	1,25	0,17	2,13	1,32	0,90
CR6343	1,28	0,07	0,76	0,15	1,88	0,91	0,64
CR6344	1,80	0,09	1,31	0,18	2,15	1,31	0,96
CR5111	0,08	0,07	1,57	0,15	0,17	0,09	0,81
CR3014	0,08	0,07	0,09	0,17	0,16	0,09	0,11
No IgG	0,13	0,08	0,09	0,15	0,16	0,09	0,14

Sheep anti-H5	ND	ND	ND	0,90	2,07	2,62	2,93

Bảng 13. Lập bản đồ epitop của các kháng thể kháng HA của người

	HA1	HA2	CR5111	CR6342 C179	CR6307 CR6323	CR6261 CR6325 CR6329
H5N1TV	TGLRN	GVTNKVNSIIDK	+	+	+	+
Thể đột biến I	K----	----------	+	-	+	+
Thể đột biến II	-----	-----E------	+	-	+	-
Thể đột biến III	--M--	----------	+	+	+	+
Thể đột biến IV	-----	-------R----	+	-	+	+
Thể đột biến V	-----	----------N-	+	+	+	+

Bảng 14. Biến số lâm sàng của các chuột nhắt được điều trị sơ bộ kháng thể, tiếp theo là liều quyết định gây chết với virut cúm H5N1

Nhóm số	Liều kháng thể (mg/kg)	Số chuột biểu hiện các dấu hiệu lâm sàng[a]																						
		Ngày nghiên cứu																						
		-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
1	CR6261-15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/9	0/9	0/9	0/9	0/9	0/9	0/9	0/9	0/9
2	CR6261-5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2/9	2/9	1/8	0/7	0/7	0/7	0/7	0/7	0/7	0/7	0/7	0/7
3	CR6261-2	0	0	0	0	0	0	0	2	5	5	4/9	3/8	0/7	0/7	0/7	0/7	0/7	0/7	0/7	0/7	0/7	0/7	0/7
4	CR6261-0.7	0	0	0	0	0	0	10	10	8/8	7/7	7/7	6/6	4/4	4/4	4/4	4/4	4/4	4/4	4/4	1/4	1/4	1/4	1/4
5	CR6323-15	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0/9	0/9	0/9	0/9	0/9	0/9	0/9	0/9	0/9	0/9	0/9	0/9	0/9
6	CR6325-15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	RaH5N3	0	0	0	0	0	0	5	10	10	6/6	1/1	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
8	CR3014-15	0	0	0	0	10	10	10	10	9/9	5/5	1/1	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0

[a]1/10 trừ khi có quy định khác

Bảng 15. Chứng suy hô hấp của các chuột nhắt được điều trị sơ bộ bằng kháng thể, tiếp theo là liều quyết định gây chết với virut cúm H5N1

Nhóm số	Liều kháng thể (mg/kg)	Số chuột biểu hiện chứng suy hô hấp[a]																						
		Ngày nghiên cứu																						
		-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
1	CR6261-15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	CR6261-5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	CR6261-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	CR6261-0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	8	7	7	6	4	4	4	4	4	4	0	0	0	0	0
5	CR6323-15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	CR6325-15	0	0	0	0	0	0	0	0	1[illegible]3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	RaH5N3	0	0	0	0	0	0	0	0	10	6	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	CR3014-15	0	0	0	0	0	0	0	10	9	5	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Bảng 16. Điểm số lâm sàng của các chuột nhắt nhiễm virut H5N1 và được điều trị bằng kháng thể ở các thời điểm khác nhau sau nhiễm

		Số chuột biểu hiện các triệu chứng lâm sàng[a]																					
		Ngày nghiên cứu																					
Nhóm số	Thời gian sau tiêm	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
1	4 giờ	0	0	0	4	4	2	2	2	0	0	0	0/9	0/9	0/9	0/9	0/9	0/9	0/9	0/9	0/9	0/9	0/9	0/9
2	1 ngày	0	0	0	10	10	10	10	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	2 ngày	0	0	0	3	10	10	10	10	8	9	9	8	5	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0
4	3 ngày	0	0	0	5	5	10	10	10	10	10	10	10	10	3	3	2	0	0	0	0	0	0	0
5	CR2006	0	0	0	3	7	10	10	10	6/6	1/1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

[a]Có 14 chuột nhắt ở các nhóm 2 và 5 cho đến ngày 6 sau tiêm

Bảng 17. Điểm số lâm sàng của các chuột nhắt nhiễm virut H5N1 và được điều trị bằng kháng thể ở các thời điểm khác nhau sau nhiễm

		Số chuột biểu hiện chứng suy hô hấp[a]																					
		Ngày nghiên cứu																					
Nhóm số	Thời gian sau tiêm	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
1	4 giờ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	1 ngày	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	2 ngày	0	0	0	0	0	0	10	10	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	3 ngày	0	0	0	0	0	0	10	10	5	9	7	7	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	CR2006	0	0	0	0	0	0	10	10	6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

[a]Điểm 3

Bảng 18. Tỷ lệ tử vong của các chuột nhắt nhiễm virut H5N1 và được điều trị bằng kháng thể ở các thời điểm khác nhau sau nhiễm

Nhóm số	Thời gian sau tiêm	Số chuột nhắt đối với mỗi ngày nghiên cứu																						
		Ngày nghiên cứu																						
		-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
1	4 giờ	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
2	1 ngày	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
3	2 ngày	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
4	3 ngày	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
5	CR2006	10	10	10	10	10	10	10	10	6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Bảng 19. Tỷ lệ tử vong của các chuột nhắt nhiễm virut H5N1 và được điều trị bằng kháng thể ở các thời điểm khác nhau trước và sau khi nhiễm

Thời gian sau tiêm	Số chuột sống đối với mỗi ngày nghiên cứu																						
	Ngày nghiên cứu																						
	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
-1 ngày	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
1 ngày	10	10	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
2 ngày	10	10	9	9	9	9	9	9	9	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
3 ngày	10	10	10	10	10	10	10	9	9	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Đối chứng	10	10	10	10	10	10	10	10	5	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Bảng 20. Điểm số lâm sàng của các chuột nhắt nhiễm virut H5N1 và được điều trị bằng kháng thể ở các thời điểm khác nhau trước và sau nhiễm

		Số chuột biểu hiện các triệu chứng lâm sàng[a]																						
		Ngày nghiên cứu																						
Nhóm số	Thời gian sau tiêm	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
6	Ngày -1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	Ngày 1	0	0	0	9	9	9	9	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	Ngày 2	0	0	0	9	9	9	9	9	9	8/8	8/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8
8	Ngày 3	0	0	0	10	10	10	10	9/9	9/9	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	4/8	3/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8
7	Đối chứng	0	0	0	10	10	10	10	10	5/5	2/2													

[a]Có 9 chuột nhắt ở các nhóm điều trị vào ngày 1 và ngày 2 sau tiêm

Bảng 21. Chứng suy hô hấp của các chuột nhắt nhiễm virut H5N1 và được điều trị bằng kháng thể ở các thời điểm khác nhau trước và sau nhiễm

	Số chuột biểu hiện chứng suy hô hấp[a]																						
Thời gian sau tiêm	Ngày nghiên cứu																						
	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
-1 ngày	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1 ngày	0	0	0	4	7	10	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2 ngày	0	0	0	7	8	10	9	3	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3 ngày	0	0	0	4	10	9	10	9	9	8	8	8	8	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Đối chứng	0	0	0	1	9	7	10	10	5	2													

[a]Điểm 2 hoặc 3

Bảng 22. Trình tự của epitop HA2 ở các typ phụ virut cúm khác nhau, axit amin được gạch chân thể hiện thay thế valin (V) thành axit glutamic (E) ở thể đột biến trốn thoát H2N2 (thể đột biến II; Bảng 13)

	HA2	SEQ ID NO:
H5N1: A/Vietnam/1203/2004	GVTNKVNSIIDK	368
H5N1: A/Hong Kong/156/97	GVTNKVNSIINK	369
H5N2: A/mald/PA/84	GVTNKVNSIIDK	368
H1N1: A/PR/8/34 A/South Carolina/1/1918 A/WSN/33 A/New Caledonia/20/99 A/Bangkok/10/83 A/Yamagata/120/86	GITNKVNSVIEK	372
H2N2: A/Okuda/57 A/Kumamoto/1/65 A/Korea/426/68 A/Izumi/5/65	GITNKVNSVIEK	372
H2N2: A/Izumi/5/65 (R)	GITNKENSVIEK	373
H6N2: A/Mallard/NetherlADNs/16/99	GITNKVNSIIDK	374
H9N2: A/Hong Kong/1073/99	KITSKVNNIVDK	375
H3N2: A/Aichi/2/68	QINGKLNRVIEK	376
H3N2: A/Fukuoka/C29/85	QINGKLNRLIEK	377

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Boel E et al. (2000), Functional human monoclonal antibodies of all isotypes constructed from phage display library-derived single-chain Fv antibody fragments. J. Immunol. Methods 239:153-166

Burton DR ADN Barbas CF (1994), Human antibodies from combinatorial libraries. Adv. Immunol. 57:191-280

Chou TC ADN P Talalay (1984) Quantitative analysis of dose-effect relationships: the combined effects of multiple drugs or enzim inhibitors. Adv Enzim Regul 22:27-55

De Kruif J et al. (1995a), Rapid selection of cell subpopulation-specific human monoclonal antibodies from a synthetic phage antibody library. Proc Natl Acad Sci USA 92:3938

De Kruif J et al. (1995b) Selection ADN application of human single-chain Fv antibody fragments from a semi-synthetic phage antibody display library with desigend CDR3 regions. J. Mol. Biol. 248:97-105.

Huls G et al. (1999) Antitumor immune effector mechanisms recruited by phage display-derived fully human IgG1 ADN IgA1 monoclonal antibodies. Cancer Res 59:5778-5784

Okuno Y et al (1993) A common neutralizing epitop conserved between the hemagglutinins of Influenza A virus H1 ADN H2 strains. J. Virol. 67:2552-2558.

Slootstra JW et al. (1996) Structural aspects of antibody-antigen interaction revealed through small rADNom peptide libraries. Mol. Divers. 1:87-96.

Smirnov YA et al (1999) An epitop shared by the hemagglutinins of H1, H2, H5 ADN H6 subtypes of influenza A virus. Acta Virol. 43:237-244.

The World Health Organization Global Influenza Program Surveillance Network (2005), Evolution of H5N1 Avian Influenza Viruses in Asia. Emerg Infect Dis 11:1515-1521

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phân tử liên kết được phân lập có khả năng nhận dạng và liên kết với epitop trong cấu trúc dưới phân tử HA2 của protein haemagglutinin của virut cúm (HA), trong đó phân tử liên kết có hoạt tính trung hòa chống lại virut cúm chứa HA của typ phụ H5, trong đó phân tử liên kết chứa vùng CDR1 chuỗi nặng có trình tự nêu trong SEQ ID NO:1, vùng CDR2 chuỗi nặng có trình tự nêu trong SEQ ID NO:2, vùng CDR3 chuỗi nặng có trình tự nêu trong SEQ ID NO:3, vùng CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự nêu trong SEQ ID NO:13, vùng CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự nêu trong SEQ ID NO:14, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự nêu trong SEQ ID NO:15.
2. Phân tử liên kết theo điểm 1, trong đó phân tử này cũng có hoạt tính trung hòa chống lại virut cúm chứa HA của của typ phụ H1.
3. Phân tử liên kết được phân lập theo điểm 1, trong đó typ phụ H5 được chọn từ nhóm chỉ gồm H5N1, H5N2, H5N8, và H5N9.
4. Phân tử liên kết theo điểm 2, trong đó typ phụ H1 là H1N1.
5. Phân tử liên kết theo điểm 1, trong đó phân tử liên kết là kháng thể đơn dòng của người.
6. Phương pháp sản xuất phân tử liên kết, trong đó phương pháp này bao gồm bước biểu hiện phân tử axit nucleic mã hóa phân tử liên kết theo điểm 1 trong tế bào chủ.
7. Chế phẩm bao gồm phân tử liên kết theo điểm 1 và tá dược dược dụng.
8. Phương pháp theo điểm 6, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước chèn phân tử axit nucleic vào vectơ.
9. Phương pháp theo điểm 8, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước nuôi cấy tế bào chủ chứa vectơ đã nêu.
10. Phương pháp theo điểm 9, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước nuôi cấy tế bào gốc trong các điều kiện dẫn đến biểu hiện phân tử liên kết.

11. Phương pháp theo điểm 10, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước thu nhận phân tử liên kết đã được biểu hiện.

12. Vectơ bao gồm phân tử axit nucleic, trong đó phân tử axit nucleic mã hóa phân tử liên kết theo điểm 1, trong đó vectơ được chọn từ nhóm chỉ gồm các plasmit, các cosmit, nhiễm sắc thể nhân tạo của vi khuẩn (bacterial artificial chromosomes - BAC), nhiễm sắc thể nhân tạo của nấm men (yeast artificial chromosomes - YAC) và các vectơ được tạo ra từ thể thực khuẩn hoặc các virut ở thực vật hoặc động vật.

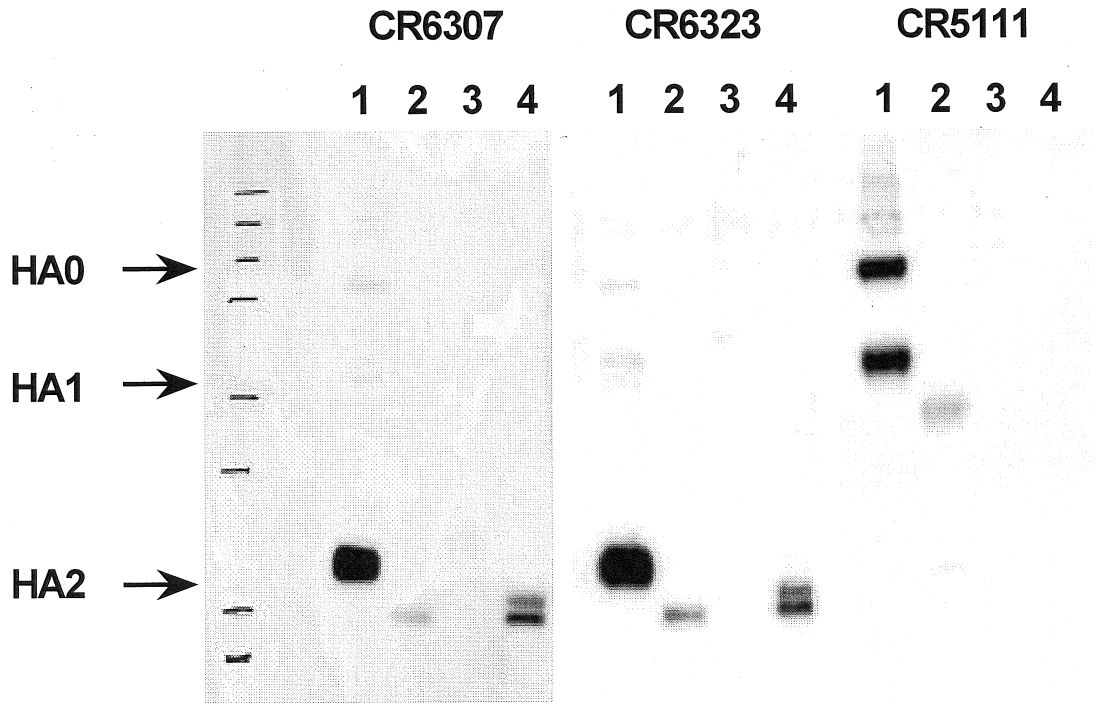

FIG.1

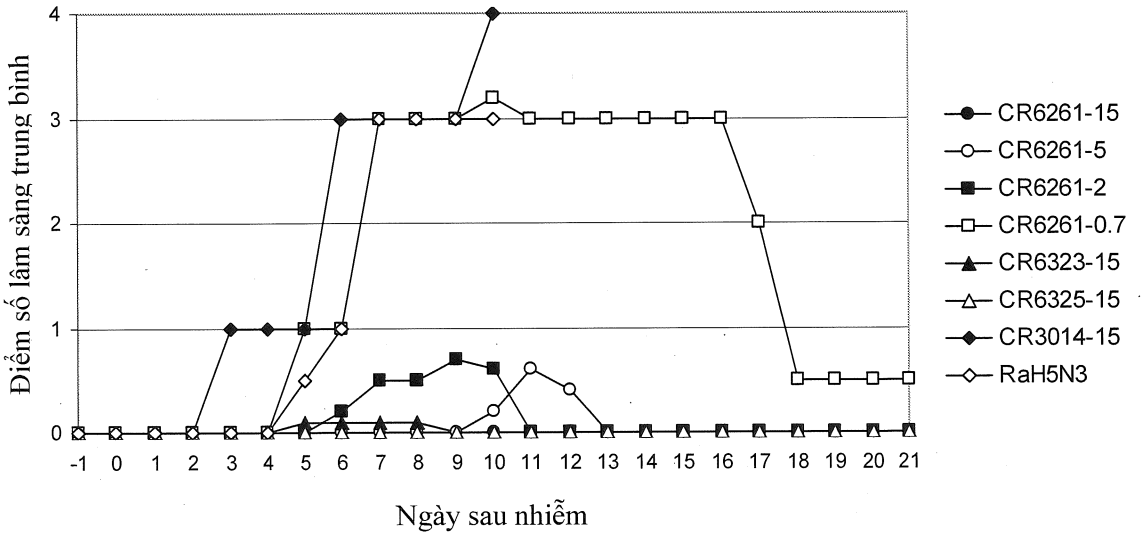
Điểm số lâm sàng trung bình
Ngày sau nhiễm
CR6261-15
CR6261-5
CR6261-2
CR6261-0.7
CR6323-15
CR6325-15
CR3014-15
RaH5N3

FIG.2

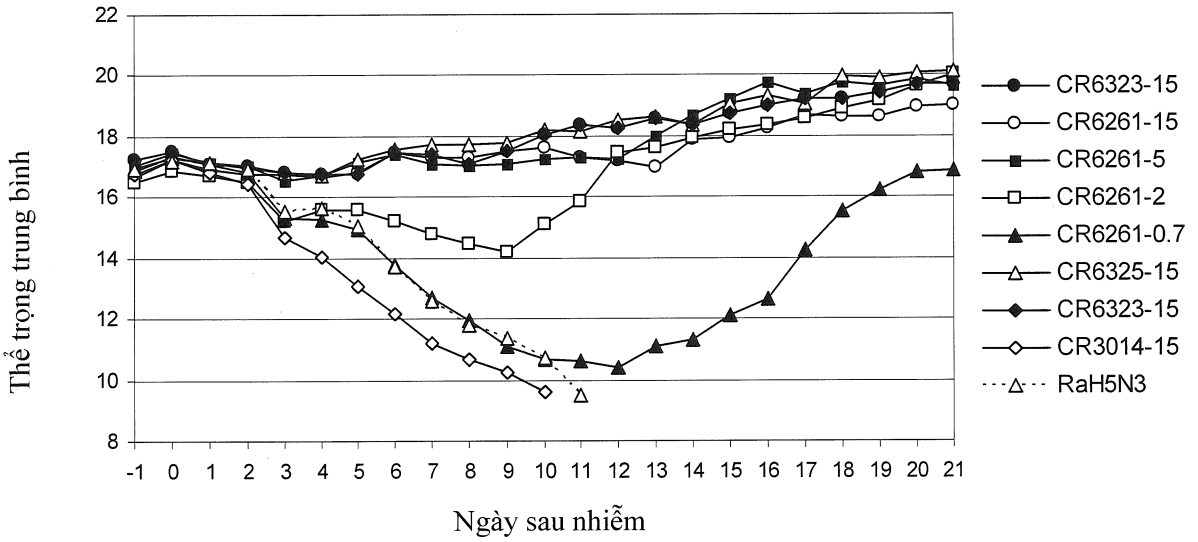
Thể trọng trung bình
Ngày sau nhiễm
CR6323-15
CR6261-15
CR6261-5
CR6261-2
CR6261-0.7
CR6325-15
CR6323-15
CR3014-15
RaH5N3

FIG.3

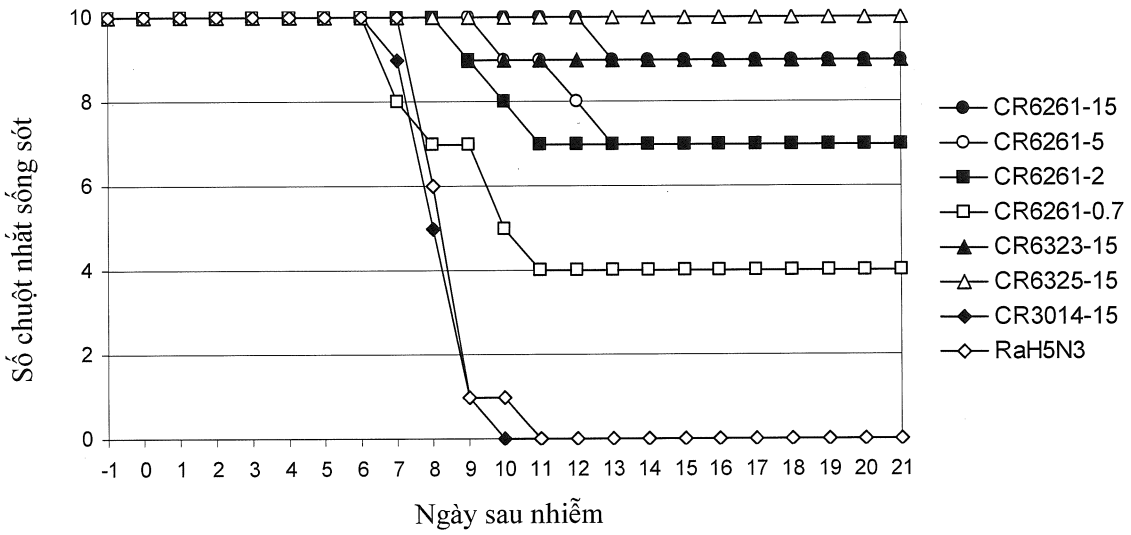
Số chuột nhắt sống sót
10
8
6
4
2
0
-1 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21
Ngày sau nhiễm
CR6261-15
CR6261-5
CR6261-2
CR6261-0.7
CR6323-15
CR6325-15
CR3014-15
RaH5N3

FIG.4

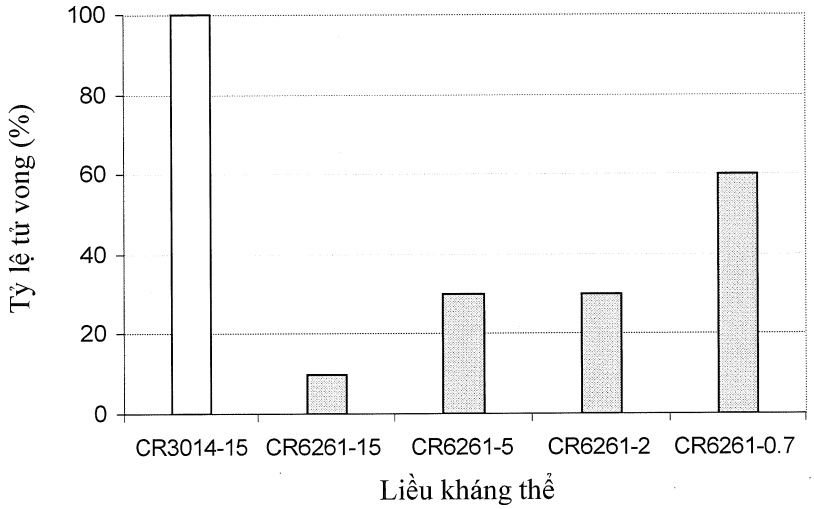
100
80
60
40
20
0
Tỷ lệ tử vong (%)
CR3014-15
CR6261-15
CR6261-5
CR6261-2
CR6261-0.7
Liều kháng thể

FIG.5

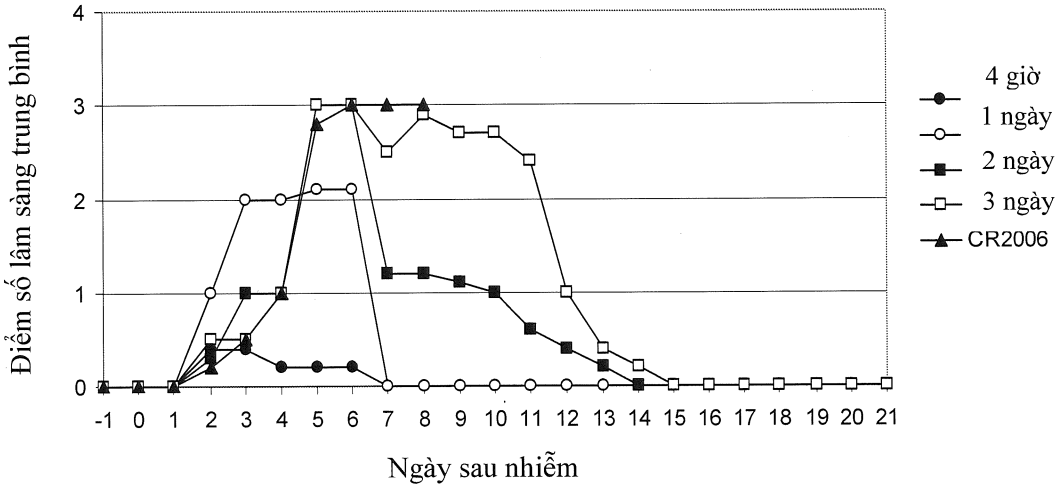
Điểm số lâm sàng trung bình
4
3
2
1
0
-1 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21
Ngày sau nhiễm
4 giờ
1 ngày
2 ngày
3 ngày
CR2006

FIG.6

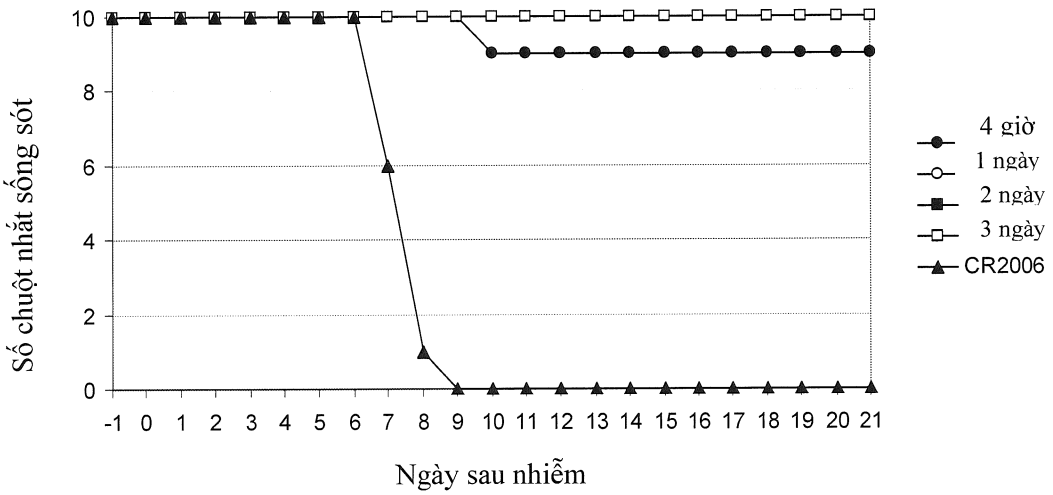
Số chuột nhắt sống sót
10
8
6
4
2
0
-1 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21
Ngày sau nhiễm
4 giờ
1 ngày
2 ngày
3 ngày
CR2006

FIG.7

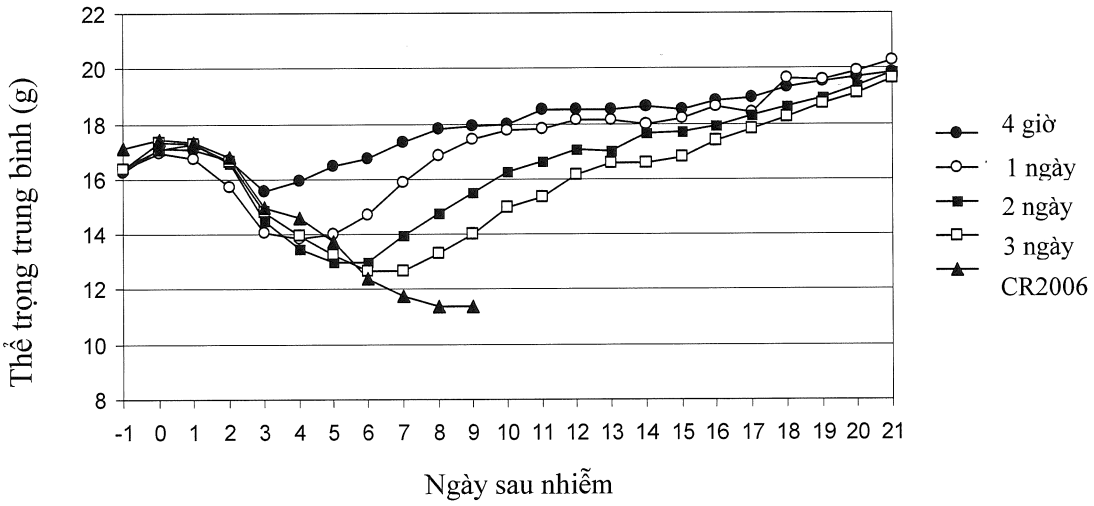
Thể trọng trung bình (g)
22
20
18
16
14
12
10
8
-1 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21
Ngày sau nhiễm
4 giờ
1 ngày
2 ngày
3 ngày
CR2006

FIG.8

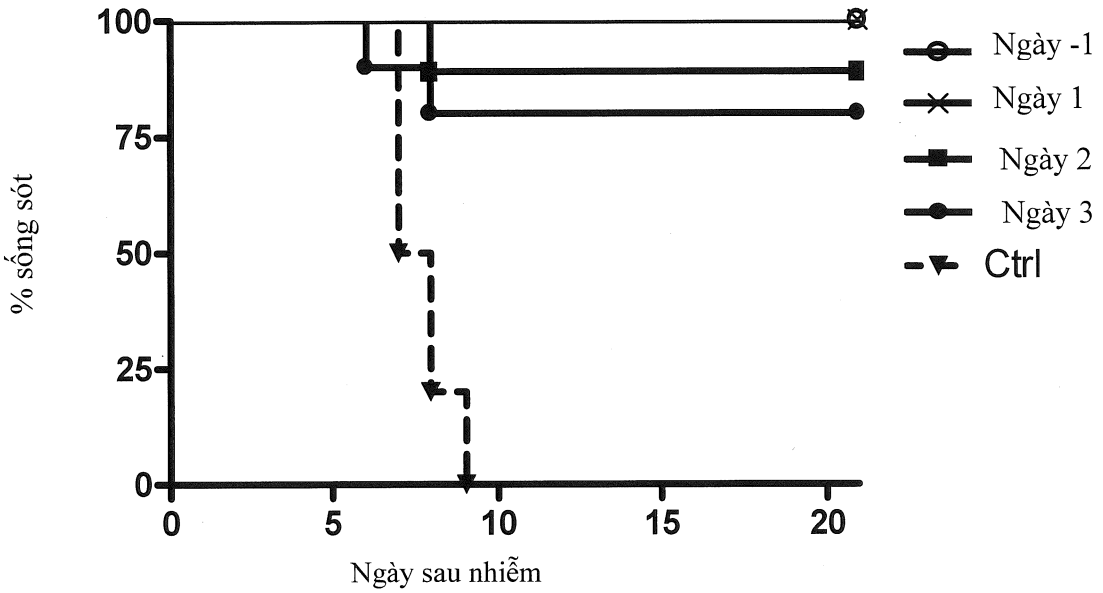
100
75
50
25
0
% sống sót
0
5
10
15
20
Ngày sau nhiễm
Ngày -1
Ngày 1
Ngày 2
Ngày 3
Ctrl

FIG.9

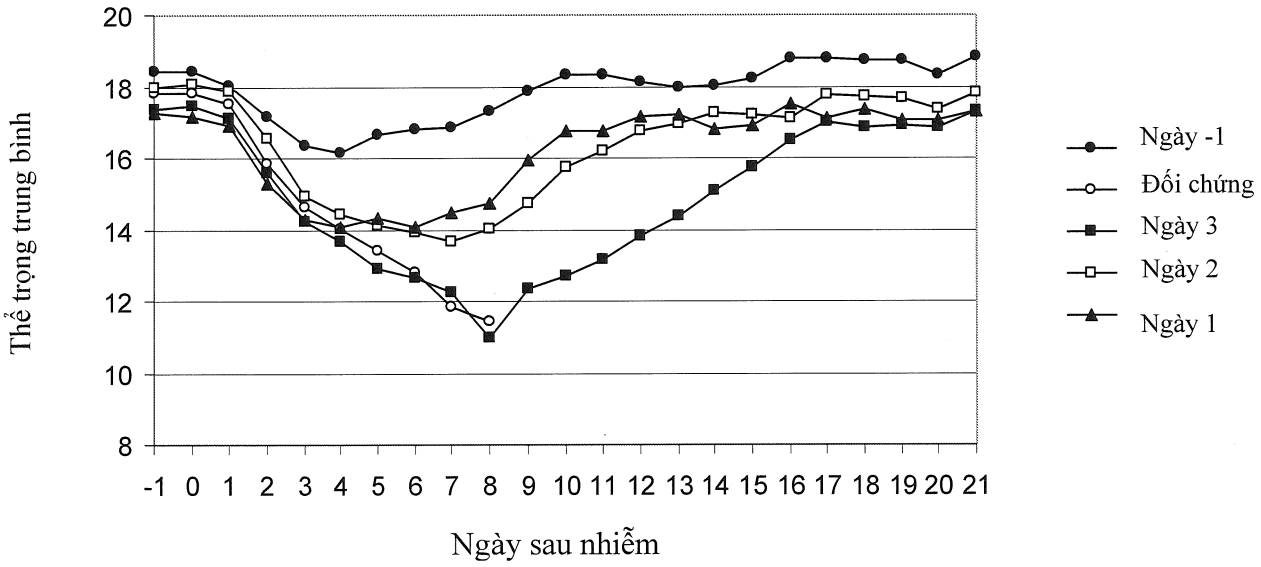
20
18
16
14
12
10
8
Thể trọng trung bình
-1 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21
Ngày sau nhiễm
Ngày -1
Đối chứng
Ngày 3
Ngày 2
Ngày 1

FIG.10

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> Janssen Vaccines & Prevention B.V.
Archimedesweg 4, 2333 CN Leiden, the Netherlands

<120> PHÂN TỬ LIÊN KẾT CỦA NGƯỜI CÓ KHẢ NĂNG TRUNG HÒA VIRUT CÚM H5N1 VÀ PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT PHÂN TỬ LIÊN KẾT NÀY

<130> 0145 WO 00 ORD

<140> PCT/EP2007/059356
<141> 2007-09-06

<150> US 60/842,930
<151> 2006-09-07

<150> EP 06120316.2
<151> 2006-09-07

<150> EP 06120644.7
<151> 2006-09-14

<150> EP 06125107.0
<151> 2006-11-30

<150> EP 07111235.3
<151> 2007-06-28

<160> 377

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1
<211> 5
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 1

Ser Tyr Ala Ile Ser
1 5

<210> 2
<211> 17
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 2

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Thr Lys Tyr Ala Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 3
<211> 12
<212> PRT

<213> Người thông tuệ

<400> 3

His Met Gly Tyr Gln Val Arg Glu Thr Met Asp Val
1 5 10

<210> 4
<211> 13
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 4

Ser Gly Ser Thr Phe Asn Ile Gly Ser Asn Ala Val Asp
1 5 10

<210> 5
<211> 7
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 5

Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 6
<211> 11
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 6

Ala Ala Trp Asp Asp Ile Leu Asn Val Pro Val
1 5 10

<210> 7
<211> 14
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 7

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 8
<211> 7
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 8

Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 9
<211> 10
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 9

Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Tyr Val
1 5 10

<210> 10
<211> 13
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 10

Ser Gly Ser Arg Ser Asn Val Gly Asp Asn Ser Val Tyr
1 5 10

<210> 11
<211> 7
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 11

Lys Asn Thr Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 12
<211> 11
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 12

Val Ala Trp Asp Asp Ser Val Asp Gly Tyr Val
1 5 10

<210> 13
<211> 13
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 13

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asp Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 14
<211> 7
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 14

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 15
<211> 12
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 15

Ala Thr Trp Asp Arg Arg Pro Thr Ala Tyr Val Val
1 5 10

<210> 16
<211> 5
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 16

Gly Ser Ala Ile Ser
1 5

<210> 17
<211> 17
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 17

Gly Ile Ser Pro Leu Phe Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 18
<211> 11
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 18

Gly Pro Lys Tyr Tyr Ser Glu Tyr Met Asp Val
1 5 10

<210> 19
<211> 11
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 19

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 20
<211> 7
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 20

Asp Ala Ser Thr Leu Arg Ser
1 5

<210> 21
<211> 10
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 21

Gln Arg Tyr Asn Ser Ala Pro Pro Ile Thr
1 5 10

<210> 22
<211> 17
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 22

Gly Ile Met Gly Met Phe Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 23
<211> 11
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 23

Ser Ser Gly Tyr Tyr Pro Glu Tyr Phe Gln Asp
1 5 10

<210> 24
<211> 11
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 24

Ser Gly His Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 25

<211> 7
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 25

Gln Asp Asn Arg Arg Pro Ser
1 5

<210> 26
<211> 9
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 26

Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Ala Val
1 5

<210> 27
<211> 5
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 27

Ser Tyr Ser Met Asn
1 5

<210> 28
<211> 17
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 28

Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 29
<211> 13
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 29

Gly Gly Gly Ser Tyr Gly Ala Tyr Glu Gly Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 30
<211> 11
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 30

Arg Ala Ser Gln Arg Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 31
<211> 7
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 31

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ala
1 5

<210> 32
<211> 9
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 32

Gln Gln Tyr Gly Arg Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 33
<211> 11
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 33

Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val His
1 5 10

<210> 34
<211> 7
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 34

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 35
<211> 11
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 35

Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Ala Val
1 5 10

<210> 36
<211> 13
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 36

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Tyr
1 5 10

<210> 37
<211> 7
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 37

Arg Asp Gly Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 38
<211> 11
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 38

Ala Thr Trp Asp Asp Asn Leu Ser Gly Pro Val
1 5 10

<210> 39
<211> 5
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 39

Ser Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 40
<211> 17
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 40

Asp Ile Ile Gly Met Phe Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gln Asn Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 41
<211> 11
<212> PRT

<213> Người thông tuệ

<400> 41

Ser Ser Gly Tyr Tyr Pro Ala Tyr Leu Pro His
1 5 10

<210> 42
<211> 12
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 42

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 43
<211> 7
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 43

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 44
<211> 9
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 44

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Arg Thr
1 5

<210> 45
<211> 5
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 45

Phe Tyr Ser Met Ser
1 5

<210> 46
<211> 17
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 46

Gly Ile Ile Pro Met Phe Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 47
<211> 12
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 47

Gly Asp Lys Gly Ile Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val
1 5 10

<210> 48
<211> 10
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 48

Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Val
1 5 10

<210> 49
<211> 17
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 49

Gly Ile Ile Gly Met Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 50
<211> 11
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 50

Gly Asn Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 51
<211> 11
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 51

Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Tyr Val
1 5 10

<210> 52
<211> 5
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 52

Asn Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 53
<211> 17
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 53

Gly Ile Ile Ala Ile Phe Gly Thr Pro Lys Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 54
<211> 14
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 54

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

<210> 55
<211> 14
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 55

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His
1 5 10

<210> 56
<211> 7
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 56

Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 57

<211> 11
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 57

Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Tyr Val
1 5 10

<210> 58
<211> 1353
<212> ADN
<213> Người thông tuệ

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(1353)

<400> 58

```
gag gtg cag ctg gtg gag tct ggg gct gag gtg aag aag cct ggg tcc       48
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1               5                   10                  15

tcg gtg aaa gtc tct tgc aag gct tct gga ggc ccc ttc cgc agc tat       96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Pro Phe Arg Ser Tyr
            20                  25                  30

gct atc agc tgg gtg cga cag gcc cct gga caa ggg cct gag tgg atg      144
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Pro Glu Trp Met
        35                  40                  45

gga ggg atc atc cct att ttt ggt aca aca aaa tac gca ccg aag ttc      192
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Thr Lys Tyr Ala Pro Lys Phe
    50                  55                  60

cag ggc aga gtc acg att acc gcg gac gat ttc gcg ggc aca gtt tac      240
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Asp Phe Ala Gly Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

atg gag ctg agc agc ctg cga tct gag gac acg gcc atg tac tac tgt      288
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aaa cat atg ggg tac cag gtg cgc gaa act atg gac gtc tgg ggc      336
Ala Lys His Met Gly Tyr Gln Val Arg Glu Thr Met Asp Val Trp Gly
            100                 105                 110

aaa ggg acc acg gtc acc gtc tcg agt gct agc acc aag ggc ccc agc      384
Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

gtg ttc ccc ctg gcc ccc agc agc aag agc acc agc ggc ggc aca gcc      432
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

gcc ctg ggc tgc ctg gtg aag gac tac ttc ccc gag ccc gtg acc gtg      480
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

agc tgg aac agc ggc gcc ttg acc agc ggc gtg cac acc ttc ccc gcc      528
```

```
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

gtg ctg cag agc agc ggc ctg tac agc ctg agc agc gtg gtg acc gtg      576
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

ccc agc agc agc ctg ggc acc cag acc tac atc tgc aac gtg aac cac      624
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

aag ccc agc aac acc aag gtg gac aaa cgc gtg gag ccc aag agc tgc      672
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

gac aag acc cac acc tgc ccc ccc tgc cct gcc ccc gag ctg ctg ggc      720
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225                 230                 235                 240

gga ccc tcc gtg ttc ctg ttc ccc ccc aag ccc aag gac acc ctc atg      768
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

atc agc cgg acc ccc gag gtg acc tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac      816
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

gag gac ccc gag gtg aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg      864
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

cac aac gcc aag acc aag ccc cgg gag gag cag tac aac agc acc tac      912
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

cgg gtg gtg agc gtg ctc acc gtg ctg cac cag gac tgg ctg aac ggc      960
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

aag gag tac aag tgc aag gtg agc aac aag gcc ctg cct gcc ccc atc     1008
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

gag aag acc atc agc aag gcc aag ggc cag ccc cgg gag ccc cag gtg     1056
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

tac acc ctg ccc ccc agc cgg gag gag atg acc aag aac cag gtg tcc     1104
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

ctc acc tgt ctg gtg aag ggc ttc tac ccc agc gac atc gcc gtg gag     1152
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380

tgg gag agc aac ggc cag ccc gag aac aac tac aag acc acc ccc cct     1200
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400

gtg ctg gac agc gac ggc agc ttc ttc ctg tac agc aag ctc acc gtg     1248
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                405                 410                 415
```

```
gac aag agc cgg tgg cag cag ggc aac gtg ttc agc tgc agc gtg atg      1296
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            420                 425                 430

cac gag gcc ctg cac aac cac tac acc cag aag agc ctg agc ctg agc      1344
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        435                 440                 445

ccc ggc aag                                                          1353
Pro Gly Lys
    450
```

<210> 59
<211> 451
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 59

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Pro Phe Arg Ser Tyr
            20                  25                  30

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

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

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

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

Ala Lys His Met Gly Tyr Gln Val Arg Glu Thr Met Asp Val Trp Gly
            100                 105                 110

Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
```

```
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225                 230                 235                 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                405                 410                 415
```

```
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            420                 425                 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        435                 440                 445

Pro Gly Lys
    450
```

<210> 60
<211> 1353
<212> ADN
<213> Người thông tuệ

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(1353)

<400> 60

```
cag gtc cag ctg gtg cag tct ggg gct gag gtg aag aag cct ggg tcc       48
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1               5                   10                  15

tcg gtg aaa gtc tct tgc aag gct tct gga ggc ccc ttc cgc agc tat       96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Pro Phe Arg Ser Tyr
            20                  25                  30

gct atc agc tgg gtg cga cag gcc cct gga caa ggg cct gag tgg atg      144
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Pro Glu Trp Met
        35                  40                  45

gga ggg atc atc cct att ttt ggt aca aca aaa tac gca ccg aag ttc      192
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Thr Lys Tyr Ala Pro Lys Phe
    50                  55                  60

cag ggc aga gtc acg att acc gcg gac gat ttc gcg ggc aca gtt tac      240
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Asp Phe Ala Gly Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

atg gag ctg agc agc ctg cga tct gag gac acg gcc atg tac tac tgt      288
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aaa cat atg ggg tac cag gtg cgc gaa act atg gac gtc tgg ggc      336
Ala Lys His Met Gly Tyr Gln Val Arg Glu Thr Met Asp Val Trp Gly
            100                 105                 110

aaa ggg acc acg gtc acc gtc tcg agt gct agc acc aag ggc ccc agc      384
Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

gtg ttc ccc ctg gcc ccc agc agc aag agc acc agc ggc ggc aca gcc      432
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

gcc ctg ggc tgc ctg gtg aag gac tac ttc ccc gag ccc gtg acc gtg      480
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
```

```
145                 150                 155                 160

agc tgg aac agc ggc gcc ttg acc agc ggc gtg cac acc ttc ccc gcc      528
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

gtg ctg cag agc agc ggc ctg tac agc ctg agc agc gtg gtg acc gtg      576
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

ccc agc agc agc ctg ggc acc cag acc tac atc tgc aac gtg aac cac      624
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

aag ccc agc aac acc aag gtg gac aaa cgc gtg gag ccc aag agc tgc      672
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

gac aag acc cac acc tgc ccc ccc tgc cct gcc ccc gag ctg ctg ggc      720
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225                 230                 235                 240

gga ccc tcc gtg ttc ctg ttc ccc ccc aag ccc aag gac acc ctc atg      768
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

atc agc cgg acc ccc gag gtg acc tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac      816
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

gag gac ccc gag gtg aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg      864
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

cac aac gcc aag acc aag ccc cgg gag gag cag tac aac agc acc tac      912
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

cgg gtg gtg agc gtg ctc acc gtg ctg cac cag gac tgg ctg aac ggc      960
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

aag gag tac aag tgc aag gtg agc aac aag gcc ctg cct gcc ccc atc     1008
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

gag aag acc atc agc aag gcc aag ggc cag ccc cgg gag ccc cag gtg     1056
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

tac acc ctg ccc ccc agc cgg gag gag atg acc aag aac cag gtg tcc     1104
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

ctc acc tgt ctg gtg aag ggc ttc tac ccc agc gac atc gcc gtg gag     1152
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380

tgg gag agc aac ggc cag ccc gag aac aac tac aag acc acc ccc cct     1200
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400
```

```
gtg ctg gac agc gac ggc agc ttc ttc ctg tac agc aag ctc acc gtg     1248
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                405                 410                 415

gac aag agc cgg tgg cag cag ggc aac gtg ttc agc tgc agc gtg atg     1296
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            420                 425                 430

cac gag gcc ctg cac aac cac tac acc cag aag agc ctg agc ctg agc     1344
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        435                 440                 445

ccc ggc aag                                                        1353
Pro Gly Lys
    450
```

<210> 61
<211> 451
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 61

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Pro Phe Arg Ser Tyr
            20                  25                  30

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

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

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

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

Ala Lys His Met Gly Tyr Gln Val Arg Glu Thr Met Asp Val Trp Gly
            100                 105                 110

Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160
```

```
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225                 230                 235                 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400
```

```
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                405                 410                 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            420                 425                 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        435                 440                 445

Pro Gly Lys
    450
```

<210> 62
<211> 1353
<212> ADN
<213> Người thông tuệ

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(1353)

<400> 62

```
gag gtg cag ctg gtg gag tct ggg gct gag gtg aag aag cct ggg tcc       48
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1               5                   10                  15

tcg gtg aaa gtc tct tgc aag gct tct gga ggc ccc ttc cgc agc tat       96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Pro Phe Arg Ser Tyr
            20                  25                  30

gct atc agc tgg gtg cga cag gcc cct gga caa ggg cct gag tgg atg      144
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Pro Glu Trp Met
        35                  40                  45

gga ggg atc atc cct att ttt ggt aca aca aaa tac gca ccg aag ttc      192
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Thr Lys Tyr Ala Pro Lys Phe
    50                  55                  60

cag ggc aga gtc acg att acc gcg gac gat ttc gcg ggc aca gtt tac      240
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Asp Phe Ala Gly Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

atg gag ctg agc agc ctg cga tct gag gac acg gcc atg tac tac tgt      288
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aaa cat atg ggg tac cag gtg cgc gaa act atg gac gtc tgg ggc      336
Ala Lys His Met Gly Tyr Gln Val Arg Glu Thr Met Asp Val Trp Gly
            100                 105                 110

aaa ggg acc acg gtc acc gtc tcg agt gct agc acc aag ggc ccc agc      384
Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

gtg ttc ccc ctg gcc ccc agc agc aag agc acc agc ggc ggc aca gcc      432
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140
```

```
gcc ctg ggc tgc ctg gtg aag gac tac ttc ccc gag ccc gtg acc gtg      480
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

agc tgg aac agc ggc gcc ttg acc agc ggc gtg cac acc ttc ccc gcc      528
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

gtg ctg cag agc agc ggc ctg tac agc ctg agc agc gtg gtg acc gtg      576
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

ccc agc agc agc ctg ggc acc cag acc tac atc tgc aac gtg aac cac      624
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

aag ccc agc aac acc aag gtg gac aaa cgc gtg gag ccc aag agc tgc      672
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

gac aag acc cac acc tgc ccc ccc tgc cct gcc ccc gag ctg ctg ggc      720
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225                 230                 235                 240

gga ccc tcc gtg ttc ctg ttc ccc ccc aag ccc aag gac acc ctc atg      768
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

atc agc cgg acc ccc gag gtg acc tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac      816
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

gag gac ccc gag gtg aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg      864
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

cac aac gcc aag acc aag ccc cgg gag gag cag tac aac agc acc tac      912
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

cgg gtg gtg agc gtg ctc acc gtg ctg cac cag gac tgg ctg aac ggc      960
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

aag gag tac aag tgc aag gtg agc aac aag gcc ctg cct gcc ccc atc     1008
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

gag aag acc atc agc aag gcc aag ggc cag ccc cgg gag ccc cag gtg     1056
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

tac acc ctg ccc ccc agc cgg gag gag atg acc aag aac cag gtg tcc     1104
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

ctc acc tgt ctg gtg aag ggc ttc tac ccc agc gac atc gcc gtg gag     1152
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380

tgg gag agc aac ggc cag ccc gag aac aac tac aag acc acc ccc cct     1200
```

```
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400

gtg ctg gac agc gac ggc agc ttc ttc ctg tac agc aag ctc acc gtg     1248
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                405                 410                 415

gac aag agc cgg tgg cag cag ggc aac gtg ttc agc tgc agc gtg atg     1296
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            420                 425                 430

cac gag gcc ctg cac aac cac tac acc cag aag agc ctg agc ctg agc     1344
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        435                 440                 445

ccc ggc aag                                                        1353
Pro Gly Lys
    450


<210>  63
<211>  451
<212>  PRT
<213>  Người thông tuệ

<400>  63

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


Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Pro Phe Arg Ser Tyr
            20                  25                  30


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


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


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


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


Ala Lys His Met Gly Tyr Gln Val Arg Glu Thr Met Asp Val Trp Gly
            100                 105                 110


Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125


Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140
```

```
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225                 230                 235                 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
```

385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 64
<211> 1353
<212> ADN
<213> Người thông tuệ

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(1353)

<400> 64
gag gtg cag ctg gtg gag tct ggg gct gag gtg aag aag cct ggg tcc 48
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

tcg gtg aaa gtc tct tgc aag gct tct gga ggc ccc ttc cgc agc tat 96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Pro Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

gct atc agc tgg gtg cga cag gcc cct gga caa ggg cct gag tgg atg 144
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Pro Glu Trp Met
35 40 45

gga ggg atc atc cct att ttt ggt aca aca aaa tac gca ccg aag ttc 192
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Thr Lys Tyr Ala Pro Lys Phe
50 55 60

cag ggc aga gtc acg att acc gcg gac gat ttc gcg ggc aca gtt tac 240
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Asp Phe Ala Gly Thr Val Tyr
65 70 75 80

atg gag ctg agc agc ctg cga tct gag gac acg gcc atg tac tac tgt 288
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

gcg aaa cat atg ggg tac cag gtg cgc gaa act atg gac gtc tgg ggc 336
Ala Lys His Met Gly Tyr Gln Val Arg Glu Thr Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

aaa ggg acc acg gtc acc gtc tcg agt gct agc acc aag ggc ccc agc 384
Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

```
gtg ttc ccc ctg gcc ccc agc agc aag agc acc agc ggc ggc aca gcc      432
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

gcc ctg ggc tgc ctg gtg aag gac tac ttc ccc gag ccc gtg acc gtg      480
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

agc tgg aac agc ggc gcc ttg acc agc ggc gtg cac acc ttc ccc gcc      528
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

gtg ctg cag agc agc ggc ctg tac agc ctg agc agc gtg gtg acc gtg      576
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

ccc agc agc agc ctg ggc acc cag acc tac atc tgc aac gtg aac cac      624
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

aag ccc agc aac acc aag gtg gac aaa cgc gtg gag ccc aag agc tgc      672
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

gac aag acc cac acc tgc ccc ccc tgc cct gcc ccc gag ctg ctg ggc      720
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225                 230                 235                 240

gga ccc tcc gtg ttc ctg ttc ccc ccc aag ccc aag gac acc ctc atg      768
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

atc agc cgg acc ccc gag gtg acc tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac      816
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

gag gac ccc gag gtg aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg      864
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

cac aac gcc aag acc aag ccc cgg gag gag cag tac aac agc acc tac      912
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

cgg gtg gtg agc gtg ctc acc gtg ctg cac cag gac tgg ctg aac ggc      960
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

aag gag tac aag tgc aag gtg agc aac aag gcc ctg cct gcc ccc atc     1008
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

gag aag acc atc agc aag gcc aag ggc cag ccc cgg gag ccc cag gtg     1056
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

tac acc ctg ccc ccc agc cgg gag gag atg acc aag aac cag gtg tcc     1104
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

ctc acc tgt ctg gtg aag ggc ttc tac ccc agc gac atc gcc gtg gag     1152
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
```

```
    370                 375                 380

tgg gag agc aac ggc cag ccc gag aac aac tac aag acc acc ccc cct     1200
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400

gtg ctg gac agc gac ggc agc ttc ttc ctg tac agc aag ctc acc gtg     1248
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                405                 410                 415

gac aag agc cgg tgg cag cag ggc aac gtg ttc agc tgc agc gtg atg     1296
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            420                 425                 430

cac gag gcc ctg cac aac cac tac acc cag aag agc ctg agc ctg agc     1344
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        435                 440                 445

ccc ggc aag                                                        1353
Pro Gly Lys
    450
```

<210> 65
<211> 451
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 65

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Pro Phe Arg Ser Tyr
            20                  25                  30

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

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

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

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

Ala Lys His Met Gly Tyr Gln Val Arg Glu Thr Met Asp Val Trp Gly
            100                 105                 110

Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125
```

```
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225                 230                 235                 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380
```

```
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                405                 410                 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            420                 425                 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        435                 440                 445

Pro Gly Lys
    450
```

<210> 66
<211> 1350
<212> ADN
<213> Người thông tuệ

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(1350)

<400> 66

```
cag gta cag ctg cag cag tca ggg gct gag gtg aag aag cct ggg tcc       48
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1               5                   10                  15

tcg gtg aag gtc tcc tgc aag gtt tcc gga gtc att ttc agc ggc agt       96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Val Ile Phe Ser Gly Ser
            20                  25                  30

gcg atc agc tgg gtg cga cag gcc cct gga caa ggc ctt gag tgg atg      144
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

gga ggg atc agc cct ctc ttt ggc aca aca aat tac gca caa aag ttc      192
Gly Gly Ile Ser Pro Leu Phe Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

cag ggc aga gtc acg att acc gcg gac caa tcc acg aac aca acc tac      240
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Gln Ser Thr Asn Thr Thr Tyr
65                  70                  75                  80

atg gag gtg aac agc ctg aga tat gag gac acg gcc gtg tat ttc tgt      288
Met Glu Val Asn Ser Leu Arg Tyr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
                85                  90                  95

gcg cga ggt cca aaa tat tac agt gag tac atg gac gtc tgg ggc aaa      336
Ala Arg Gly Pro Lys Tyr Tyr Ser Glu Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys
            100                 105                 110

ggg acc acg gtc acc gtc tcg agt gct agc acc aag ggc ccc agc gtg      384
```

```
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125

ttc ccc ctg gcc ccc agc agc aag agc acc agc ggc ggc aca gcc gcc      432
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140

ctg ggc tgc ctg gtg aag gac tac ttc ccc gag ccc gtg acc gtg agc      480
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160

tgg aac agc ggc gcc ttg acc agc ggc gtg cac acc ttc ccc gcc gtg      528
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175

ctg cag agc agc ggc ctg tac agc ctg agc agc gtg gtg acc gtg ccc      576
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190

agc agc agc ctg ggc acc cag acc tac atc tgc aac gtg aac cac aag      624
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205

ccc agc aac acc aag gtg gac aaa cgc gtg gag ccc aag agc tgc gac      672
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220

aag acc cac acc tgc ccc ccc tgc cct gcc ccc gag ctg ctg ggc gga      720
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

ccc tcc gtg ttc ctg ttc ccc ccc aag ccc aag gac acc ctc atg atc      768
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

agc cgg acc ccc gag gtg acc tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gag      816
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270

gac ccc gag gtg aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg cac      864
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

aac gcc aag acc aag ccc cgg gag gag cag tac aac agc acc tac cgg      912
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

gtg gtg agc gtg ctc acc gtg ctg cac cag gac tgg ctg aac ggc aag      960
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

gag tac aag tgc aag gtg agc aac aag gcc ctg cct gcc ccc atc gag     1008
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335

aag acc atc agc aag gcc aag ggc cag ccc cgg gag ccc cag gtg tac     1056
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

acc ctg ccc ccc agc cgg gag gag atg acc aag aac cag gtg tcc ctc     1104
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365
```

```
acc tgt ctg gtg aag ggc ttc tac ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg     1152
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

gag agc aac ggc cag ccc gag aac aac tac aag acc acc ccc cct gtg     1200
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

ctg gac agc gac ggc agc ttc ttc ctg tac agc aag ctc acc gtg gac     1248
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

aag agc cgg tgg cag cag ggc aac gtg ttc agc tgc agc gtg atg cac     1296
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

gag gcc ctg cac aac cac tac acc cag aag agc ctg agc ctg agc ccc     1344
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445

ggc aag                                                             1350
Gly Lys
    450
```

<210> 67
<211> 450
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 67

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Val Ile Phe Ser Gly Ser
            20                  25                  30

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

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

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

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

Ala Arg Gly Pro Lys Tyr Tyr Ser Glu Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys
            100                 105                 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
```

```
        115                 120                 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365
```

```
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445

Gly Lys
    450
```

<210> 68
<211> 1350
<212> ADN
<213> Người thông tuệ

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(1350)

<400> 68

```
cag gtc cag ctg gta cag tct ggg gct gag gtg aag aag cct ggg tcc       48
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1               5                   10                  15

tcg gtg aag gtc tcc tgc aag gct tct gga ggc acc ttc agt agt tat       96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

gct atc agc tgg gtg cga cag gcc cct gga caa ggg ctt gag tgg atg      144
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

gga gga atc atg ggt atg ttt ggc aca act aac tac gca cag aag ttc      192
Gly Gly Ile Met Gly Met Phe Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

cag ggc aga gtc acg att acc gcg gac gaa ttc acg agc gca gcc tac      240
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Phe Thr Ser Ala Ala Tyr
65                  70                  75                  80

atg gag ctg agg agc ctg aga tct gag gac acg gcc gtc tac tac tgt      288
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg agg tct agt ggt tat tac ccc gaa tac ttc cag gac tgg ggc cag      336
Ala Arg Ser Ser Gly Tyr Tyr Pro Glu Tyr Phe Gln Asp Trp Gly Gln
```

```
                100                 105                 110

ggc acc ctg gtc acc gtc tcg agt gct agc acc aag ggc ccc agc gtg      384
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125

ttc ccc ctg gcc ccc agc agc aag agc acc agc ggc ggc aca gcc gcc      432
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140

ctg ggc tgc ctg gtg aag gac tac ttc ccc gag ccc gtg acc gtg agc      480
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160

tgg aac agc ggc gcc ttg acc agc ggc gtg cac acc ttc ccc gcc gtg      528
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175

ctg cag agc agc ggc ctg tac agc ctg agc agc gtg gtg acc gtg ccc      576
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190

agc agc agc ctg ggc acc cag acc tac atc tgc aac gtg aac cac aag      624
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205

ccc agc aac acc aag gtg gac aaa cgc gtg gag ccc aag agc tgc gac      672
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220

aag acc cac acc tgc ccc ccc tgc cct gcc ccc gag ctg ctg ggc gga      720
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

ccc tcc gtg ttc ctg ttc ccc ccc aag ccc aag gac acc ctc atg atc      768
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

agc cgg acc ccc gag gtg acc tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gag      816
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270

gac ccc gag gtg aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg cac      864
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

aac gcc aag acc aag ccc cgg gag gag cag tac aac agc acc tac cgg      912
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

gtg gtg agc gtg ctc acc gtg ctg cac cag gac tgg ctg aac ggc aag      960
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

gag tac aag tgc aag gtg agc aac aag gcc ctg cct gcc ccc atc gag     1008
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335

aag acc atc agc aag gcc aag ggc cag ccc cgg gag ccc cag gtg tac     1056
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350
```

```
acc ctg ccc ccc agc cgg gag gag atg acc aag aac cag gtg tcc ctc     1104
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

acc tgt ctg gtg aag ggc ttc tac ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg     1152
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

gag agc aac ggc cag ccc gag aac aac tac aag acc acc ccc cct gtg     1200
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

ctg gac agc gac ggc agc ttc ttc ctg tac agc aag ctc acc gtg gac     1248
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

aag agc cgg tgg cag cag ggc aac gtg ttc agc tgc agc gtg atg cac     1296
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

gag gcc ctg cac aac cac tac acc cag aag agc ctg agc ctg agc ccc     1344
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445

ggc aag                                                             1350
Gly Lys
    450
```

<210> 69
<211> 450
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 69

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

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

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

Gly Gly Ile Met Gly Met Phe Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Ser Ser Gly Tyr Tyr Pro Glu Tyr Phe Gln Asp Trp Gly Gln
            100                 105                 110
```

```
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350
```

```
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445

Gly Lys
    450
```

<210> 70
<211> 1356
<212> ADN
<213> Người thông tuệ

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(1356)

<400> 70

```
cag gtc cag ctg gtg cag tct ggg gga ggc ctg gtc aag cct ggg ggg       48
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc ttc agt agc tat       96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

agc atg aac tgg gtc cgc cag gct cca ggg aag ggg ctg gag tgg gtc      144
Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

tca tcc att agt agt agt agt agt tac ata tac tac gta gac tca gtg      192
Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Val Asp Ser Val
    50                  55                  60

aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aac gcc aag aac tca ctg tat      240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65                  70                  75                  80

ctg caa atg aac agc ctg aga gcc gag gac acg gct gtg tat tac tgt      288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
```

```
gcg aga ggt ggt ggg agc tac ggg gcc tac gaa ggc ttt gac tac tgg      336
Ala Arg Gly Gly Gly Ser Tyr Gly Ala Tyr Glu Gly Phe Asp Tyr Trp
            100                 105                 110

ggc cag ggc acc ctg gtc acc gtc tcg agt gct agc acc aag ggc ccc      384
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
        115                 120                 125

agc gtg ttc ccc ctg gcc ccc agc agc aag agc acc agc ggc ggc aca      432
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
    130                 135                 140

gcc gcc ctg ggc tgc ctg gtg aag gac tac ttc ccc gag ccc gtg acc      480
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145                 150                 155                 160

gtg agc tgg aac agc ggc gcc ttg acc agc ggc gtg cac acc ttc ccc      528
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
                165                 170                 175

gcc gtg ctg cag agc agc ggc ctg tac agc ctg agc agc gtg gtg acc      576
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
            180                 185                 190

gtg ccc agc agc agc ctg ggc acc cag acc tac atc tgc aac gtg aac      624
Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
        195                 200                 205

cac aag ccc agc aac acc aag gtg gac aaa cgc gtg gag ccc aag agc      672
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
    210                 215                 220

tgc gac aag acc cac acc tgc ccc ccc tgc cct gcc ccc gag ctg ctg      720
Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225                 230                 235                 240

ggc gga ccc tcc gtg ttc ctg ttc ccc ccc aag ccc aag gac acc ctc      768
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
                245                 250                 255

atg atc agc cgg acc ccc gag gtg acc tgc gtg gtg gtg gac gtg agc      816
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
            260                 265                 270

cac gag gac ccc gag gtg aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag      864
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
        275                 280                 285

gtg cac aac gcc aag acc aag ccc cgg gag gag cag tac aac agc acc      912
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
    290                 295                 300

tac cgg gtg gtg agc gtg ctc acc gtg ctg cac cag gac tgg ctg aac      960
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305                 310                 315                 320

ggc aag gag tac aag tgc aag gtg agc aac aag gcc ctg cct gcc ccc     1008
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
                325                 330                 335

atc gag aag acc atc agc aag gcc aag ggc cag ccc cgg gag ccc cag     1056
```

```
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
            340                 345                 350

gtg tac acc ctg ccc ccc agc cgg gag gag atg acc aag aac cag gtg     1104
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
        355                 360                 365

tcc ctc acc tgt ctg gtg aag ggc ttc tac ccc agc gac atc gcc gtg     1152
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
    370                 375                 380

gag tgg gag agc aac ggc cag ccc gag aac aac tac aag acc acc ccc     1200
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385                 390                 395                 400

cct gtg ctg gac agc gac ggc agc ttc ttc ctg tac agc aag ctc acc     1248
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
                405                 410                 415

gtg gac aag agc cgg tgg cag cag ggc aac gtg ttc agc tgc agc gtg     1296
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
            420                 425                 430

atg cac gag gcc ctg cac aac cac tac acc cag aag agc ctg agc ctg     1344
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445

agc ccc ggc aag                                                    1356
Ser Pro Gly Lys
    450
```

<210> 71
<211> 452
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 71

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

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

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

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Val Asp Ser Val
    50                  55                  60

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

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

```
Ala Arg Gly Gly Gly Ser Tyr Gly Ala Tyr Glu Gly Phe Asp Tyr Trp
            100                 105                 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
        115                 120                 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
    130                 135                 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145                 150                 155                 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
                165                 170                 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
            180                 185                 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
        195                 200                 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
    210                 215                 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225                 230                 235                 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
                245                 250                 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
            260                 265                 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
        275                 280                 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
    290                 295                 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305                 310                 315                 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
                325                 330                 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
```

```
            340                 345                 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
        355                 360                 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
    370                 375                 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385                 390                 395                 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
                405                 410                 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
            420                 425                 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445

Ser Pro Gly Lys
    450
```

<210> 72
<211> 1353
<212> ADN
<213> Người thông tuệ

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(1353)

<400> 72

```
gag gtg cag ctg gtg gag tct ggg gct gag gtg aag aag cct ggg tcc       48
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1               5                   10                  15

tcg gtg aaa gtc tct tgc aag gct tct gga ggc ccc ttc cgc agc tat       96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Pro Phe Arg Ser Tyr
            20                  25                  30

gct atc agc tgg gtg cga cag gcc cct gga caa ggg cct gag tgg atg      144
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Pro Glu Trp Met
        35                  40                  45

gga ggg atc atc cct att ttt ggt aca aca aaa tac gca ccg aag ttc      192
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Thr Lys Tyr Ala Pro Lys Phe
    50                  55                  60

cag ggc aga gtc acg att acc gcg gac gat ttc gcg ggc aca gtt tac      240
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Asp Phe Ala Gly Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80
```

```
atg gag ctg agc agc ctg cga tct gag gac acg gcc atg tac tac tgt      288
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aaa cat atg ggg tac cag gtg cgc gaa act atg gac gtc tgg ggc      336
Ala Lys His Met Gly Tyr Gln Val Arg Glu Thr Met Asp Val Trp Gly
            100                 105                 110

aaa ggg acc acg gtc acc gtc tcg agt gct agc acc aag ggc ccc agc      384
Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

gtg ttc ccc ctg gcc ccc agc agc aag agc acc agc ggc ggc aca gcc      432
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

gcc ctg ggc tgc ctg gtg aag gac tac ttc ccc gag ccc gtg acc gtg      480
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

agc tgg aac agc ggc gcc ttg acc agc ggc gtg cac acc ttc ccc gcc      528
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

gtg ctg cag agc agc ggc ctg tac agc ctg agc agc gtg gtg acc gtg      576
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

ccc agc agc agc ctg ggc acc cag acc tac atc tgc aac gtg aac cac      624
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

aag ccc agc aac acc aag gtg gac aaa cgc gtg gag ccc aag agc tgc      672
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

gac aag acc cac acc tgc ccc ccc tgc cct gcc ccc gag ctg ctg ggc      720
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225                 230                 235                 240

gga ccc tcc gtg ttc ctg ttc ccc ccc aag ccc aag gac acc ctc atg      768
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

atc agc cgg acc ccc gag gtg acc tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac      816
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

gag gac ccc gag gtg aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg      864
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

cac aac gcc aag acc aag ccc cgg gag gag cag tac aac agc acc tac      912
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

cgg gtg gtg agc gtg ctc acc gtg ctg cac cag gac tgg ctg aac ggc      960
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

aag gag tac aag tgc aag gtg agc aac aag gcc ctg cct gcc ccc atc     1008
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
```

```
                325                 330                 335

gag aag acc atc agc aag gcc aag ggc cag ccc cgg gag ccc cag gtg     1056
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

tac acc ctg ccc ccc agc cgg gag gag atg acc aag aac cag gtg tcc     1104
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

ctc acc tgt ctg gtg aag ggc ttc tac ccc agc gac atc gcc gtg gag     1152
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380

tgg gag agc aac ggc cag ccc gag aac aac tac aag acc acc ccc cct     1200
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400

gtg ctg gac agc gac ggc agc ttc ttc ctg tac agc aag ctc acc gtg     1248
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                405                 410                 415

gac aag agc cgg tgg cag cag ggc aac gtg ttc agc tgc agc gtg atg     1296
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            420                 425                 430

cac gag gcc ctg cac aac cac tac acc cag aag agc ctg agc ctg agc     1344
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        435                 440                 445

ccc ggc aag                                                        1353
Pro Gly Lys
    450
```

<210> 73
<211> 451
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 73

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Pro Phe Arg Ser Tyr
            20                  25                  30

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Asp Phe Ala Gly Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80
```

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

Ala Lys His Met Gly Tyr Gln Val Arg Glu Thr Met Asp Val Trp Gly
            100                 105                 110

Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225                 230                 235                 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335
```

```
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                405                 410                 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            420                 425                 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        435                 440                 445

Pro Gly Lys
    450
```

<210> 74
<211> 1353
<212> ADN
<213> Người thông tuệ

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(1353)

<400> 74

```
gag gtg cag ctg gtg gag tct ggg gct gag gtg aag aag cct ggg tcc       48
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1               5                   10                  15

tcg gtg aaa gtc tct tgc aag gct tct gga ggc ccc ttc cgc agc tat       96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Pro Phe Arg Ser Tyr
            20                  25                  30

gct atc agc tgg gtg cga cag gcc cct gga caa ggg cct gag tgg atg      144
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Pro Glu Trp Met
        35                  40                  45

gga ggg atc atc cct att ttt ggt aca aca aaa tac gca ccg aag ttc      192
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Thr Lys Tyr Ala Pro Lys Phe
    50                  55                  60

cag ggc aga gtc acg att acc gcg gac gat ttc gcg ggc aca gtt tac      240
```

```
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Asp Phe Ala Gly Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

atg gag ctg agc agc ctg cga tct gag gac acg gcc atg tac tac tgt      288
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aaa cat atg ggg tac cag gtg cgc gaa act atg gac gtc tgg ggc      336
Ala Lys His Met Gly Tyr Gln Val Arg Glu Thr Met Asp Val Trp Gly
            100                 105                 110

aaa ggg acc acg gtc acc gtc tcg agt gct agc acc aag ggc ccc agc      384
Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

gtg ttc ccc ctg gcc ccc agc agc aag agc acc agc ggc ggc aca gcc      432
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

gcc ctg ggc tgc ctg gtg aag gac tac ttc ccc gag ccc gtg acc gtg      480
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

agc tgg aac agc ggc gcc ttg acc agc ggc gtg cac acc ttc ccc gcc      528
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

gtg ctg cag agc agc ggc ctg tac agc ctg agc agc gtg gtg acc gtg      576
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

ccc agc agc agc ctg ggc acc cag acc tac atc tgc aac gtg aac cac      624
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

aag ccc agc aac acc aag gtg gac aaa cgc gtg gag ccc aag agc tgc      672
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

gac aag acc cac acc tgc ccc ccc tgc cct gcc ccc gag ctg ctg ggc      720
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225                 230                 235                 240

gga ccc tcc gtg ttc ctg ttc ccc ccc aag ccc aag gac acc ctc atg      768
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

atc agc cgg acc ccc gag gtg acc tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac      816
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

gag gac ccc gag gtg aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg      864
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

cac aac gcc aag acc aag ccc cgg gag gag cag tac aac agc acc tac      912
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

cgg gtg gtg agc gtg ctc acc gtg ctg cac cag gac tgg ctg aac ggc      960
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320
```

```
aag gag tac aag tgc aag gtg agc aac aag gcc ctg cct gcc ccc atc      1008
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

gag aag acc atc agc aag gcc aag ggc cag ccc cgg gag ccc cag gtg      1056
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

tac acc ctg ccc ccc agc cgg gag gag atg acc aag aac cag gtg tcc      1104
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

ctc acc tgt ctg gtg aag ggc ttc tac ccc agc gac atc gcc gtg gag      1152
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380

tgg gag agc aac ggc cag ccc gag aac aac tac aag acc acc ccc cct      1200
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400

gtg ctg gac agc gac ggc agc ttc ttc ctg tac agc aag ctc acc gtg      1248
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                405                 410                 415

gac aag agc cgg tgg cag cag ggc aac gtg ttc agc tgc agc gtg atg      1296
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            420                 425                 430

cac gag gcc ctg cac aac cac tac acc cag aag agc ctg agc ctg agc      1344
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        435                 440                 445

ccc ggc aag                                                         1353
Pro Gly Lys
    450
```

<210> 75
<211> 451
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 75

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Pro Phe Arg Ser Tyr
            20                  25                  30

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Asp Phe Ala Gly Thr Val Tyr
```

65 70 75 80

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

Ala Lys His Met Gly Tyr Gln Val Arg Glu Thr Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

```
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                405                 410                 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            420                 425                 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        435                 440                 445

Pro Gly Lys
    450
```

<210> 76
<211> 1350
<212> ADN
<213> Người thông tuệ

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(1350)

<400> 76

```
gag gtg cag ctg gtg gag tct ggg gct gag gtg aag aag cca ggg tcc       48
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1               5                   10                  15

tcg gtg aag gtc tcc tgt aag gcc tct gga ggc acc ttc tcc agc tat       96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

ggt atc agc tgg gtg cga cag gcc cct gga caa ggg ctt gag tgg atg      144
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

gga gac atc atc ggt atg ttt ggt tca aca aac tac gca cag aac ttc      192
Gly Asp Ile Ile Gly Met Phe Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gln Asn Phe
```

```
    50                  55                  60

cag ggc aga ctc acg att acc gcg gac gaa tcc acg agc aca gcc tac      240
Gln Gly Arg Leu Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

atg gag ctg agc agc ctg aga tct gag gac acg gcc gtg tat tac tgt      288
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga agt agt ggt tat tac cct gca tac ctc ccc cac tgg ggc cag      336
Ala Arg Ser Ser Gly Tyr Tyr Pro Ala Tyr Leu Pro His Trp Gly Gln
            100                 105                 110

ggc acc ttg gtc acc gtc tcg agt gct agc acc aag ggc ccc agc gtg      384
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125

ttc ccc ctg gcc ccc agc agc aag agc acc agc ggc ggc aca gcc gcc      432
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140

ctg ggc tgc ctg gtg aag gac tac ttc ccc gag ccc gtg acc gtg agc      480
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160

tgg aac agc ggc gcc ttg acc agc ggc gtg cac acc ttc ccc gcc gtg      528
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175

ctg cag agc agc ggc ctg tac agc ctg agc agc gtg gtg acc gtg ccc      576
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190

agc agc agc ctg ggc acc cag acc tac atc tgc aac gtg aac cac aag      624
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205

ccc agc aac acc aag gtg gac aaa cgc gtg gag ccc aag agc tgc gac      672
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220

aag acc cac acc tgc ccc ccc tgc cct gcc ccc gag ctg ctg ggc gga      720
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

ccc tcc gtg ttc ctg ttc ccc ccc aag ccc aag gac acc ctc atg atc      768
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

agc cgg acc ccc gag gtg acc tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gag      816
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270

gac ccc gag gtg aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg cac      864
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

aac gcc aag acc aag ccc cgg gag gag cag tac aac agc acc tac cgg      912
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300
```

```
gtg gtg agc gtg ctc acc gtg ctg cac cag gac tgg ctg aac ggc aag      960
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

gag tac aag tgc aag gtg agc aac aag gcc ctg cct gcc ccc atc gag     1008
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335

aag acc atc agc aag gcc aag ggc cag ccc cgg gag ccc cag gtg tac     1056
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

acc ctg ccc ccc agc cgg gag gag atg acc aag aac cag gtg tcc ctc     1104
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

acc tgt ctg gtg aag ggc ttc tac ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg     1152
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

gag agc aac ggc cag ccc gag aac aac tac aag acc acc ccc cct gtg     1200
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

ctg gac agc gac ggc agc ttc ttc ctg tac agc aag ctc acc gtg gac     1248
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

aag agc cgg tgg cag cag ggc aac gtg ttc agc tgc agc gtg atg cac     1296
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

gag gcc ctg cac aac cac tac acc cag aag agc ctg agc ctg agc ccc     1344
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445

ggc aag                                                             1350
Gly Lys
    450
```

<210> 77
<211> 450
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 77

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

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

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

Gly Asp Ile Ile Gly Met Phe Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gln Asn Phe
    50                  55                  60
```

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

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

Ala Arg Ser Ser Gly Tyr Tyr Pro Ala Tyr Leu Pro His Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300
```

```
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445

Gly Lys
    450
```

<210> 78
<211> 1353
<212> ADN
<213> Người thông tuệ

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(1353)

<400> 78

```
gag gtg cag ctg gtg gag tct ggg gct gag gtg aag aag ccg ggg tcc       48
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1               5                   10                  15

tcg gtg aag gtc tcc tgc aag gct tct gga ggc acc ttc agc ttc tat       96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
            20                  25                  30

tct atg agc tgg gtg cga cag gcc cct gga caa gga ctt gag tgg atg      144
Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
```

```
gga ggg atc atc cct atg ttt ggt aca aca aac tac gca cag aag ttc      192
Gly Gly Ile Ile Pro Met Phe Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

cag ggc aga gtc acg att acc gcg gtc gaa tcc acg agc aca gcc tac      240
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Val Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

atg gag gtg agc agc ctg aga tct gag gac acg gcc gtt tat tac tgt      288
Met Glu Val Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga ggt gat aag ggt atc tac tac tac tac atg gac gtc tgg ggc      336
Ala Arg Gly Asp Lys Gly Ile Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly
            100                 105                 110

aaa ggg acc acg gtc acc gtc tcg agt gct agc acc aag ggc ccc agc      384
Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

gtg ttc ccc ctg gcc ccc agc agc aag agc acc agc ggc ggc aca gcc      432
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

gcc ctg ggc tgc ctg gtg aag gac tac ttc ccc gag ccc gtg acc gtg      480
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

agc tgg aac agc ggc gcc ttg acc agc ggc gtg cac acc ttc ccc gcc      528
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

gtg ctg cag agc agc ggc ctg tac agc ctg agc agc gtg gtg acc gtg      576
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

ccc agc agc agc ctg ggc acc cag acc tac atc tgc aac gtg aac cac      624
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

aag ccc agc aac acc aag gtg gac aaa cgc gtg gag ccc aag agc tgc      672
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

gac aag acc cac acc tgc ccc ccc tgc cct gcc ccc gag ctg ctg ggc      720
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225                 230                 235                 240

gga ccc tcc gtg ttc ctg ttc ccc ccc aag ccc aag gac acc ctc atg      768
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

atc agc cgg acc ccc gag gtg acc tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac      816
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

gag gac ccc gag gtg aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg      864
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

cac aac gcc aag acc aag ccc cgg gag gag cag tac aac agc acc tac      912
```

```
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

cgg gtg gtg agc gtg ctc acc gtg ctg cac cag gac tgg ctg aac ggc      960
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

aag gag tac aag tgc aag gtg agc aac aag gcc ctg cct gcc ccc atc     1008
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

gag aag acc atc agc aag gcc aag ggc cag ccc cgg gag ccc cag gtg     1056
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

tac acc ctg ccc ccc agc cgg gag gag atg acc aag aac cag gtg tcc     1104
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

ctc acc tgt ctg gtg aag ggc ttc tac ccc agc gac atc gcc gtg gag     1152
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380

tgg gag agc aac ggc cag ccc gag aac aac tac aag acc acc ccc cct     1200
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400

gtg ctg gac agc gac ggc agc ttc ttc ctg tac agc aag ctc acc gtg     1248
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                405                 410                 415

gac aag agc cgg tgg cag cag ggc aac gtg ttc agc tgc agc gtg atg     1296
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            420                 425                 430

cac gag gcc ctg cac aac cac tac acc cag aag agc ctg agc ctg agc     1344
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        435                 440                 445

ccc ggc aag                                                        1353
Pro Gly Lys
    450
```

<210> 79
<211> 451
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 79

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

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

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

```
Gly Gly Ile Ile Pro Met Phe Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Gly Asp Lys Gly Ile Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly
            100                 105                 110

Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225                 230                 235                 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
```

```
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                405                 410                 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            420                 425                 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        435                 440                 445

Pro Gly Lys
    450
```

<210> 80
<211> 1350
<212> ADN
<213> Người thông tuệ

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(1350)

<400> 80

```
gag gtg cag ctg gtg gag tct ggg gct gag gtg aag aag cct ggg tcc       48
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1               5                   10                  15

tcg gtg aag gtc tcc tgc aag gct tct gga ggc acc ttc agc agc tat       96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30
```

```
gct atc agc tgg gtg cga cag gcc cct gga caa ggg ctt gag tgg atg      144
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

gga ggg atc atc ggt atg ttc ggt aca gca aac tac gca cag aag ttc      192
Gly Gly Ile Ile Gly Met Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

cag ggc aga gtc acg att acc gcg gac gaa ttt acg agc aca gcc tac      240
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Phe Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

atg gag ctg agc agc ctg aga tct gag gac acg gcc gtg tat tac tgt      288
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga gga aat tat tac tat gag agt agt ctc gac tac tgg ggc cag      336
Ala Arg Gly Asn Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

gga acc ctg gtc acc gtc tcg agt gct agc acc aag ggc ccc agc gtg      384
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125

ttc ccc ctg gcc ccc agc agc aag agc acc agc ggc ggc aca gcc gcc      432
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140

ctg ggc tgc ctg gtg aag gac tac ttc ccc gag ccc gtg acc gtg agc      480
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160

tgg aac agc ggc gcc ttg acc agc ggc gtg cac acc ttc ccc gcc gtg      528
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175

ctg cag agc agc ggc ctg tac agc ctg agc agc gtg gtg acc gtg ccc      576
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190

agc agc agc ctg ggc acc cag acc tac atc tgc aac gtg aac cac aag      624
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205

ccc agc aac acc aag gtg gac aaa cgc gtg gag ccc aag agc tgc gac      672
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220

aag acc cac acc tgc ccc ccc tgc cct gcc ccc gag ctg ctg ggc gga      720
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

ccc tcc gtg ttc ctg ttc ccc ccc aag ccc aag gac acc ctc atg atc      768
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

agc cgg acc ccc gag gtg acc tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gag      816
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270

gac ccc gag gtg aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg cac      864
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
```

```
        275                 280                 285

aac gcc aag acc aag ccc cgg gag gag cag tac aac agc acc tac cgg      912
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

gtg gtg agc gtg ctc acc gtg ctg cac cag gac tgg ctg aac ggc aag      960
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

gag tac aag tgc aag gtg agc aac aag gcc ctg cct gcc ccc atc gag     1008
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335

aag acc atc agc aag gcc aag ggc cag ccc cgg gag ccc cag gtg tac     1056
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

acc ctg ccc ccc agc cgg gag gag atg acc aag aac cag gtg tcc ctc     1104
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

acc tgt ctg gtg aag ggc ttc tac ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg     1152
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

gag agc aac ggc cag ccc gag aac aac tac aag acc acc ccc cct gtg     1200
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

ctg gac agc gac ggc agc ttc ttc ctg tac agc aag ctc acc gtg gac     1248
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

aag agc cgg tgg cag cag ggc aac gtg ttc agc tgc agc gtg atg cac     1296
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

gag gcc ctg cac aac cac tac acc cag aag agc ctg agc ctg agc ccc     1344
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445

ggc aag                                                            1350
Gly Lys
    450
```

<210> 81
<211> 450
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 81

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


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

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

Gly Gly Ile Ile Gly Met Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285
```

```
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445

Gly Lys
    450
```

<210> 82
<211> 1359
<212> ADN
<213> Người thông tuệ

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(1359)

<400> 82

```
cag gtg cag ctg gtg cag tct ggg gct gag gtg aag aag cct ggg tcc       48
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1               5                   10                  15

tcg gtg aga gtc tcc tgc aag gct tct gga agc atc ttc aga aac tat       96
```

```
Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Ser Ile Phe Arg Asn Tyr
            20                  25                  30

gct atg agc tgg gtg cga cag gcc cct gga caa ggg ctt gag tgg atg      144
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

gga ggg atc atc gct att ttt ggg aca cca aag tac gca cag aag ttc      192
Gly Gly Ile Ile Ala Ile Phe Gly Thr Pro Lys Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

cag ggc aga gtc acg att acc gcg gac gaa tcg acg agc act gtc tac      240
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

atg gaa ctg agc gga ctg aga tct gag gac acg gcc atg tat tac tgt      288
Met Glu Leu Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg agg att ccc cac tat aat ttt ggt tcg ggg agt tat ttc gac tac      336
Ala Arg Ile Pro His Tyr Asn Phe Gly Ser Gly Ser Tyr Phe Asp Tyr
            100                 105                 110

tgg ggc cag gga acc ctg gtc acc gtc tcg agt gct agc acc aag ggc      384
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

ccc agc gtg ttc ccc ctg gcc ccc agc agc aag agc acc agc ggc ggc      432
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
    130                 135                 140

aca gcc gcc ctg ggc tgc ctg gtg aag gac tac ttc ccc gag ccc gtg      480
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

acc gtg agc tgg aac agc ggc gcc ttg acc agc ggc gtg cac acc ttc      528
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

ccc gcc gtg ctg cag agc agc ggc ctg tac agc ctg agc agc gtg gtg      576
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

acc gtg ccc agc agc agc ctg ggc acc cag acc tac atc tgc aac gtg      624
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205

aac cac aag ccc agc aac acc aag gtg gac aaa cgc gtg gag ccc aag      672
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

agc tgc gac aag acc cac acc tgc ccc ccc tgc cct gcc ccc gag ctg      720
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225                 230                 235                 240

ctg ggc gga ccc tcc gtg ttc ctg ttc ccc ccc aag ccc aag gac acc      768
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255

ctc atg atc agc cgg acc ccc gag gtg acc tgc gtg gtg gtg gac gtg      816
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270
```

```
agc cac gag gac ccc gag gtg aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg      864
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285

gag gtg cac aac gcc aag acc aag ccc cgg gag gag cag tac aac agc      912
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300

acc tac cgg gtg gtg agc gtg ctc acc gtg ctg cac cag gac tgg ctg      960
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320

aac ggc aag gag tac aag tgc aag gtg agc aac aag gcc ctg cct gcc     1008
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                325                 330                 335

ccc atc gag aag acc atc agc aag gcc aag ggc cag ccc cgg gag ccc     1056
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350

cag gtg tac acc ctg ccc ccc agc cgg gag gag atg acc aag aac cag     1104
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365

gtg tcc ctc acc tgt ctg gtg aag ggc ttc tac ccc agc gac atc gcc     1152
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380

gtg gag tgg gag agc aac ggc cag ccc gag aac aac tac aag acc acc     1200
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385                 390                 395                 400

ccc cct gtg ctg gac agc gac ggc agc ttc ttc ctg tac agc aag ctc     1248
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
                405                 410                 415

acc gtg gac aag agc cgg tgg cag cag ggc aac gtg ttc agc tgc agc     1296
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
            420                 425                 430

gtg atg cac gag gcc ctg cac aac cac tac acc cag aag agc ctg agc     1344
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
        435                 440                 445

ctg agc ccc ggc aag                                                1359
Leu Ser Pro Gly Lys
    450
```

<210> 83
<211> 453
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 83

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

Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Ser Ile Phe Arg Asn Tyr
```

```
            20                  25                  30

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

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

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

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

Ala Arg Ile Pro His Tyr Asn Phe Gly Ser Gly Ser Tyr Phe Asp Tyr
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225                 230                 235                 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270
```

```
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                325                 330                 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385                 390                 395                 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
                405                 410                 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
            420                 425                 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
        435                 440                 445

Leu Ser Pro Gly Lys
    450
```

<210> 84
<211> 660
<212> ADN
<213> Người thông tuệ

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(660)

<400> 84

```
tcc tat gtg ctg act cag cca ccc tca gcg tct ggg acc ccc ggg cag       48
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
```

```
1               5                  10                  15

agg gtc acc atc tct tgt tct gga agc acg ttc aac atc gga agt aat      96
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Thr Phe Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

gct gta gac tgg tac cgg cag ctc cca gga acg gcc ccc aaa ctc ctc     144
Ala Val Asp Trp Tyr Arg Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45

atc tat agt aat aat cag cgg ccc tca ggg gtc cct gac cga ttc tct     192
Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60

ggc tcc agg tct ggc acc tca gcc tcc ctg gcc atc agt ggg ctc cag     240
Gly Ser Arg Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

tct gag gat gag gct gat tat tac tgt gca gca tgg gat gac atc ctg     288
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ile Leu
                85                  90                  95

aat gtt ccg gta ttc ggc gga ggg acc aag ctg acc gtc cta ggt gcg     336
Asn Val Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ala
            100                 105                 110

gcc gca ggc cag ccc aag gcc gct ccc agc gtg acc ctg ttc ccc ccc     384
Ala Ala Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

tcc tcc gag gag ctg cag gcc aac aag gcc acc ctg gtg tgc ctc atc     432
Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile
    130                 135                 140

agc gac ttc tac cct ggc gcc gtg acc gtg gcc tgg aag gcc gac agc     480
Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser
145                 150                 155                 160

agc ccc gtg aag gcc ggc gtg gag acc acc acc ccc agc aag cag agc     528
Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser
                165                 170                 175

aac aac aag tac gcc gcc agc agc tac ctg agc ctc acc ccc gag cag     576
Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln
            180                 185                 190

tgg aag agc cac cgg agc tac agc tgc cag gtg acc cac gag ggc agc     624
Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser
        195                 200                 205

acc gtg gag aag acc gtg gcc ccc acc gag tgc agc                     660
Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
    210                 215                 220
```

<210> 85
<211> 220
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 85

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Thr Phe Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

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

Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60

Gly Ser Arg Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ile Leu
                85                  90                  95

Asn Val Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ala
            100                 105                 110

Ala Ala Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile
    130                 135                 140

Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser
145                 150                 155                 160

Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser
                165                 170                 175

Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln
            180                 185                 190

Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser
        195                 200                 205

Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
    210                 215                 220
```

<210> 86
<211> 660
<212> ADN
<213> Người thông tuệ

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(660)

<400> 86

```
cag tct gcc ctg act cag cct gcc gcc gtg tct ggg tct cct gga cag       48
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ala Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1               5                   10                  15

tcg atc acc atc tcc tgc act gga acc agc agt gac gtt ggt ggt tat       96
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
            20                  25                  30

aac tat gtc tcc tgg tac caa cag cac cca ggc aaa gcc ccc aaa ctc      144
Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
        35                  40                  45

atg att tat gag gtc agt aat cgg ccc tca ggg gtt tct aat cgc ttc      192
Met Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
    50                  55                  60

tct ggc tcc aag tct ggc aac acg gcc tcc ctg acc atc tct ggg ctc      240
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65                  70                  75                  80

cag gct gag gac gag gct gat tat tac tgc agc tca tat aca agc agc      288
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
                85                  90                  95

agc act tat gtc ttc gga act ggg acc aag gtc acc gtc cta ggt gcg      336
Ser Thr Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ala
            100                 105                 110

gcc gca ggc cag ccc aag gcc gct ccc agc gtg acc ctg ttc ccc ccc      384
Ala Ala Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

tcc tcc gag gag ctg cag gcc aac aag gcc acc ctg gtg tgc ctc atc      432
Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile
    130                 135                 140

agc gac ttc tac cct ggc gcc gtg acc gtg gcc tgg aag gcc gac agc      480
Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser
145                 150                 155                 160

agc ccc gtg aag gcc ggc gtg gag acc acc acc ccc agc aag cag agc      528
Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser
                165                 170                 175

aac aac aag tac gcc gcc agc agc tac ctg agc ctc acc ccc gag cag      576
Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln
            180                 185                 190

tgg aag agc cac cgg agc tac agc tgc cag gtg acc cac gag ggc agc      624
Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser
        195                 200                 205

acc gtg gag aag acc gtg gcc ccc acc gag tgc agc                      660
Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
    210                 215                 220
```

<210> 87
<211> 220
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 87

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Met Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

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

Ser Thr Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ala
100 105 110

Ala Ala Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile
130 135 140

Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser
145 150 155 160

Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser
165 170 175

Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln
180 185 190

Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser
195 200 205

Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215 220

<210> 88
<211> 660
<212> ADN
<213> Người thông tuệ

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(660)

<400> 88

```
tcc tat gtg ctg act cag cca ccc tca gtc tct ggg acc ccc ggg cag       48
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1               5                   10                  15

agg gtc acc atc tct tgc tct gga agc cgc tcc aac gtc gga gat aat       96
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Arg Ser Asn Val Gly Asp Asn
            20                  25                  30

tct gta tat tgg tat caa cac gtc cca gaa atg gcc ccc aaa ctc ctc      144
Ser Val Tyr Trp Tyr Gln His Val Pro Glu Met Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45

gtc tat aag aat act caa cgg ccc tca gga gtc cct gcc cgg ttt tcc      192
Val Tyr Lys Asn Thr Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
    50                  55                  60

ggc tcc aag tct ggc act tca gcc tcc ctg gcc atc att ggc ctc cag      240
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ile Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

tcc ggc gat gag gct gat tat tat tgt gtg gca tgg gat gac agc gta      288
Ser Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Ala Trp Asp Asp Ser Val
                85                  90                  95

gat ggc tat gtc ttc gga tct ggg acc aag gtc acc gtc cta ggt gcg      336
Asp Gly Tyr Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ala
            100                 105                 110

gcc gca ggc cag ccc aag gcc gct ccc agc gtg acc ctg ttc ccc ccc      384
Ala Ala Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

tcc tcc gag gag ctg cag gcc aac aag gcc acc ctg gtg tgc ctc atc      432
Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile
    130                 135                 140

agc gac ttc tac cct ggc gcc gtg acc gtg gcc tgg aag gcc gac agc      480
Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser
145                 150                 155                 160

agc ccc gtg aag gcc ggc gtg gag acc acc acc ccc agc aag cag agc      528
Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser
                165                 170                 175

aac aac aag tac gcc gcc agc agc tac ctg agc ctc acc ccc gag cag      576
Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln
            180                 185                 190

tgg aag agc cac cgg agc tac agc tgc cag gtg acc cac gag ggc agc      624
Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser
```

```
        195                 200                 205

acc gtg gag aag acc gtg gcc ccc acc gag tgc agc                    660
Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
    210                 215                 220
```

<210> 89
<211> 220
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 89

```
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1               5                   10                  15

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

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

Val Tyr Lys Asn Thr Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
    50                  55                  60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ile Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Ala Trp Asp Asp Ser Val
                85                  90                  95

Asp Gly Tyr Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ala
            100                 105                 110

Ala Ala Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile
    130                 135                 140

Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser
145                 150                 155                 160

Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser
                165                 170                 175

Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln
            180                 185                 190
```

```
Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser
        195                 200                 205

Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
    210                 215                 220
```

<210> 90
<211> 663
<212> ADN
<213> Người thông tuệ

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(663)

<400> 90

```
cag tct gtg ttg acg cag ccg ccc tca gtg tct gcg gcc cca gga cag       48
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
1               5                   10                  15

aag gtc acc atc tcc tgc tct gga agc agc tcc aac att ggg aat gat       96
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asp
            20                  25                  30

tat gta tcc tgg tac cag cag ctc cca gga aca gcc ccc aaa ctc ctc      144
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45

att tat gac aat aat aag cga ccc tca ggg att cct gac cga ttc tct      192
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60

ggc tcc aag tct ggc acg tca gcc acc ctg ggc atc acc gga ctc cag      240
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

act ggg gac gag gcc aac tat tac tgc gca aca tgg gat cgc cgc ccg      288
Thr Gly Asp Glu Ala Asn Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Arg Arg Pro
                85                  90                  95

act gct tat gtt gtc ttc ggc gga ggg acc aag ctg acc gtc cta ggt      336
Thr Ala Tyr Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
            100                 105                 110

gcg gcc gca ggc cag ccc aag gcc gct ccc agc gtg acc ctg ttc ccc      384
Ala Ala Ala Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro
        115                 120                 125

ccc tcc tcc gag gag ctg cag gcc aac aag gcc acc ctg gtg tgc ctc      432
Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
    130                 135                 140

atc agc gac ttc tac cct ggc gcc gtg acc gtg gcc tgg aag gcc gac      480
Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp
145                 150                 155                 160

agc agc ccc gtg aag gcc ggc gtg gag acc acc acc ccc agc aag cag      528
Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln
                165                 170                 175
```

```
agc aac aac aag tac gcc gcc agc agc tac ctg agc ctc acc ccc gag      576
Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu
            180                 185                 190

cag tgg aag agc cac cgg agc tac agc tgc cag gtg acc cac gag ggc      624
Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly
        195                 200                 205

agc acc gtg gag aag acc gtg gcc ccc acc gag tgc agc                  663
Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
    210                 215                 220
```

<210> 91
<211> 221
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 91

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
1               5                   10                  15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asp
            20                  25                  30

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45

Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Thr Gly Asp Glu Ala Asn Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Arg Arg Pro
                85                  90                  95

Thr Ala Tyr Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
            100                 105                 110

Ala Ala Ala Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro
        115                 120                 125

Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
    130                 135                 140

Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp
145                 150                 155                 160

Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln
```

```
                165                 170                 175

Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu
            180                 185                 190

Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly
        195                 200                 205

Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
    210                 215                 220
```

<210> 92
<211> 642
<212> ADN
<213> Người thông tuệ

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(642)

<400> 92

```
gac atc cag atg acc cag tct cca tcc tcc ctg tct gca tct gta gga       48
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

gac aga gtc acc atc act tgc cgg gcg agt cag ggc att agc agt tat       96
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

tta gcc tgg tat cag cag aag cca ggg aaa gtt cct aca ctc ctg atc      144
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Thr Leu Leu Ile
        35                  40                  45

tat gat gca tcc act ttg cga tca ggg gtc cca tct cgc ttc agt ggc      192
Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Arg Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

agt gga tct gcg aca gat ttc act ctc acc atc agc agc ctg cag cct      240
Ser Gly Ser Ala Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

gaa gat gtt gca act tat tac tgt caa agg tat aac agt gcc ccc ccg      288
Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Arg Tyr Asn Ser Ala Pro Pro
                85                  90                  95

atc acc ttc ggc caa ggg aca cga ctg gag att aaa cgt gcg gcc gca      336
Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala
            100                 105                 110

ccc agc gtg ttc atc ttc ccc ccc tcc gac gag cag ctg aag agc ggc      384
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

acc gcc agc gtg gtg tgc ctg ctg aac aac ttc tac ccc cgg gag gcc      432
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140
```

```
aag gtg cag tgg aag gtg gac aac gcc ctg cag agc ggc aac agc cag      480
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

gag agc gtg acc gag cag gac agc aag gac tcc acc tac agc ctg agc      528
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

agc acc ctc acc ctg agc aag gcc gac tac gag aag cac aag gtg tac      576
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

gcc tgc gag gtg acc cac cag ggc ctg agc agc ccc gtg acc aag agc      624
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205

ttc aac cgg ggc gag tgt                                              642
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 93
<211> 214
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 93

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

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

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

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

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

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

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140
```

```
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 94
<211> 648
<212> ADN
<213> Người thông tuệ

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(648)

<400> 94

```
cag tct gtg ctg act cag cca ccc tca gag tcc gtg tcc cca gga cag       48
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Glu Ser Val Ser Pro Gly Gln
1               5                   10                  15

aca gcc agc gtc acc tgc tct gga cat aaa ttg ggg gat aaa tat gtt       96
Thr Ala Ser Val Thr Cys Ser Gly His Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Val
            20                  25                  30

tcg tgg tat cag cag aag cca ggc cag tcc cct gta tta ctc atc tat      144
Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45

caa gat aac agg cgg ccc tca ggg atc cct gag cga ttc ata ggc tcc      192
Gln Asp Asn Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ile Gly Ser
    50                  55                  60

aac tct ggg aac aca gcc act ctg acc atc agc ggg acc cag gct ctg      240
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Leu
65                  70                  75                  80

gat gag gct gac tat tac tgt cag gcg tgg gac agc agc act gcg gtt      288
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Ala Val
                85                  90                  95

ttc ggc gga ggg acc aag ctg acc gtc cta ggt gcg gcc gca ggc cag      336
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala Gly Gln
            100                 105                 110

ccc aag gcc gct ccc agc gtg acc ctg ttc ccc ccc tcc tcc gag gag      384
```

```
Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
        115                 120                 125

ctg cag gcc aac aag gcc acc ctg gtg tgc ctc atc agc gac ttc tac      432
Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
    130                 135                 140

cct ggc gcc gtg acc gtg gcc tgg aag gcc gac agc agc ccc gtg aag      480
Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys
145                 150                 155                 160

gcc ggc gtg gag acc acc acc ccc agc aag cag agc aac aac aag tac      528
Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
                165                 170                 175

gcc gcc agc agc tac ctg agc ctc acc ccc gag cag tgg aag agc cac      576
Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
            180                 185                 190

cgg agc tac agc tgc cag gtg acc cac gag ggc agc acc gtg gag aag      624
Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
        195                 200                 205

acc gtg gcc ccc acc gag tgc agc                                     648
Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
    210                 215
```

<210> 95
<211> 216
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 95

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

Thr Ala Ser Val Thr Cys Ser Gly His Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Val
            20                  25                  30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45

Gln Asp Asn Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ile Gly Ser
    50                  55                  60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Leu
65                  70                  75                  80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Ala Val
                85                  90                  95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala Gly Gln
            100                 105                 110
```

```
Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
        115                 120                 125

Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
    130                 135                 140

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys
145                 150                 155                 160

Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
                165                 170                 175

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
            180                 185                 190

Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
        195                 200                 205

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
    210                 215
```

<210> 96
<211> 639
<212> ADN
<213> Người thông tuệ

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(639)

<400> 96

```
gaa att gtg ctg act cag tct cca ggc acc ctg tct ttg tct cca ggg       48
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1               5                   10                  15

gaa aga gcc acc ctc tcc tgc agg gcc agt cag cgt gtt agc agc tac       96
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Arg Val Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

tta gcc tgg tac caa cag aaa cct ggc cag gct ccc agg ctc ctc atc      144
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
        35                  40                  45

tat ggt gca tcc acc agg gcc gct ggc atc cca gac agg ttc agt ggc      192
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ala Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

agt ggg tct ggg aca gac ttc act ctc acc atc agc aga ctg gag cct      240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro
65                  70                  75                  80

gaa gat tct gca gtg tat tac tgt cag cag tat ggt agg aca ccg ctc      288
Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Arg Thr Pro Leu
```

```
                85                  90                  95

act ttc ggc gga ggg acc aag gtg gag atc aaa cgt gcg gcc gca ccc      336
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Pro
            100                 105                 110

agc gtg ttc atc ttc ccc ccc tcc gac gag cag ctg aag agc ggc acc      384
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
        115                 120                 125

gcc agc gtg gtg tgc ctg ctg aac aac ttc tac ccc cgg gag gcc aag      432
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
    130                 135                 140

gtg cag tgg aag gtg gac aac gcc ctg cag agc ggc aac agc cag gag      480
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145                 150                 155                 160

agc gtg acc gag cag gac agc aag gac tcc acc tac agc ctg agc agc      528
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
                165                 170                 175

acc ctc acc ctg agc aag gcc gac tac gag aag cac aag gtg tac gcc      576
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
            180                 185                 190

tgc gag gtg acc cac cag ggc ctg agc agc ccc gtg acc aag agc ttc      624
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195                 200                 205

aac cgg ggc gag tgt                                                  639
Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 97
<211> 213
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 97

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

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

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

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

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

```
Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Arg Thr Pro Leu
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Pro
            100                 105                 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
        115                 120                 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
    130                 135                 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145                 150                 155                 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
                165                 170                 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
            180                 185                 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195                 200                 205

Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 98
<211> 654
<212> ADN
<213> Người thông tuệ

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(654)

<400> 98

```
tcc tat gtg ctg act cag cca ccc tcg gtg tca gtg gcc cca gga cag       48
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1               5                   10                  15

acg gcc agg att acc tgt ggg gga aac aac att gga agt aaa agt gtg       96
Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
            20                  25                  30

cac tgg tac cag cag aag cca ggc cag gcc cct gtg ctg gtc gtc tat      144
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
        35                  40                  45

gat gat agc gac cgg ccc tca ggg atc cct gag cga ttc tct ggc tcc      192
Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
```

```
aac tct ggg aac acg gcc acc ctg acc atc agc agg gtc gaa gcc ggg      240
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65                  70                  75                  80

gat gag gcc gac tat tac tgt cag gtg tgg gat agt agt agt gat cat      288
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
                85                  90                  95

gct gtg ttc gga gga ggc acc cag ctg acc gtc ctc ggt gcg gcc gca      336
Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala
            100                 105                 110

ggc cag ccc aag gcc gct ccc agc gtg acc ctg ttc ccc ccc tcc tcc      384
Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
        115                 120                 125

gag gag ctg cag gcc aac aag gcc acc ctg gtg tgc ctc atc agc gac      432
Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
    130                 135                 140

ttc tac cct ggc gcc gtg acc gtg gcc tgg aag gcc gac agc agc ccc      480
Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
145                 150                 155                 160

gtg aag gcc ggc gtg gag acc acc acc ccc agc aag cag agc aac aac      528
Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
                165                 170                 175

aag tac gcc gcc agc agc tac ctg agc ctc acc ccc gag cag tgg aag      576
Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
            180                 185                 190

agc cac cgg agc tac agc tgc cag gtg acc cac gag ggc agc acc gtg      624
Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
        195                 200                 205

gag aag acc gtg gcc ccc acc gag tgc agc                              654
Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
    210                 215
```

<210> 99
<211> 218
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 99

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

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

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

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
```

```
    50                  55                  60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65                  70                  75                  80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
                85                  90                  95

Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala
            100                 105                 110

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
        115                 120                 125

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
    130                 135                 140

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
145                 150                 155                 160

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
                165                 170                 175

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
            180                 185                 190

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
        195                 200                 205

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
    210                 215


<210>  100
<211>  660
<212>  ADN
<213>  Người thông tuệ


<220>
<221>  CDS
<222>  (1)..(660)

<400>  100
tcc tat gtg ctg act cag cca ccc tca gcg tct ggg acc ccc ggg cag       48
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1               5                   10                  15

agg gtc acc atc tct tgt tct gga agc agc tcc aac atc gga agt aat       96
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30
```

```
tat gta tac tgg tac cag cag ctc cca ggc acg gcc ccc aaa ctc ctc      144
Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45

atc tat agg gat ggt cag cgg ccc tca ggg gtc cct gac cga ttc tct      192
Ile Tyr Arg Asp Gly Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60

ggc tcc aag tct ggc acc tca gcc tcc ctg gcc atc agt gga ctc cgg      240
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65                  70                  75                  80

tcc gat gat gag gct gat tat tac tgt gca aca tgg gat gac aac ctg      288
Ser Asp Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Asn Leu
                85                  90                  95

agt ggt cca gta ttc ggc gga ggg acc aag ctg acc gtc cta ggt gcg      336
Ser Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ala
            100                 105                 110

gcc gca ggc cag ccc aag gcc gct ccc agc gtg acc ctg ttc ccc ccc      384
Ala Ala Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

tcc tcc gag gag ctg cag gcc aac aag gcc acc ctg gtg tgc ctc atc      432
Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile
    130                 135                 140

agc gac ttc tac cct ggc gcc gtg acc gtg gcc tgg aag gcc gac agc      480
Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser
145                 150                 155                 160

agc ccc gtg aag gcc ggc gtg gag acc acc acc ccc agc aag cag agc      528
Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser
                165                 170                 175

aac aac aag tac gcc gcc agc agc tac ctg agc ctc acc ccc gag cag      576
Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln
            180                 185                 190

tgg aag agc cac cgg agc tac agc tgc cag gtg acc cac gag ggc agc      624
Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser
        195                 200                 205

acc gtg gag aag acc gtg gcc ccc acc gag tgc agc                      660
Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
    210                 215                 220


<210>  101
<211>  220
<212>  PRT
<213>  Người thông tuệ

<400>  101

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


Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30
```

```
Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45

Ile Tyr Arg Asp Gly Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60

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

Ser Asp Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Asn Leu
                85                  90                  95

Ser Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ala
            100                 105                 110

Ala Ala Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile
    130                 135                 140

Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser
145                 150                 155                 160

Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser
                165                 170                 175

Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln
            180                 185                 190

Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser
        195                 200                 205

Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
    210                 215                 220


<210>  102
<211>  642
<212>  ADN
<213>  Người thông tuệ


<220>
<221>  CDS
<222>  (1)..(642)

<400>  102
gaa att gtg ttg acc cag tct cca ggc acc ctg tct ttg tct cca ggg       48
```

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

gaa aga gcc acc ctc tcc tgc agg gcc agt cag agt gtt agc agc agc      96
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
            20                  25                  30

tac tta gcc tgg tac cag cag aaa cct ggc cag gct ccc agg ctc ctc     144
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
        35                  40                  45

atc tat ggt gca tcc agc agg gcc act ggc atc cca gac agg ttc agt     192
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60

ggc agt ggg tct ggg aca gac ttc act ctc acc atc agc aga ctg gag     240
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65                  70                  75                  80

cct gaa gat ttt gca gtg tat tac tgt cag cag tat ggt agc tca ccc     288
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
                85                  90                  95

aga act ttc ggc gga ggg acc aag gtg gag atc aaa cgt gcg gcc gca     336
Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala
            100                 105                 110

ccc agc gtg ttc atc ttc ccc ccc tcc gac gag cag ctg aag agc ggc     384
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

acc gcc agc gtg gtg tgc ctg ctg aac aac ttc tac ccc cgg gag gcc     432
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

aag gtg cag tgg aag gtg gac aac gcc ctg cag agc ggc aac agc cag     480
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

gag agc gtg acc gag cag gac agc aag gac tcc acc tac agc ctg agc     528
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

agc acc ctc acc ctg agc aag gcc gac tac gag aag cac aag gtg tac     576
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

gcc tgc gag gtg acc cac cag ggc ctg agc agc ccc gtg acc aag agc     624
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205

ttc aac cgg ggc gag tgt                                             642
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 103
<211> 214
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 103

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

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

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

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

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

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

Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 104
<211> 660
<212> ADN
<213> Người thông tuệ

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(660)

<400> 104

```
cag tct gcc ctg act cag cct gcc tcc gtg tct ggg tct cct gga cag       48
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1               5                   10                  15

tcg atc acc atc tcc tgc act gga acc agc agt gac gtt ggt ggt tat       96
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
            20                  25                  30

aac tat gtc tcc tgg tac caa cag cac cca ggc aaa gcc ccc aaa ctc      144
Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
        35                  40                  45

atg att tat gag gtc agt aat cgg ccc tca ggg gtt tct aat cgc ttc      192
Met Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
    50                  55                  60

tct ggc tcc aag tct ggc aac acg gcc tcc ctg acc atc tct ggg ctc      240
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65                  70                  75                  80

cag gct gag gac gag gct gat tat tac tgc agc tca tat aca agc agc      288
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
                85                  90                  95

agc act ctt gtc ttc gga act ggg acc aag gtc acc gtc cta ggt gcg      336
Ser Thr Leu Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ala
            100                 105                 110

gcc gca ggc cag ccc aag gcc gct ccc agc gtg acc ctg ttc ccc ccc      384
Ala Ala Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

tcc tcc gag gag ctg cag gcc aac aag gcc acc ctg gtg tgc ctc atc      432
Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile
    130                 135                 140

agc gac ttc tac cct ggc gcc gtg acc gtg gcc tgg aag gcc gac agc      480
Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser
145                 150                 155                 160

agc ccc gtg aag gcc ggc gtg gag acc acc acc ccc agc aag cag agc      528
Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser
                165                 170                 175

aac aac aag tac gcc gcc agc agc tac ctg agc ctc acc ccc gag cag      576
Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln
            180                 185                 190

tgg aag agc cac cgg agc tac agc tgc cag gtg acc cac gag ggc agc      624
Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser
        195                 200                 205

acc gtg gag aag acc gtg gcc ccc acc gag tgc agc                      660
Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
    210                 215                 220
```

<210> 105
<211> 220
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 105

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Met Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

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

Ser Thr Leu Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ala
100 105 110

Ala Ala Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile
130 135 140

Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser
145 150 155 160

Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser
165 170 175

Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln
180 185 190

Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser
195 200 205

Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215 220

<210> 106
<211> 654
<212> ADN
<213> Người thông tuệ

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(654)

<400> 106

```
cag tct gtc gtg acg cag ccg ccc tcg gtg tca gtg gcc cca gga cag       48
Gln Ser Val Val Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1               5                  10                  15

acg gcc agg att acc tgt ggg gga aac aac att gga agt aaa agt gtg       96
Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
            20                  25                  30

cac tgg tac cag cag aag cca ggc cag gcc cct gtg ctg gtc gtc tat      144
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
        35                  40                  45

gat gat agc gac cgg ccc tca ggg atc cct gag cga ttc tct ggc tcc      192
Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

aac tct ggg aac acg gcc acc ctg acc atc agc agg gtc gaa gcc ggg      240
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65                  70                  75                  80

gat gag gcc gac tat tac tgt cag gtg tgg gat agt agt agt gat cat      288
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
                85                  90                  95

tat gtc ttc gga act ggg acc aag gtc acc gtc cta ggt gcg gcc gca      336
Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala
            100                 105                 110

ggc cag ccc aag gcc gct ccc agc gtg acc ctg ttc ccc ccc tcc tcc      384
Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
        115                 120                 125

gag gag ctg cag gcc aac aag gcc acc ctg gtg tgc ctc atc agc gac      432
Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
    130                 135                 140

ttc tac cct ggc gcc gtg acc gtg gcc tgg aag gcc gac agc agc ccc      480
Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
145                 150                 155                 160

gtg aag gcc ggc gtg gag acc acc acc ccc agc aag cag agc aac aac      528
Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
                165                 170                 175

aag tac gcc gcc agc agc tac ctg agc ctc acc ccc gag cag tgg aag      576
Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
            180                 185                 190

agc cac cgg agc tac agc tgc cag gtg acc cac gag ggc agc acc gtg      624
```

```
Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
        195                 200                 205

gag aag acc gtg gcc ccc acc gag tgc agc                                 654
Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
    210                 215


<210>  107
<211>  218
<212>  PRT
<213>  Người thông tuệ

<400>  107

Gln Ser Val Val Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1               5                   10                  15

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

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

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65                  70                  75                  80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
                85                  90                  95

Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala
            100                 105                 110

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
        115                 120                 125

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
    130                 135                 140

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
145                 150                 155                 160

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
                165                 170                 175

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
            180                 185                 190
```

```
Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
        195                 200                 205

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
    210                 215

<210>  108
<211>  660
<212>  ADN
<213>  Người thông tuệ

<220>
<221>  CDS
<222>  (1)..(660)

<400>  108
act gtg ttg aca cag ccg ccc tca gtg tct ggg gcc cca ggg cag agg       48
Thr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln Arg
1               5                   10                  15

gtc acc atc tcc tgc act ggg agc agc tcc aac atc ggg gca ggt tat       96
Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr
            20                  25                  30

gat gta cac tgg tac cag cag ctt cca gga aca gcc ccc aaa ctc ctc      144
Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45

atc tat ggt aac agc aat cgg ccc tca ggg gtc cct gac cga ttc tct      192
Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60

ggc tcc aag tct ggc acg tca gcc acc ctg ggc atc acc gga ctc cag      240
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

act ggg gac gag gcc gat tat tac tgc gga aca tgg gat agc agc ctg      288
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
                85                  90                  95

agt gct tat gtc ttc gga act ggg acc aag gtc acc gtc cta ggt gcg      336
Ser Ala Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ala
            100                 105                 110

gcc gca ggc cag ccc aag gcc gct ccc agc gtg acc ctg ttc ccc ccc      384
Ala Ala Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

tcc tcc gag gag ctg cag gcc aac aag gcc acc ctg gtg tgc ctc atc      432
Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile
    130                 135                 140

agc gac ttc tac cct ggc gcc gtg acc gtg gcc tgg aag gcc gac agc      480
Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser
145                 150                 155                 160

agc ccc gtg aag gcc ggc gtg gag acc acc acc ccc agc aag cag agc      528
Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser
```

```
                165                 170                 175

aac aac aag tac gcc gcc agc agc tac ctg agc ctc acc ccc gag cag      576
Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln
            180                 185                 190

tgg aag agc cac cgg agc tac agc tgc cag gtg acc cac gag ggc agc      624
Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser
        195                 200                 205

acc gtg gag aag acc gtg gcc ccc acc gag tgc agc                      660
Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
    210                 215                 220


<210>  109
<211>  220
<212>  PRT
<213>  Người thông tuệ

<400>  109

Thr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln Arg
1               5                   10                  15


Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr
            20                  25                  30


Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45


Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60


Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80


Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
                85                  90                  95


Ser Ala Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ala
            100                 105                 110


Ala Ala Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125


Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile
    130                 135                 140


Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser
145                 150                 155                 160
```

```
Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser
                165                 170                 175

Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln
            180                 185                 190

Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser
        195                 200                 205

Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
    210                 215                 220
```

<210> 110
<211> 565
<212> PRT
<213> Virut cúm A

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(565)
<223> HA protein of influenza virus H5N1 isolate A/Vietnam/1203/2004

<400> 110

```
Met Glu Lys Ile Val Leu Leu Phe Ala Ile Val Ser Leu Val Lys Ser
1               5                   10                  15

Asp Gln Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Glu Gln Val
            20                  25                  30

Asp Thr Ile Met Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ala Gln Asp Ile
        35                  40                  45

Leu Glu Lys Lys His Asn Gly Lys Leu Cys Asp Leu Asp Gly Val Lys
    50                  55                  60

Pro Leu Ile Leu Arg Asp Cys Ser Val Ala Gly Trp Leu Leu Gly Asn
65                  70                  75                  80

Pro Met Cys Asp Glu Phe Ile Asn Val Pro Glu Trp Ser Tyr Ile Val
                85                  90                  95

Glu Lys Ala Asn Pro Val Asn Asp Leu Cys Tyr Pro Gly Asp Phe Asn
            100                 105                 110

Asp Tyr Glu Glu Leu Lys His Leu Leu Ser Arg Ile Asn His Phe Glu
        115                 120                 125

Lys Ile Gln Ile Ile Pro Lys Ser Ser Trp Ser Ser His Glu Ala Ser
```

```
    130                 135                 140

Leu Gly Val Ser Ser Ala Cys Pro Tyr Gln Gly Lys Ser Ser Phe Phe
145                 150                 155                 160

Arg Asn Val Val Trp Leu Ile Lys Lys Asn Ser Thr Tyr Pro Thr Ile
                165                 170                 175

Lys Arg Ser Tyr Asn Asn Thr Asn Gln Glu Asp Leu Leu Val Leu Trp
            180                 185                 190

Gly Ile His His Pro Asn Asp Ala Ala Glu Gln Thr Lys Leu Tyr Gln
        195                 200                 205

Asn Pro Thr Thr Tyr Ile Ser Val Gly Thr Ser Thr Leu Asn Gln Arg
    210                 215                 220

Leu Val Pro Arg Ile Ala Thr Arg Ser Lys Val Asn Gly Gln Ser Gly
225                 230                 235                 240

Arg Met Glu Phe Phe Trp Thr Ile Leu Lys Pro Asn Asp Ala Ile Asn
                245                 250                 255

Phe Glu Ser Asn Gly Asn Phe Ile Ala Pro Glu Tyr Ala Tyr Lys Ile
            260                 265                 270

Val Lys Lys Gly Asp Ser Thr Ile Met Lys Ser Glu Leu Glu Tyr Gly
        275                 280                 285

Asn Cys Asn Thr Lys Cys Gln Thr Pro Met Gly Ala Ile Asn Ser Ser
    290                 295                 300

Met Pro Phe His Asn Ile His Pro Leu Thr Ile Gly Glu Cys Pro Lys
305                 310                 315                 320

Tyr Val Lys Ser Asn Arg Leu Val Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn Ser
                325                 330                 335

Pro Gln Arg Glu Arg Arg Arg Lys Lys Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile
            340                 345                 350

Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Gln Gly Met Val Asp Gly Trp Tyr
        355                 360                 365

Gly Tyr His His Ser Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr Ala Ala Asp Lys
    370                 375                 380
```

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

Ile Ile Asp Lys Met Asn Thr Gln Phe Glu Ala Val Gly Arg Glu Phe
                405                 410                 415

Asn Asn Leu Glu Arg Arg Ile Glu Asn Leu Asn Lys Lys Met Glu Asp
            420                 425                 430

Gly Phe Leu Asp Val Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Met
        435                 440                 445

Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn Val Lys Asn Leu
    450                 455                 460

Tyr Asp Lys Val Arg Leu Gln Leu Arg Asp Asn Ala Lys Glu Leu Gly
465                 470                 475                 480

Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asp Asn Glu Cys Met Glu
                485                 490                 495

Ser Val Arg Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Gln Tyr Ser Glu Glu Ala
            500                 505                 510

Arg Leu Lys Arg Glu Glu Ile Ser Gly Val Lys Leu Glu Ser Ile Gly
        515                 520                 525

Ile Tyr Gln Ile Leu Ser Ile Tyr Ser Thr Val Ala Ser Ser Leu Ala
    530                 535                 540

Leu Ala Ile Met Val Ala Gly Leu Ser Leu Trp Met Cys Ser Asn Gly
545                 550                 555                 560

Ser Leu Gln Cys Arg
                565


<210>  111
<211>  565
<212>  PRT
<213>  Virut cúm A


<220>
<221>  MISC_FEATURE
<223>  HA protein of influenza virus H5N1 isolate A/Vietnam/1194/2004
       (H5N1TV)

<400>  111
```

```
Met Glu Lys Ile Val Leu Leu Phe Ala Ile Val Ser Leu Val Lys Ser
1               5                  10                  15

Asp Gln Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Glu Gln Val
            20                  25                  30

Asp Thr Ile Met Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ala Gln Asp Ile
        35                  40                  45

Leu Glu Lys Thr His Asn Gly Lys Leu Cys Asp Leu Asp Gly Val Lys
    50                  55                  60

Pro Leu Ile Leu Arg Asp Cys Ser Val Ala Gly Trp Leu Leu Gly Asn
65                  70                  75                  80

Pro Met Cys Asp Glu Phe Ile Asn Val Pro Glu Trp Ser Tyr Ile Val
                85                  90                  95

Glu Lys Ala Asn Pro Val Asn Asp Leu Cys Tyr Pro Gly Asp Phe Asn
            100                 105                 110

Asp Tyr Glu Glu Leu Lys His Leu Leu Ser Arg Ile Asn His Phe Glu
        115                 120                 125

Lys Ile Gln Ile Ile Pro Lys Ser Ser Trp Ser Ser His Glu Ala Ser
    130                 135                 140

Leu Gly Val Ser Ser Ala Cys Pro Tyr Gln Gly Lys Ser Ser Phe Phe
145                 150                 155                 160

Arg Asn Val Val Trp Leu Ile Lys Lys Asn Ser Thr Tyr Pro Thr Ile
                165                 170                 175

Lys Arg Ser Tyr Asn Asn Thr Asn Gln Glu Asp Leu Leu Val Leu Trp
            180                 185                 190

Gly Ile His His Pro Asn Asp Ala Ala Glu Gln Thr Lys Leu Tyr Gln
        195                 200                 205

Asn Pro Thr Thr Tyr Ile Ser Val Gly Thr Ser Thr Leu Asn Gln Arg
    210                 215                 220

Leu Val Pro Arg Ile Ala Thr Arg Ser Lys Val Asn Gly Gln Ser Gly
225                 230                 235                 240

Arg Met Glu Phe Phe Trp Thr Ile Leu Lys Pro Asn Asp Ala Ile Asn
                245                 250                 255
```

```
Phe Glu Ser Asn Gly Asn Phe Ile Ala Pro Glu Tyr Ala Tyr Lys Ile
            260                 265                 270

Val Lys Lys Gly Asp Ser Thr Ile Met Lys Ser Glu Leu Glu Tyr Gly
        275                 280                 285

Asn Cys Asn Thr Lys Cys Gln Thr Pro Met Gly Ala Ile Asn Ser Ser
    290                 295                 300

Met Pro Phe His Asn Ile His Pro Leu Thr Ile Gly Glu Cys Pro Lys
305                 310                 315                 320

Tyr Val Lys Ser Asn Arg Leu Val Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn Ser
                325                 330                 335

Pro Gln Arg Glu Arg Arg Arg Lys Lys Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile
            340                 345                 350

Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Gln Gly Met Val Asp Gly Trp Tyr
        355                 360                 365

Gly Tyr His His Ser Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr Ala Ala Asp Lys
    370                 375                 380

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

Ile Ile Asp Lys Met Asn Thr Gln Phe Glu Ala Val Gly Arg Glu Phe
                405                 410                 415

Asn Asn Leu Glu Arg Arg Ile Glu Asn Leu Asn Lys Lys Met Glu Asp
            420                 425                 430

Gly Phe Leu Asp Val Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Met
        435                 440                 445

Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn Val Lys Asn Leu
    450                 455                 460

Tyr Asp Lys Val Arg Leu Gln Leu Arg Asp Asn Ala Lys Glu Leu Gly
465                 470                 475                 480

Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asp Asn Glu Cys Met Glu
                485                 490                 495
```

```
Ser Val Arg Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Gln Tyr Ser Glu Glu Ala
            500                 505                 510

Arg Leu Lys Arg Glu Glu Ile Ser Gly Val Lys Leu Glu Ser Ile Gly
        515                 520                 525

Ile Tyr Gln Ile Leu Ser Ile Tyr Ser Thr Val Ala Ser Ser Leu Ala
    530                 535                 540

Leu Ala Ile Met Val Ala Gly Leu Ser Leu Trp Met Cys Ser Asn Gly
545                 550                 555                 560

Ser Leu Gln Cys Arg
                565
```

<210> 112
<211> 565
<212> PRT
<213> Virut cúm A

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> Consensus amino acid sequence representing HAs from strains isolated in Indonesia and China (H5N1IC)

<400> 112

```
Met Glu Lys Ile Val Leu Leu Leu Ala Ile Val Ser Leu Val Lys Ser
1               5                   10                  15

Asp Gln Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Glu Gln Val
            20                  25                  30

Asp Thr Ile Met Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ala Gln Asp Ile
        35                  40                  45

Leu Glu Lys Thr His Asn Gly Lys Leu Cys Asp Leu Asp Gly Val Lys
    50                  55                  60

Pro Leu Ile Leu Arg Asp Cys Ser Val Ala Gly Trp Leu Leu Gly Asn
65                  70                  75                  80

Pro Met Cys Asp Glu Phe Ile Asn Val Pro Glu Trp Ser Tyr Ile Val
                85                  90                  95

Glu Lys Ala Asn Pro Ala Asn Asp Leu Cys Tyr Pro Gly Asn Phe Asn
            100                 105                 110

Asp Tyr Glu Glu Leu Lys His Leu Leu Ser Arg Ile Asn His Phe Glu
```

```
        115                 120                 125

Lys Ile Gln Ile Ile Pro Lys Ser Ser Trp Ser Asp His Glu Ala Ser
    130                 135                 140

Ser Gly Val Ser Ser Ala Cys Pro Tyr Gln Gly Lys Ser Ser Phe Phe
145                 150                 155                 160

Arg Asn Val Val Trp Leu Ile Lys Lys Asn Ser Ser Tyr Pro Thr Ile
                165                 170                 175

Lys Arg Ser Tyr Asn Asn Thr Asn Gln Glu Asp Leu Leu Val Leu Trp
            180                 185                 190

Gly Ile His His Pro Asn Asp Ala Ala Glu Gln Thr Arg Leu Tyr Gln
        195                 200                 205

Asn Pro Thr Thr Tyr Ile Ser Val Gly Thr Ser Thr Leu Asn Gln Arg
    210                 215                 220

Leu Val Pro Lys Ile Ala Thr Arg Ser Lys Val Asn Gly Gln Ser Gly
225                 230                 235                 240

Arg Met Glu Phe Phe Trp Thr Ile Leu Lys Pro Asn Asp Ala Ile Asn
                245                 250                 255

Phe Glu Ser Asn Gly Asn Phe Ile Ala Pro Glu Tyr Ala Tyr Lys Ile
            260                 265                 270

Val Lys Lys Gly Asp Ser Ala Ile Met Lys Ser Glu Leu Glu Tyr Gly
        275                 280                 285

Asn Cys Asn Thr Lys Cys Gln Thr Pro Met Gly Ala Ile Asn Ser Ser
    290                 295                 300

Met Pro Phe His Asn Ile His Pro Leu Thr Ile Gly Glu Cys Pro Lys
305                 310                 315                 320

Tyr Val Lys Ser Asn Arg Leu Val Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn Ser
                325                 330                 335

Pro Gln Arg Glu Arg Arg Arg Lys Lys Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile
            340                 345                 350

Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Gln Gly Met Val Asp Gly Trp Tyr
        355                 360                 365
```

```
Gly Tyr His His Ser Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr Ala Ala Asp Lys
    370                 375                 380

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

Ile Ile Asp Lys Met Asn Thr Gln Phe Glu Ala Val Gly Arg Glu Phe
                405                 410                 415

Asn Asn Leu Glu Arg Arg Ile Glu Asn Leu Asn Lys Lys Met Glu Asp
            420                 425                 430

Gly Phe Leu Asp Val Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Met
        435                 440                 445

Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn Val Lys Asn Leu
    450                 455                 460

Tyr Asp Lys Val Arg Leu Gln Leu Arg Asp Asn Ala Lys Glu Leu Gly
465                 470                 475                 480

Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asp Asn Glu Cys Met Glu
                485                 490                 495

Ser Val Arg Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Gln Tyr Ser Glu Glu Ala
            500                 505                 510

Arg Leu Lys Arg Glu Glu Ile Ser Gly Val Lys Leu Glu Ser Ile Gly
        515                 520                 525

Ile Tyr Gln Ile Leu Ser Ile Tyr Ser Thr Val Ala Ser Ser Leu Ala
    530                 535                 540

Leu Ala Ile Met Val Ala Gly Leu Ser Leu Trp Met Cys Ser Asn Gly
545                 550                 555                 560

Ser Leu Gln Cys Arg
                565
```

<210> 113
<211> 567
<212> PRT
<213> Virut cúm A

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> Soluble part of HA from H5N1TV

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (533)..(546)
<223> Spacer

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (547)..(556)
<223> Myc-tag

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (557)..(561)
<223> Spacer

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (562)..(567)
<223> His-tag

<400> 113

```
Met Glu Lys Ile Val Leu Leu Phe Ala Ile Val Ser Leu Val Lys Ser
1               5                  10                  15

Asp Gln Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Glu Gln Val
            20                  25                  30

Asp Thr Ile Met Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ala Gln Asp Ile
        35                  40                  45

Leu Glu Lys Thr His Asn Gly Lys Leu Cys Asp Leu Asp Gly Val Lys
    50                  55                  60

Pro Leu Ile Leu Arg Asp Cys Ser Val Ala Gly Trp Leu Leu Gly Asn
65                  70                  75                  80

Pro Met Cys Asp Glu Phe Ile Asn Val Pro Glu Trp Ser Tyr Ile Val
                85                  90                  95

Glu Lys Ala Asn Pro Val Asn Asp Leu Cys Tyr Pro Gly Asp Phe Asn
            100                 105                 110

Asp Tyr Glu Glu Leu Lys His Leu Leu Ser Arg Ile Asn His Phe Glu
        115                 120                 125

Lys Ile Gln Ile Ile Pro Lys Ser Ser Trp Ser Ser His Glu Ala Ser
    130                 135                 140

Leu Gly Val Ser Ser Ala Cys Pro Tyr Gln Gly Lys Ser Ser Phe Phe
145                 150                 155                 160
```

```
Arg Asn Val Val Trp Leu Ile Lys Lys Asn Ser Thr Tyr Pro Thr Ile
                165                 170                 175

Lys Arg Ser Tyr Asn Asn Thr Asn Gln Glu Asp Leu Leu Val Leu Trp
            180                 185                 190

Gly Ile His His Pro Asn Asp Ala Ala Glu Gln Thr Lys Leu Tyr Gln
        195                 200                 205

Asn Pro Thr Thr Tyr Ile Ser Val Gly Thr Ser Thr Leu Asn Gln Arg
    210                 215                 220

Leu Val Pro Arg Ile Ala Thr Arg Ser Lys Val Asn Gly Gln Ser Gly
225                 230                 235                 240

Arg Met Glu Phe Phe Trp Thr Ile Leu Lys Pro Asn Asp Ala Ile Asn
                245                 250                 255

Phe Glu Ser Asn Gly Asn Phe Ile Ala Pro Glu Tyr Ala Tyr Lys Ile
            260                 265                 270

Val Lys Lys Gly Asp Ser Thr Ile Met Lys Ser Glu Leu Glu Tyr Gly
        275                 280                 285

Asn Cys Asn Thr Lys Cys Gln Thr Pro Met Gly Ala Ile Asn Ser Ser
    290                 295                 300

Met Pro Phe His Asn Ile His Pro Leu Thr Ile Gly Glu Cys Pro Lys
305                 310                 315                 320

Tyr Val Lys Ser Asn Arg Leu Val Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn Ser
                325                 330                 335

Pro Gln Arg Glu Arg Arg Arg Lys Lys Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile
            340                 345                 350

Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Gln Gly Met Val Asp Gly Trp Tyr
        355                 360                 365

Gly Tyr His His Ser Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr Ala Ala Asp Lys
    370                 375                 380

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

Ile Ile Asp Lys Met Asn Thr Gln Phe Glu Ala Val Gly Arg Glu Phe
```

```
                405                 410                 415

Asn Asn Leu Glu Arg Arg Ile Glu Asn Leu Asn Lys Lys Met Glu Asp
            420                 425                 430

Gly Phe Leu Asp Val Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Met
        435                 440                 445

Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn Val Lys Asn Leu
    450                 455                 460

Tyr Asp Lys Val Arg Leu Gln Leu Arg Asp Asn Ala Lys Glu Leu Gly
465                 470                 475                 480

Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asp Asn Glu Cys Met Glu
                485                 490                 495

Ser Val Arg Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Gln Tyr Ser Glu Glu Ala
            500                 505                 510

Arg Leu Lys Arg Glu Glu Ile Ser Gly Val Lys Leu Glu Ser Ile Gly
        515                 520                 525

Ile Tyr Gln Ile Gln His Ser Gly Gly Arg Ser Ser Leu Glu Gly Pro
    530                 535                 540

Arg Phe Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Asn Met His Thr
545                 550                 555                 560

Gly His His His His His His
                565
```

<210> 114
<211> 567
<212> PRT
<213> Virut cúm A

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> Soluble part of HA from H5N1IC

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (533)..(546)
<223> Spacer

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (547)..(556)
<223> Myc-tag

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (557)..(561)
<223> Spacer

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (562)..(567)
<223> His-tag

<400> 114

Met Glu Lys Ile Val Leu Leu Leu Ala Ile Val Ser Leu Val Lys Ser
1 5 10 15

Asp Gln Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Glu Gln Val
20 25 30

Asp Thr Ile Met Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ala Gln Asp Ile
35 40 45

Leu Glu Lys Thr His Asn Gly Lys Leu Cys Asp Leu Asp Gly Val Lys
50 55 60

Pro Leu Ile Leu Arg Asp Cys Ser Val Ala Gly Trp Leu Leu Gly Asn
65 70 75 80

Pro Met Cys Asp Glu Phe Ile Asn Val Pro Glu Trp Ser Tyr Ile Val
85 90 95

Glu Lys Ala Asn Pro Ala Asn Asp Leu Cys Tyr Pro Gly Asn Phe Asn
100 105 110

Asp Tyr Glu Glu Leu Lys His Leu Leu Ser Arg Ile Asn His Phe Glu
115 120 125

Lys Ile Gln Ile Ile Pro Lys Ser Ser Trp Ser Asp His Glu Ala Ser
130 135 140

Ser Gly Val Ser Ser Ala Cys Pro Tyr Gln Gly Lys Ser Ser Phe Phe
145 150 155 160

Arg Asn Val Val Trp Leu Ile Lys Lys Asn Ser Ser Tyr Pro Thr Ile
165 170 175

Lys Arg Ser Tyr Asn Asn Thr Asn Gln Glu Asp Leu Leu Val Leu Trp
180 185 190

Gly Ile His His Pro Asn Asp Ala Ala Glu Gln Thr Arg Leu Tyr Gln

```
        195                 200                 205

Asn Pro Thr Thr Tyr Ile Ser Val Gly Thr Ser Thr Leu Asn Gln Arg
    210                 215                 220

Leu Val Pro Lys Ile Ala Thr Arg Ser Lys Val Asn Gly Gln Ser Gly
225                 230                 235                 240

Arg Met Glu Phe Phe Trp Thr Ile Leu Lys Pro Asn Asp Ala Ile Asn
                245                 250                 255

Phe Glu Ser Asn Gly Asn Phe Ile Ala Pro Glu Tyr Ala Tyr Lys Ile
            260                 265                 270

Val Lys Lys Gly Asp Ser Ala Ile Met Lys Ser Glu Leu Glu Tyr Gly
        275                 280                 285

Asn Cys Asn Thr Lys Cys Gln Thr Pro Met Gly Ala Ile Asn Ser Ser
    290                 295                 300

Met Pro Phe His Asn Ile His Pro Leu Thr Ile Gly Glu Cys Pro Lys
305                 310                 315                 320

Tyr Val Lys Ser Asn Arg Leu Val Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn Ser
                325                 330                 335

Pro Gln Arg Glu Arg Arg Arg Lys Lys Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile
            340                 345                 350

Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Gln Gly Met Val Asp Gly Trp Tyr
        355                 360                 365

Gly Tyr His His Ser Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr Ala Ala Asp Lys
    370                 375                 380

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

Ile Ile Asp Lys Met Asn Thr Gln Phe Glu Ala Val Gly Arg Glu Phe
                405                 410                 415

Asn Asn Leu Glu Arg Arg Ile Glu Asn Leu Asn Lys Lys Met Glu Asp
            420                 425                 430

Gly Phe Leu Asp Val Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Met
        435                 440                 445
```

```
Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn Val Lys Asn Leu
    450                 455                 460

Tyr Asp Lys Val Arg Leu Gln Leu Arg Asp Asn Ala Lys Glu Leu Gly
465                 470                 475                 480

Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asp Asn Glu Cys Met Glu
                485                 490                 495

Ser Val Arg Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Gln Tyr Ser Glu Glu Ala
            500                 505                 510

Arg Leu Lys Arg Glu Glu Ile Ser Gly Val Lys Leu Glu Ser Ile Gly
        515                 520                 525

Ile Tyr Gln Ile Gln His Ser Gly Gly Arg Ser Ser Leu Glu Gly Pro
    530                 535                 540

Arg Phe Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Asn Met His Thr
545                 550                 555                 560

Gly His His His His His His
                565
```

<210> 115
<211> 744
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> SC06-255

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(744)

<400> 115

```
gag gtg cag ctg gtg gag tct ggg gct gag gtg aag aag cct ggg tcc       48
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1               5                   10                  15

tcg gtg aaa gtc tct tgc aag gct tct gga ggc ccc ttc cgc agc tat       96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Pro Phe Arg Ser Tyr
            20                  25                  30

gct atc agc tgg gtg cga cag gcc cct gga caa ggg cct gag tgg atg      144
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Pro Glu Trp Met
        35                  40                  45

gga ggg atc atc cct att ttt ggt aca aca aaa tac gca ccg aag ttc      192
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Thr Lys Tyr Ala Pro Lys Phe
    50                  55                  60
```

```
cag ggc aga gtc acg att acc gcg gac gat ttc gcg ggc aca gtt tac      240
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Asp Phe Ala Gly Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

atg gag ctg agc agc ctg cga tct gag gac acg gcc atg tac tac tgt      288
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aaa cat atg ggg tac cag gtg cgc gaa act atg gac gtc tgg ggc      336
Ala Lys His Met Gly Tyr Gln Val Arg Glu Thr Met Asp Val Trp Gly
            100                 105                 110

aaa ggg acc acg gtc acc gtc tcg agc ggt acg ggc ggt tca ggc gga      384
Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125

acc ggc agc ggc act ggc ggg tcg acg tcc tat gtg ctg act cag cca      432
Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro
    130                 135                 140

ccc tca gcg tct ggg acc ccc ggg cag agg gtc acc atc tct tgt tct      480
Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser
145                 150                 155                 160

gga agc acg ttc aac atc gga agt aat gct gta gac tgg tac cgg cag      528
Gly Ser Thr Phe Asn Ile Gly Ser Asn Ala Val Asp Trp Tyr Arg Gln
                165                 170                 175

ctc cca gga acg gcc ccc aaa ctc ctc atc tat agt aat aat cag cgg      576
Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg
            180                 185                 190

ccc tca ggg gtc cct gac cga ttc tct ggc tcc agg tct ggc acc tca      624
Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Ser
        195                 200                 205

gcc tcc ctg gcc atc agt ggg ctc cag tct gag gat gag gct gat tat      672
Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr
    210                 215                 220

tac tgt gca gca tgg gat gac atc ctg aat gtt ccg gta ttc ggc gga      720
Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ile Leu Asn Val Pro Val Phe Gly Gly
225                 230                 235                 240

ggg acc aag ctg acc gtc cta ggt                                     744
Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
                245
```

<210> 116
<211> 248
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 116

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

```
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Pro Phe Arg Ser Tyr
            20                  25                  30

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

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

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

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

Ala Lys His Met Gly Tyr Gln Val Arg Glu Thr Met Asp Val Trp Gly
            100                 105                 110

Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125

Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro
    130                 135                 140

Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser
145                 150                 155                 160

Gly Ser Thr Phe Asn Ile Gly Ser Asn Ala Val Asp Trp Tyr Arg Gln
                165                 170                 175

Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg
            180                 185                 190

Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Ser
        195                 200                 205

Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr
    210                 215                 220

Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ile Leu Asn Val Pro Val Phe Gly Gly
225                 230                 235                 240

Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
                245
```

<210> 117
<211> 744
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> SC06-257

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(744)

<400> 117

```
cag gtc cag ctg gtg cag tct ggg gct gag gtg aag aag cct ggg tcc       48
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1               5                   10                  15

tcg gtg aaa gtc tct tgc aag gct tct gga ggc ccc ttc cgc agc tat       96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Pro Phe Arg Ser Tyr
            20                  25                  30

gct atc agc tgg gtg cga cag gcc cct gga caa ggg cct gag tgg atg      144
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Pro Glu Trp Met
        35                  40                  45

gga ggg atc atc cct att ttt ggt aca aca aaa tac gca ccg aag ttc      192
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Thr Lys Tyr Ala Pro Lys Phe
    50                  55                  60

cag ggc aga gtc acg att acc gcg gac gat ttc gcg ggc aca gtt tac      240
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Asp Phe Ala Gly Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

atg gag ctg agc agc ctg cga tct gag gac acg gcc atg tac tac tgt      288
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aaa cat atg ggg tac cag gtg cgc gaa act atg gac gtc tgg ggc      336
Ala Lys His Met Gly Tyr Gln Val Arg Glu Thr Met Asp Val Trp Gly
            100                 105                 110

aaa ggg acc acg gtc acc gtc tcg agc ggt acg ggc ggt tca ggc gga      384
Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125

acc ggc agc ggc act ggc ggg tcg acg cag tct gcc ctg act cag cct      432
Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro
    130                 135                 140

gcc gcc gtg tct ggg tct cct gga cag tcg atc acc atc tcc tgc act      480
Ala Ala Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr
145                 150                 155                 160

gga acc agc agt gac gtt ggt ggt tat aac tat gtc tcc tgg tac caa      528
Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln
                165                 170                 175

cag cac cca ggc aaa gcc ccc aaa ctc atg att tat gag gtc agt aat      576
Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Glu Val Ser Asn
            180                 185                 190
```

```
cgg ccc tca ggg gtt tct aat cgc ttc tct ggc tcc aag tct ggc aac      624
Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn
        195                 200                 205

acg gcc tcc ctg acc atc tct ggg ctc cag gct gag gac gag gct gat      672
Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp
    210                 215                 220

tat tac tgc agc tca tat aca agc agc agc act tat gtc ttc gga act      720
Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Tyr Val Phe Gly Thr
225                 230                 235                 240

ggg acc aag gtc acc gtc cta ggt                                      744
Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
                245
```

<210> 118
<211> 248
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 118

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Pro Phe Arg Ser Tyr
            20                  25                  30

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

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

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

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

Ala Lys His Met Gly Tyr Gln Val Arg Glu Thr Met Asp Val Trp Gly
            100                 105                 110

Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125

Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro
    130                 135                 140
```

```
Ala Ala Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr
145                 150                 155                 160

Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln
                165                 170                 175

Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Glu Val Ser Asn
            180                 185                 190

Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn
        195                 200                 205

Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp
    210                 215                 220

Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Tyr Val Phe Gly Thr
225                 230                 235                 240

Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
                245
```

<210> 119
<211> 744
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> SC06-260

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(744)

<400> 119

```
gag gtg cag ctg gtg gag tct ggg gct gag gtg aag aag cct ggg tcc       48
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1               5                   10                  15

tcg gtg aaa gtc tct tgc aag gct tct gga ggc ccc ttc cgc agc tat       96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Pro Phe Arg Ser Tyr
            20                  25                  30

gct atc agc tgg gtg cga cag gcc cct gga caa ggg cct gag tgg atg      144
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Pro Glu Trp Met
        35                  40                  45

gga ggg atc atc cct att ttt ggt aca aca aaa tac gca ccg aag ttc      192
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Thr Lys Tyr Ala Pro Lys Phe
    50                  55                  60

cag ggc aga gtc acg att acc gcg gac gat ttc gcg ggc aca gtt tac      240
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Asp Phe Ala Gly Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80
```

```
atg gag ctg agc agc ctg cga tct gag gac acg gcc atg tac tac tgt      288
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aaa cat atg ggg tac cag gtg cgc gaa act atg gac gtc tgg ggc      336
Ala Lys His Met Gly Tyr Gln Val Arg Glu Thr Met Asp Val Trp Gly
            100                 105                 110

aaa ggg acc acg gtc acc gtc tcg agc ggt acg ggc ggt tca ggc gga      384
Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125

acc ggc agc ggc act ggc ggg tcg acg tcc tat gtg ctg act cag cca      432
Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro
    130                 135                 140

ccc tca gtc tct ggg acc ccc ggg cag agg gtc acc atc tct tgc tct      480
Pro Ser Val Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser
145                 150                 155                 160

gga agc cgc tcc aac gtc gga gat aat tct gta tat tgg tat caa cac      528
Gly Ser Arg Ser Asn Val Gly Asp Asn Ser Val Tyr Trp Tyr Gln His
                165                 170                 175

gtc cca gaa atg gcc ccc aaa ctc ctc gtc tat aag aat act caa cgg      576
Val Pro Glu Met Ala Pro Lys Leu Leu Val Tyr Lys Asn Thr Gln Arg
            180                 185                 190

ccc tca gga gtc cct gcc cgg ttt tcc ggc tcc aag tct ggc act tca      624
Pro Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser
        195                 200                 205

gcc tcc ctg gcc atc att ggc ctc cag tcc ggc gat gag gct gat tat      672
Ala Ser Leu Ala Ile Ile Gly Leu Gln Ser Gly Asp Glu Ala Asp Tyr
    210                 215                 220

tat tgt gtg gca tgg gat gac agc gta gat ggc tat gtc ttc gga tct      720
Tyr Cys Val Ala Trp Asp Asp Ser Val Asp Gly Tyr Val Phe Gly Ser
225                 230                 235                 240

ggg acc aag gtc acc gtc cta ggt                                      744
Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
                245
```

<210> 120
<211> 248
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 120

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Pro Phe Arg Ser Tyr
            20                  25                  30
```

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

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

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

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

Ala Lys His Met Gly Tyr Gln Val Arg Glu Thr Met Asp Val Trp Gly
            100                 105                 110

Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125

Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro
    130                 135                 140

Pro Ser Val Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser
145                 150                 155                 160

Gly Ser Arg Ser Asn Val Gly Asp Asn Ser Val Tyr Trp Tyr Gln His
                165                 170                 175

Val Pro Glu Met Ala Pro Lys Leu Leu Val Tyr Lys Asn Thr Gln Arg
            180                 185                 190

Pro Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser
        195                 200                 205

Ala Ser Leu Ala Ile Ile Gly Leu Gln Ser Gly Asp Glu Ala Asp Tyr
    210                 215                 220

Tyr Cys Val Ala Trp Asp Asp Ser Val Asp Gly Tyr Val Phe Gly Ser
225                 230                 235                 240

Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
                245
```

<210> 121
<211> 747
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> SC06-261

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(747)

<400> 121

```
gag gtg cag ctg gtg gag tct ggg gct gag gtg aag aag cct ggg tcc       48
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1               5                   10                  15

tcg gtg aaa gtc tct tgc aag gct tct gga ggc ccc ttc cgc agc tat       96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Pro Phe Arg Ser Tyr
            20                  25                  30

gct atc agc tgg gtg cga cag gcc cct gga caa ggg cct gag tgg atg      144
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Pro Glu Trp Met
        35                  40                  45

gga ggg atc atc cct att ttt ggt aca aca aaa tac gca ccg aag ttc      192
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Thr Lys Tyr Ala Pro Lys Phe
    50                  55                  60

cag ggc aga gtc acg att acc gcg gac gat ttc gcg ggc aca gtt tac      240
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Asp Phe Ala Gly Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

atg gag ctg agc agc ctg cga tct gag gac acg gcc atg tac tac tgt      288
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aaa cat atg ggg tac cag gtg cgc gaa act atg gac gtc tgg ggc      336
Ala Lys His Met Gly Tyr Gln Val Arg Glu Thr Met Asp Val Trp Gly
            100                 105                 110

aaa ggg acc acg gtc acc gtc tcg agc ggt acg ggc ggt tca ggc gga      384
Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125

acc ggc agc ggc act ggc ggg tcg acg cag tct gtg ttg acg cag ccg      432
Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro
    130                 135                 140

ccc tca gtg tct gcg gcc cca gga cag aag gtc acc atc tcc tgc tct      480
Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser
145                 150                 155                 160

gga agc agc tcc aac att ggg aat gat tat gta tcc tgg tac cag cag      528
Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asp Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln
                165                 170                 175

ctc cca gga aca gcc ccc aaa ctc ctc att tat gac aat aat aag cga      576
Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg
            180                 185                 190

ccc tca ggg att cct gac cga ttc tct ggc tcc aag tct ggc acg tca      624
Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser
        195                 200                 205
```

```
gcc acc ctg ggc atc acc gga ctc cag act ggg gac gag gcc aac tat      672
Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln Thr Gly Asp Glu Ala Asn Tyr
    210                 215                 220

tac tgc gca aca tgg gat cgc cgc ccg act gct tat gtt gtc ttc ggc      720
Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Arg Arg Pro Thr Ala Tyr Val Val Phe Gly
225                 230                 235                 240

gga ggg acc aag ctg acc gtc cta ggt                                  747
Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
                245
```

<210> 122
<211> 249
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 122

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Pro Phe Arg Ser Tyr
            20                  25                  30

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

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

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

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

Ala Lys His Met Gly Tyr Gln Val Arg Glu Thr Met Asp Val Trp Gly
            100                 105                 110

Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125

Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro
    130                 135                 140

Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser
145                 150                 155                 160
```

```
Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asp Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln
                165                 170                 175

Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg
            180                 185                 190

Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser
        195                 200                 205

Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln Thr Gly Asp Glu Ala Asn Tyr
    210                 215                 220

Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Arg Arg Pro Thr Ala Tyr Val Val Phe Gly
225                 230                 235                 240

Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
                245
```

<210> 123
<211> 735
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> SC06-262

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(735)

<400> 123

```
cag gta cag ctg cag cag tca ggg gct gag gtg aag aag cct ggg tcc       48
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1               5                   10                  15

tcg gtg aag gtc tcc tgc aag gtt tcc gga gtc att ttc agc ggc agt       96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Val Ile Phe Ser Gly Ser
            20                  25                  30

gcg atc agc tgg gtg cga cag gcc cct gga caa ggc ctt gag tgg atg      144
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

gga ggg atc agc cct ctc ttt ggc aca aca aat tac gca caa aag ttc      192
Gly Gly Ile Ser Pro Leu Phe Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

cag ggc aga gtc acg att acc gcg gac caa tcc acg aac aca acc tac      240
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Gln Ser Thr Asn Thr Thr Tyr
65                  70                  75                  80

atg gag gtg aac agc ctg aga tat gag gac acg gcc gtg tat ttc tgt      288
Met Glu Val Asn Ser Leu Arg Tyr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
                85                  90                  95
```

```
gcg cga ggt cca aaa tat tac agt gag tac atg gac gtc tgg ggc aaa      336
Ala Arg Gly Pro Lys Tyr Tyr Ser Glu Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys
            100                 105                 110

ggg acc acg gtc acc gtc tcg agc ggt acg ggc ggt tca ggc gga acc      384
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly Thr
        115                 120                 125

ggc agc ggc act ggc ggg tcg acg gac atc cag atg acc cag tct cca      432
Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
    130                 135                 140

tcc tcc ctg tct gca tct gta gga gac aga gtc acc atc act tgc cgg      480
Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
145                 150                 155                 160

gcg agt cag ggc att agc agt tat tta gcc tgg tat cag cag aag cca      528
Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
                165                 170                 175

ggg aaa gtt cct aca ctc ctg atc tat gat gca tcc act ttg cga tca      576
Gly Lys Val Pro Thr Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Arg Ser
            180                 185                 190

ggg gtc cca tct cgc ttc agt ggc agt gga tct gcg aca gat ttc act      624
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Ala Thr Asp Phe Thr
        195                 200                 205

ctc acc atc agc agc ctg cag cct gaa gat gtt gca act tat tac tgt      672
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys
    210                 215                 220

caa agg tat aac agt gcc ccc ccg atc acc ttc ggc caa ggg aca cga      720
Gln Arg Tyr Asn Ser Ala Pro Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg
225                 230                 235                 240

ctg gag att aaa cgt                                                  735
Leu Glu Ile Lys Arg
                245
```

<210> 124
<211> 245
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 124

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Val Ile Phe Ser Gly Ser
            20                  25                  30

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

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

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

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

Ala Arg Gly Pro Lys Tyr Tyr Ser Glu Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys
            100                 105                 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly Thr
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
    130                 135                 140

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
145                 150                 155                 160

Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
                165                 170                 175

Gly Lys Val Pro Thr Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Arg Ser
            180                 185                 190

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Ala Thr Asp Phe Thr
        195                 200                 205

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys
    210                 215                 220

Gln Arg Tyr Asn Ser Ala Pro Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg
225                 230                 235                 240

Leu Glu Ile Lys Arg
                245
```

<210> 125
<211> 729
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> SC06-268

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(729)

<400> 125

```
cag gtc cag ctg gta cag tct ggg gct gag gtg aag aag cct ggg tcc       48
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1               5                   10                  15

tcg gtg aag gtc tcc tgc aag gct tct gga ggc acc ttc agt agt tat       96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

gct atc agc tgg gtg cga cag gcc cct gga caa ggg ctt gag tgg atg      144
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

gga gga atc atg ggt atg ttt ggc aca act aac tac gca cag aag ttc      192
Gly Gly Ile Met Gly Met Phe Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

cag ggc aga gtc acg att acc gcg gac gaa ttc acg agc gca gcc tac      240
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Phe Thr Ser Ala Ala Tyr
65                  70                  75                  80

atg gag ctg agg agc ctg aga tct gag gac acg gcc gtc tac tac tgt      288
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg agg tct agt ggt tat tac ccc gaa tac ttc cag gac tgg ggc cag      336
Ala Arg Ser Ser Gly Tyr Tyr Pro Glu Tyr Phe Gln Asp Trp Gly Gln
            100                 105                 110

ggc acc ctg gtc acc gtc tcg agc ggt acg ggc ggt tca ggc gga acc      384
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly Thr
        115                 120                 125

ggc agc ggc act ggc ggg tcg acg cag tct gtg ctg act cag cca ccc      432
Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro
    130                 135                 140

tca gag tcc gtg tcc cca gga cag aca gcc agc gtc acc tgc tct gga      480
Ser Glu Ser Val Ser Pro Gly Gln Thr Ala Ser Val Thr Cys Ser Gly
145                 150                 155                 160

cat aaa ttg ggg gat aaa tat gtt tcg tgg tat cag cag aag cca ggc      528
His Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
                165                 170                 175

cag tcc cct gta tta ctc atc tat caa gat aac agg cgg ccc tca ggg      576
Gln Ser Pro Val Leu Leu Ile Tyr Gln Asp Asn Arg Arg Pro Ser Gly
            180                 185                 190

atc cct gag cga ttc ata ggc tcc aac tct ggg aac aca gcc act ctg      624
Ile Pro Glu Arg Phe Ile Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu
        195                 200                 205

acc atc agc ggg acc cag gct ctg gat gag gct gac tat tac tgt cag      672
Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Leu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln
    210                 215                 220
```

```
gcg tgg gac agc agc act gcg gtt ttc ggc gga ggg acc aag ctg acc      720
Ala Trp Asp Ser Ser Thr Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
225                 230                 235                 240

gtc cta ggt                                                      729
Val Leu Gly
```

<210> 126
<211> 243
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 126

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

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

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

Gly Gly Ile Met Gly Met Phe Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly Thr
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro
    130                 135                 140

Ser Glu Ser Val Ser Pro Gly Gln Thr Ala Ser Val Thr Cys Ser Gly
145                 150                 155                 160

His Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
                165                 170                 175
```

```
Gln Ser Pro Val Leu Leu Ile Tyr Gln Asp Asn Arg Arg Pro Ser Gly
          180                 185                 190

Ile Pro Glu Arg Phe Ile Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu
        195                 200                 205

Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Leu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln
    210                 215                 220

Ala Trp Asp Ser Ser Thr Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
225                 230                 235                 240

Val Leu Gly
```

<210> 127
<211> 738
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> SC06-307

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(738)

<400> 127

```
cag gtc cag ctg gtg cag tct ggg gga ggc ctg gtc aag cct ggg ggg       48
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc ttc agt agc tat       96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

agc atg aac tgg gtc cgc cag gct cca ggg aag ggg ctg gag tgg gtc      144
Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

tca tcc att agt agt agt agt agt tac ata tac tac gta gac tca gtg      192
Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Val Asp Ser Val
    50                  55                  60

aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aac gcc aag aac tca ctg tat      240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65                  70                  75                  80

ctg caa atg aac agc ctg aga gcc gag gac acg gct gtg tat tac tgt      288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga ggt ggt ggg agc tac ggg gcc tac gaa ggc ttt gac tac tgg      336
Ala Arg Gly Gly Gly Ser Tyr Gly Ala Tyr Glu Gly Phe Asp Tyr Trp
            100                 105                 110
```

```
ggc cag ggc acc ctg gtc acc gtc tcg agc ggt acg ggc ggt tca ggc      384
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly
        115                 120                 125

gga acc ggc agc ggc act ggc ggg tcg acg gaa att gtg ctg act cag      432
Gly Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Glu Ile Val Leu Thr Gln
    130                 135                 140

tct cca ggc acc ctg tct ttg tct cca ggg gaa aga gcc acc ctc tcc      480
Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser
145                 150                 155                 160

tgc agg gcc agt cag cgt gtt agc agc tac tta gcc tgg tac caa cag      528
Cys Arg Ala Ser Gln Arg Val Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
                165                 170                 175

aaa cct ggc cag gct ccc agg ctc ctc atc tat ggt gca tcc acc agg      576
Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg
            180                 185                 190

gcc gct ggc atc cca gac agg ttc agt ggc agt ggg tct ggg aca gac      624
Ala Ala Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
        195                 200                 205

ttc act ctc acc atc agc aga ctg gag cct gaa gat tct gca gtg tat      672
Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr
    210                 215                 220

tac tgt cag cag tat ggt agg aca ccg ctc act ttc ggc gga ggg acc      720
Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Arg Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr
225                 230                 235                 240

aag gtg gag atc aaa cgt                                              738
Lys Val Glu Ile Lys Arg
                245
```

<210> 128
<211> 246
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 128

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

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

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

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Val Asp Ser Val
    50                  55                  60
```

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

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

Ala Arg Gly Gly Gly Ser Tyr Gly Ala Tyr Glu Gly Phe Asp Tyr Trp
            100                 105                 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly
        115                 120                 125

Gly Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Glu Ile Val Leu Thr Gln
    130                 135                 140

Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser
145                 150                 155                 160

Cys Arg Ala Ser Gln Arg Val Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
                165                 170                 175

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg
            180                 185                 190

Ala Ala Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
        195                 200                 205

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr
    210                 215                 220

Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Arg Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr
225                 230                 235                 240

Lys Val Glu Ile Lys Arg
                245
```

<210> 129
<211> 738
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> SC06-310

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(738)

<400> 129

```
gag gtg cag ctg gtg gag tct ggg gct gag gtg aag aag cct ggg tcc       48
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1               5                   10                  15

tcg gtg aaa gtc tct tgc aag gct tct gga ggc ccc ttc cgc agc tat       96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Pro Phe Arg Ser Tyr
            20                  25                  30

gct atc agc tgg gtg cga cag gcc cct gga caa ggg cct gag tgg atg      144
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Pro Glu Trp Met
        35                  40                  45

gga ggg atc atc cct att ttt ggt aca aca aaa tac gca ccg aag ttc      192
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Thr Lys Tyr Ala Pro Lys Phe
    50                  55                  60

cag ggc aga gtc acg att acc gcg gac gat ttc gcg ggc aca gtt tac      240
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Asp Phe Ala Gly Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

atg gag ctg agc agc ctg cga tct gag gac acg gcc atg tac tac tgt      288
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aaa cat atg ggg tac cag gtg cgc gaa act atg gac gtc tgg ggc      336
Ala Lys His Met Gly Tyr Gln Val Arg Glu Thr Met Asp Val Trp Gly
            100                 105                 110

aaa ggg acc acg gtc acc gtc tcg agc ggt acg ggc ggt tca ggc gga      384
Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125

acc ggc agc ggc act ggc ggg tcg acg tcc tat gtg ctg act cag cca      432
Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro
    130                 135                 140

ccc tcg gtg tca gtg gcc cca gga cag acg gcc agg att acc tgt ggg      480
Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly
145                 150                 155                 160

gga aac aac att gga agt aaa agt gtg cac tgg tac cag cag aag cca      528
Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
                165                 170                 175

ggc cag gcc cct gtg ctg gtc gtc tat gat gat agc gac cgg ccc tca      576
Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser
            180                 185                 190

ggg atc cct gag cga ttc tct ggc tcc aac tct ggg aac acg gcc acc      624
Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr
        195                 200                 205

ctg acc atc agc agg gtc gaa gcc ggg gat gag gcc gac tat tac tgt      672
Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
    210                 215                 220

cag gtg tgg gat agt agt agt gat cat gct gtg ttc gga gga ggc acc      720
Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr
225                 230                 235                 240
```

cag ctg acc gtc ctc ggt 738
Gln Leu Thr Val Leu Gly
245

<210> 130
<211> 246
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 130

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Pro Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Lys His Met Gly Tyr Gln Val Arg Glu Thr Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro
130 135 140

Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly
145 150 155 160

Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser
180 185 190

```
Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr
        195                 200                 205

Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
    210                 215                 220

Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr
225                 230                 235                 240

Gln Leu Thr Val Leu Gly
                245
```

<210> 131
<211> 744
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> SC06-314

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(744)

<400> 131

```
gag gtg cag ctg gtg gag tct ggg gct gag gtg aag aag cct ggg tcc       48
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1               5                   10                  15

tcg gtg aaa gtc tct tgc aag gct tct gga ggc ccc ttc cgc agc tat       96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Pro Phe Arg Ser Tyr
            20                  25                  30

gct atc agc tgg gtg cga cag gcc cct gga caa ggg cct gag tgg atg      144
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Pro Glu Trp Met
        35                  40                  45

gga ggg atc atc cct att ttt ggt aca aca aaa tac gca ccg aag ttc      192
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Thr Lys Tyr Ala Pro Lys Phe
    50                  55                  60

cag ggc aga gtc acg att acc gcg gac gat ttc gcg ggc aca gtt tac      240
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Asp Phe Ala Gly Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

atg gag ctg agc agc ctg cga tct gag gac acg gcc atg tac tac tgt      288
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aaa cat atg ggg tac cag gtg cgc gaa act atg gac gtc tgg ggc      336
Ala Lys His Met Gly Tyr Gln Val Arg Glu Thr Met Asp Val Trp Gly
            100                 105                 110

aaa ggg acc acg gtc acc gtc tcg agc ggt acg ggc ggt tca ggc gga      384
Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125
```

```
acc ggc agc ggc act ggc ggg tcg acg tcc tat gtg ctg act cag cca      432
Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro
    130                 135                 140

ccc tca gcg tct ggg acc ccc ggg cag agg gtc acc atc tct tgt tct      480
Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser
145                 150                 155                 160

gga agc agc tcc aac atc gga agt aat tat gta tac tgg tac cag cag      528
Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln
                165                 170                 175

ctc cca ggc acg gcc ccc aaa ctc ctc atc tat agg gat ggt cag cgg      576
Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Asp Gly Gln Arg
            180                 185                 190

ccc tca ggg gtc cct gac cga ttc tct ggc tcc aag tct ggc acc tca      624
Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser
        195                 200                 205

gcc tcc ctg gcc atc agt gga ctc cgg tcc gat gat gag gct gat tat      672
Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg Ser Asp Asp Glu Ala Asp Tyr
    210                 215                 220

tac tgt gca aca tgg gat gac aac ctg agt ggt cca gta ttc ggc gga      720
Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Asn Leu Ser Gly Pro Val Phe Gly Gly
225                 230                 235                 240

ggg acc aag ctg acc gtc cta ggt                                     744
Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
                245
```

<210> 132
<211> 248
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 132

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Pro Phe Arg Ser Tyr
            20                  25                  30

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Asp Phe Ala Gly Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80
```

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

Ala Lys His Met Gly Tyr Gln Val Arg Glu Thr Met Asp Val Trp Gly
            100                 105                 110

Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125

Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro
    130                 135                 140

Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser
145                 150                 155                 160

Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln
                165                 170                 175

Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Asp Gly Gln Arg
            180                 185                 190

Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser
        195                 200                 205

Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg Ser Asp Asp Glu Ala Asp Tyr
    210                 215                 220

Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Asn Leu Ser Gly Pro Val Phe Gly Gly
225                 230                 235                 240

Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
                245
```

<210> 133
<211> 735
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> SC06-323

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(735)

<400> 133

```
gag gtg cag ctg gtg gag tct ggg gct gag gtg aag aag cca ggg tcc       48
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
```

```
1               5                   10                  15

tcg gtg aag gtc tcc tgt aag gcc tct gga ggc acc ttc tcc agc tat      96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

ggt atc agc tgg gtg cga cag gcc cct gga caa ggg ctt gag tgg atg     144
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

gga gac atc atc ggt atg ttt ggt tca aca aac tac gca cag aac ttc     192
Gly Asp Ile Ile Gly Met Phe Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gln Asn Phe
    50                  55                  60

cag ggc aga ctc acg att acc gcg gac gaa tcc acg agc aca gcc tac     240
Gln Gly Arg Leu Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

atg gag ctg agc agc ctg aga tct gag gac acg gcc gtg tat tac tgt     288
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga agt agt ggt tat tac cct gca tac ctc ccc cac tgg ggc cag     336
Ala Arg Ser Ser Gly Tyr Tyr Pro Ala Tyr Leu Pro His Trp Gly Gln
            100                 105                 110

ggc acc ttg gtc acc gtc tcg agc ggt acg ggc ggt tca ggc gga acc     384
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly Thr
        115                 120                 125

ggc agc ggc act ggc ggg tcg acg gaa att gtg ttg acc cag tct cca     432
Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
    130                 135                 140

ggc acc ctg tct ttg tct cca ggg gaa aga gcc acc ctc tcc tgc agg     480
Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
145                 150                 155                 160

gcc agt cag agt gtt agc agc agc tac tta gcc tgg tac cag cag aaa     528
Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
                165                 170                 175

cct ggc cag gct ccc agg ctc ctc atc tat ggt gca tcc agc agg gcc     576
Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala
            180                 185                 190

act ggc atc cca gac agg ttc agt ggc agt ggg tct ggg aca gac ttc     624
Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
        195                 200                 205

act ctc acc atc agc aga ctg gag cct gaa gat ttt gca gtg tat tac     672
Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr
    210                 215                 220

tgt cag cag tat ggt agc tca ccc aga act ttc ggc gga ggg acc aag     720
Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
225                 230                 235                 240

gtg gag atc aaa cgt                                                735
Val Glu Ile Lys Arg
                245
```

<210> 134
<211> 245
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 134

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

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

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

Gly Asp Ile Ile Gly Met Phe Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gln Asn Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Ser Gly Tyr Tyr Pro Ala Tyr Leu Pro His Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly Thr
115 120 125

Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
130 135 140

Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
145 150 155 160

Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
165 170 175

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala
180 185 190

Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
195 200 205

```
Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr
    210                 215                 220

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
225                 230                 235                 240

Val Glu Ile Lys Arg
                245
```

<210> 135
<211> 744
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> SC06-325

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(744)

<400> 135

```
gag gtg cag ctg gtg gag tct ggg gct gag gtg aag aag ccg ggg tcc       48
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1               5                   10                  15

tcg gtg aag gtc tcc tgc aag gct tct gga ggc acc ttc agc ttc tat       96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Phe Tyr
            20                  25                  30

tct atg agc tgg gtg cga cag gcc cct gga caa gga ctt gag tgg atg      144
Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

gga ggg atc atc cct atg ttt ggt aca aca aac tac gca cag aag ttc      192
Gly Gly Ile Ile Pro Met Phe Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

cag ggc aga gtc acg att acc gcg gtc gaa tcc acg agc aca gcc tac      240
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Val Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

atg gag gtg agc agc ctg aga tct gag gac acg gcc gtt tat tac tgt      288
Met Glu Val Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga ggt gat aag ggt atc tac tac tac tac atg gac gtc tgg ggc      336
Ala Arg Gly Asp Lys Gly Ile Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly
            100                 105                 110

aaa ggg acc acg gtc acc gtc tcg agc ggt acg ggc ggt tca ggc gga      384
Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125

acc ggc agc ggc act ggc ggg tcg acg cag tct gcc ctg act cag cct      432
Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro
    130                 135                 140
```

```
gcc tcc gtg tct ggg tct cct gga cag tcg atc acc atc tcc tgc act      480
Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr
145                 150                 155                 160

gga acc agc agt gac gtt ggt ggt tat aac tat gtc tcc tgg tac caa      528
Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln
                165                 170                 175

cag cac cca ggc aaa gcc ccc aaa ctc atg att tat gag gtc agt aat      576
Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Glu Val Ser Asn
            180                 185                 190

cgg ccc tca ggg gtt tct aat cgc ttc tct ggc tcc aag tct ggc aac      624
Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn
        195                 200                 205

acg gcc tcc ctg acc atc tct ggg ctc cag gct gag gac gag gct gat      672
Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp
    210                 215                 220

tat tac tgc agc tca tat aca agc agc agc act ctt gtc ttc gga act      720
Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Val Phe Gly Thr
225                 230                 235                 240

ggg acc aag gtc acc gtc cta ggt                                      744
Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
                245
```

<210> 136
<211> 248
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 136

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

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

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

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

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

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

```
Ala Arg Gly Asp Lys Gly Ile Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly
            100                 105                 110

Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125

Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro
    130                 135                 140

Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr
145                 150                 155                 160

Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln
                165                 170                 175

Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Glu Val Ser Asn
            180                 185                 190

Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn
        195                 200                 205

Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp
    210                 215                 220

Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Val Phe Gly Thr
225                 230                 235                 240

Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
                245
```

<210> 137
<211> 735
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> SC06-331

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(735)

<400> 137

```
gag gtg cag ctg gtg gag tct ggg gct gag gtg aag aag cct ggg tcc       48
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1               5                   10                  15

tcg gtg aag gtc tcc tgc aag gct tct gga ggc acc ttc agc agc tat       96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
```

```
            20                  25                  30

gct atc agc tgg gtg cga cag gcc cct gga caa ggg ctt gag tgg atg      144
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

gga ggg atc atc ggt atg ttc ggt aca gca aac tac gca cag aag ttc      192
Gly Gly Ile Ile Gly Met Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

cag ggc aga gtc acg att acc gcg gac gaa ttt acg agc aca gcc tac      240
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Phe Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

atg gag ctg agc agc ctg aga tct gag gac acg gcc gtg tat tac tgt      288
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga gga aat tat tac tat gag agt agt ctc gac tac tgg ggc cag      336
Ala Arg Gly Asn Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

gga acc ctg gtc acc gtc tcg agc ggt acg ggc ggt tca ggc gga acc      384
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly Thr
        115                 120                 125

ggc agc ggc act ggc ggg tcg acg cag tct gtc gtg acg cag ccg ccc      432
Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Gln Ser Val Val Thr Gln Pro Pro
    130                 135                 140

tcg gtg tca gtg gcc cca gga cag acg gcc agg att acc tgt ggg gga      480
Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly
145                 150                 155                 160

aac aac att gga agt aaa agt gtg cac tgg tac cag cag aag cca ggc      528
Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
                165                 170                 175

cag gcc cct gtg ctg gtc gtc tat gat gat agc gac cgg ccc tca ggg      576
Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly
            180                 185                 190

atc cct gag cga ttc tct ggc tcc aac tct ggg aac acg gcc acc ctg      624
Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu
        195                 200                 205

acc atc agc agg gtc gaa gcc ggg gat gag gcc gac tat tac tgt cag      672
Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln
    210                 215                 220

gtg tgg gat agt agt agt gat cat tat gtc ttc gga act ggg acc aag      720
Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys
225                 230                 235                 240

gtc acc gtc cta ggt                                                  735
Val Thr Val Leu Gly
                245
```

<210> 138
<211> 245
<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 138

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

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

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

Gly Gly Ile Ile Gly Met Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly Thr
115 120 125

Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Gln Ser Val Val Thr Gln Pro Pro
130 135 140

Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly
145 150 155 160

Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
165 170 175

Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly
180 185 190

Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu
195 200 205

Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln
210 215 220

```
Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys
225                 230                 235                 240

Val Thr Val Leu Gly
                245
```

<210> 139
<211> 750
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> SC06-344

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(750)

<400> 139

```
cag gtg cag ctg gtg cag tct ggg gct gag gtg aag aag cct ggg tcc       48
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1               5                   10                  15

tcg gtg aga gtc tcc tgc aag gct tct gga agc atc ttc aga aac tat       96
Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Ser Ile Phe Arg Asn Tyr
            20                  25                  30

gct atg agc tgg gtg cga cag gcc cct gga caa ggg ctt gag tgg atg      144
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

gga ggg atc atc gct att ttt ggg aca cca aag tac gca cag aag ttc      192
Gly Gly Ile Ile Ala Ile Phe Gly Thr Pro Lys Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

cag ggc aga gtc acg att acc gcg gac gaa tcg acg agc act gtc tac      240
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

atg gaa ctg agc gga ctg aga tct gag gac acg gcc atg tat tac tgt      288
Met Glu Leu Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg agg att ccc cac tat aat ttt ggt tcg ggg agt tat ttc gac tac      336
Ala Arg Ile Pro His Tyr Asn Phe Gly Ser Gly Ser Tyr Phe Asp Tyr
            100                 105                 110

tgg ggc cag gga acc ctg gtc acc gtc tcg agc ggt acg ggc ggt tca      384
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser
        115                 120                 125

ggc gga acc ggc agc ggc act ggc ggg tcg acg act gtg ttg aca cag      432
Gly Gly Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Thr Val Leu Thr Gln
    130                 135                 140

ccg ccc tca gtg tct ggg gcc cca ggg cag agg gtc acc atc tcc tgc      480
Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys
145                 150                 155                 160
```

```
act ggg agc agc tcc aac atc ggg gca ggt tat gat gta cac tgg tac      528
Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His Trp Tyr
                165                 170                 175

cag cag ctt cca gga aca gcc ccc aaa ctc ctc atc tat ggt aac agc      576
Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Asn Ser
            180                 185                 190

aat cgg ccc tca ggg gtc cct gac cga ttc tct ggc tcc aag tct ggc      624
Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly
        195                 200                 205

acg tca gcc acc ctg ggc atc acc gga ctc cag act ggg gac gag gcc      672
Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln Thr Gly Asp Glu Ala
    210                 215                 220

gat tat tac tgc gga aca tgg gat agc agc ctg agt gct tat gtc ttc      720
Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Tyr Val Phe
225                 230                 235                 240

gga act ggg acc aag gtc acc gtc cta ggt                              750
Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
                245                 250
```

<210> 140
<211> 250
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 140

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

Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Ser Ile Phe Arg Asn Tyr
            20                  25                  30

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

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

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

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

Ala Arg Ile Pro His Tyr Asn Phe Gly Ser Gly Ser Tyr Phe Asp Tyr
            100                 105                 110
```

```
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser
        115                 120                 125

Gly Gly Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Thr Val Leu Thr Gln
    130                 135                 140

Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys
145                 150                 155                 160

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His Trp Tyr
                165                 170                 175

Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Asn Ser
            180                 185                 190

Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly
        195                 200                 205

Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln Thr Gly Asp Glu Ala
    210                 215                 220

Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Tyr Val Phe
225                 230                 235                 240

Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
                245                 250
```

<210> 141
<211> 10515
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Vector pIg-C911-HCgamma1

<220>
<221> misc_feature
<222> (1326)..(5076)
<223> Stuffer

<400> 141

```
tcgacggatc gggagatctc ccgatcccct atggtgcact ctcagtacaa tctgctctga     60

tgccgcatag ttaagccagt atctgctccc tgcttgtgtg ttggaggtcg ctgagtagtg    120

cgcgagcaaa atttaagcta caacaaggca aggcttgacc gacaattgca tgaagaatct    180

gcttagggtt aggcgttttg cgctgcttcg ctaggtggtc aatattggcc attagccata    240

ttattcattg gttatatagc ataaatcaat attggctatt ggccattgca tacgttgtat    300
```

ccatatcata atatgtacat ttatattggc tcatgtccaa cattaccgcc atgttgacat 360

tgattattga ctagttatta atagtaatca attacggggt cattagttca tagcccatat 420

atggagttcc gcgttacata acttacggta aatggcccgc ctggctgacc gcccaacgac 480

ccccgcccat tgacgtcaat aatgacgtat gttcccatag taacgccaat agggactttc 540

cattgacgtc aatgggtgga gtatttacgg taaactgccc acttggcagt acatcaagtg 600

tatcatatgc caagtacgcc ccctattgac gtcaatgacg gtaaatggcc cgcctggcat 660

tatgcccagt acatgacctt atgggacttt cctacttggc agtacatcta cgtattagtc 720

atcgctatta ccatggtgat gcggttttgg cagtacatca atgggcgtgg atagcggttt 780

gactcacggg gatttccaag tctccacccc attgacgtca atgggagttt gttttggcac 840

caaaatcaac gggactttcc aaaatgtcgt aacaactccg ccccattgac gcaaatgggc 900

ggtaggcgtg tacggtggga ggtctatata agcagagctc gtttagtgaa ccgtcagatc 960

gcctggagac gccatccacg ctgttttgac ctccatagaa gacaccggga ccgatccagc 1020

ctccgcggcc gggaacggtg cattggaagc tggcctggat atcctgactc tcttaggtag 1080

ccttgcagaa gttggtcgtg aggcactggg caggtaagta tcaaggttac aagacaggtt 1140

taaggagatc aatagaaact gggcttgtcg agacagagaa gactcttgcg tttctgatag 1200

gcacctattg gtcttactga catccacttt gcctttctct ccacaggtgt ccactcccag 1260

ttcaattaca gctcgccacc atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtactgctgc 1320

tggcccagcc ggccagtgac cttgaccggt gcaccacttt tgatgatgtt caagctccta 1380

attacactca acatacttca tctatgaggg gggtttacta tcctgatgaa atttttagat 1440

cggacactct ttatttaact caggatttat ttcttccatt ttattctaat gttacagggt 1500

ttcatactat taatcatacg tttggcaacc ctgtcatacc ttttaaggat ggtatttatt 1560

ttgctgccac agagaaatca aatgttgtcc gtggttgggt ttttggttct accatgaaca 1620

acaagtcaca gtcggtgatt attattaaca attctactaa tgttgttata cgagcatgta 1680

actttgaatt gtgtgacaac cctttctttg ctgtttctaa acccatgggt acacagacac 1740

atactatgat attcgataat gcatttaatt gcactttcga gtacatatct gatgcctttt 1800

cgcttgatgt ttcagaaaag tcaggtaatt ttaaacactt acgagagttt gtgtttaaaa 1860

ataaagatgg gtttctctat gtttataagg gctatcaacc tatagatgta gttcgtgatc 1920

taccttctgg ttttaacact ttgaaaccta tttttaagtt gcctcttggt attaacatta 1980

caaattttag agccattctt acagcctttt cacctgctca agacatttgg ggcacgtcag 2040

ctgcagccta ttttgttggc tatttaaagc caactacatt tatgctcaag tatgatgaaa 2100

atggtacaat cacagatgct gttgattgtt ctcaaaatcc acttgctgaa ctcaaatgct 2160

ctgttaagag ctttgagatt gacaaaggaa tttaccagac ctctaatttc agggttgttc 2220

cctcaggaga tgttgtgaga ttccctaata ttacaaactt gtgtcctttt ggagaggttt 2280

ttaatgctac taaattccct tctgtctatg catgggagag aaaaaaaatt tctaattgtg 2340

ttgctgatta ctctgtgctc tacaactcaa catttttttc aacctttaag tgctatggcg 2400

tttctgccac taagttgaat gatctttgct tctccaatgt ctatgcagat tcttttgtag 2460

tcaagggaga tgatgtaaga caaatagcgc caggacaaac tggtgttatt gctgattata 2520

attataaatt gccagatgat ttcatgggtt gtgtccttgc ttggaatact aggaacattg 2580

atgctacttc aactggtaat tataattata aatataggta tcttagacat ggcaagctta 2640

ggccctttga gagagacata tctaatgtgc ctttctcccc tgatggcaaa ccttgcaccc 2700

cacctgctct taattgttat tggccattaa atgattatgg tttttacacc actactggca 2760

ttggctacca accttacaga gttgtagtac tttcttttga acttttaaat gcaccggcca 2820

cggtttgtgg accaaaatta tccactgacc ttattaagaa ccagtgtgtc aattttaatt 2880

ttaatggact cactggtact ggtgtgttaa ctccttcttc aaagagattt caaccatttc 2940

aacaatttgg ccgtgatgtt tctgatttca ctgattccgt tcgagatcct aaaacatctg 3000

aaatattaga catttcacct tgctcttttg ggggtgtaag tgtaattaca cctggaacaa 3060

atgcttcatc tgaagttgct gttctatatc aagatgttaa ctgcactgat gtttctacag 3120

caattcatgc agatcaactc acaccagctt ggcgcatata ttctactgga aacaatgtat 3180

tccagactca ggcaggctgt cttataggag ctgagcatgt cgacacttct tatgagtgcg 3240

acattcctat tggagctggc atttgtgcta gttaccatac agtttcttta ttacgtagta 3300

ctagccaaaa atctattgtg gcttatacta tgtctttagg tgctgatagt tcaattgctt 3360

actctaataa caccattgct atacctacta acttttcaat tagcattact acagaagtaa 3420

tgcctgtttc tatggctaaa acctccgtag attgtaatat gtacatctgc ggagattcta 3480

ctgaatgtgc taatttgctt ctccaatatg gtagcttttg cacacaacta aatcgtgcac 3540

tctcaggtat tgctgctgaa caggatcgca acacacgtga agtgttcgct caagtcaaac 3600

aaatgtacaa aaccccaact ttgaaatatt ttggtggttt taatttttca caaatattac 3660

ctgaccctct aaagccaact aagaggtctt ttattgagga cttgctcttt aataaggtga 3720

cactcgctga tgctggcttc atgaagcaat atggcgaatg cctaggtgat attaatgcta 3780

gagatctcat ttgtgcgcag aagttcaatg gacttacagt gttgccacct ctgctcactg 3840

atgatatgat tgctgcctac actgctgctc tagttagtgg tactgccact gctggatgga 3900

catttggtgc tggcgctgct cttcaaatac cttttgctat gcaaatggca tataggttca 3960

atggcattgg agttacccaa aatgttctct atgagaacca aaaacaaatc gccaaccaat 4020

ttaacaaggc gattagtcaa attcaagaat cacttacaac aacatcaact gcattgggca 4080

agctgcaaga cgttgttaac cagaatgctc aagcattaaa cacacttgtt aaacaactta 4140

gctctaattt tggtgcaatt tcaagtgtgc taaatgatat cctttcgcga cttgataaag 4200

tcgaggcgga ggtacaaatt gacaggttaa ttacaggcag acttcaaagc cttcaaacct 4260

atgtaacaca acaactaatc agggctgctg aaatcagggc ttctgctaat cttgctgcta 4320

ctaaaatgtc tgagtgtgtt cttggacaat caaaaagagt tgacttttgt ggaaagggct 4380

accaccttat gtccttccca caagcagccc cgcatggtgt tgtcttccta catgtcacgt 4440

atgtgccatc ccaggagagg aacttcacca cagcgccagc aatttgtcat gaaggcaaag 4500

catacttccc tcgtgaaggt gtttttgtgt ttaatggcac ttcttggttt attacacaga 4560

ggaacttctt ttctccacaa ataattacta cagacaatac atttgtctca ggaaattgtg 4620

atgtcgttat tggcatcatt aacaacacag tttatgatcc tctgcaacct gagcttgact 4680

cattcaaaga agagctggac aagtacttca aaaatcatac atcaccagat gttgattttg 4740

gcgacatttc aggcattaac gcttctgtcg tcaacattca aaaagaaatt gaccgcctca 4800

atgaggtcgc taaaaattta aatgaatcac tcattgacct tcaagaactg ggaaaatatg 4860

agcaatatat taaatggcct ctcgacgaac aaaaactcat ctcagaagag gatctgaatg 4920

ctgtgggcca ggacacgcag gaggtcatcg tggtgccaca ctccttgccc tttaaggtgg 4980

tggtgatctc agccatcctg gccctggtgg tgctcaccat catctccctt atcatcctca 5040

tcatgctttg gcagaagaag ccacgttagg cggccgctcg agtgctagca ccaagggccc 5100

cagcgtgttc cccctggccc ccagcagcaa gagcaccagc ggcggcacag ccgccctggg 5160

ctgcctggtg aaggactact tccccgagcc cgtgaccgtg agctggaaca gcggcgcctt 5220

gaccagcggc gtgcacacct tccccgccgt gctgcagagc agcggcctgt acagcctgag 5280

cagcgtggtg accgtgccca gcagcagcct gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa 5340

ccacaagccc agcaacacca aggtggacaa acgcgtggag cccaagagct gcgacaagac 5400

ccacacctgc ccccctgcc ctgccccga gctgctgggc ggaccctccg tgttcctgtt 5460

ccccccaag cccaaggaca ccctcatgat cagccggacc cccgaggtga cctgcgtggt 5520

ggtggacgtg agccacgagg accccgaggt gaagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga 5580

ggtgcacaac gccaagacca agccccggga ggagcagtac aacagcacct accgggtggt 5640

gagcgtgctc accgtgctgc accaggactg gctgaacggc aaggagtaca agtgcaaggt 5700

gagcaacaag gccctgcctg cccccatcga gaagaccatc agcaaggcca agggccagcc 5760

ccgggagccc caggtgtaca ccctgccccc cagccgggag gagatgacca agaaccaggt 5820

gtccctcacc tgtctggtga agggcttcta ccccagcgac atcgccgtgg agtgggagag 5880

caacggccag cccgagaaca actacaagac cacccccccc gtgctggaca gcgacggcag 5940

cttcttcctg tacagcaagc tcaccgtgga caagagccgg tggcagcagg gcaacgtgtt 6000

cagctgcagc gtgatgcacg aggccctgca caaccactac acccagaaga gcctgagcct 6060

gagccccggc aagtgataat ctagagggcc cgtttaaacc cgctgatcag cctcgactgt 6120

gccttctagt tgccagccat ctgttgtttg cccctccccc gtgccttcct tgaccctgga 6180

aggtgccact cccactgtcc tttcctaata aaatgaggaa attgcatcgc attgtctgag 6240

taggtgtcat tctattctgg ggggtggggt ggggcaggac agcaaggggg aggattggga 6300

agacaatagc aggcatgctg gggatgcggt gggctctatg gcttctgagg cggaaagaac 6360

cagctggggc tctaggggtg atccccacgc gccctgtagc ggcgcattaa gcgcggcggg 6420

tgtggtggtt acgcgcagcg tgaccgctac acttgccagc gccctagcgc ccgctccttt 6480

cgctttcttc ccttcctttc tcgccacgtt cgccggcttt ccccgtcaag ctctaaatcg 6540

ggggctccct ttagggttcc gatttagtgc tttacggcac ctcgacccca aaaaacttga 6600

ttagggtgat ggttcacgta gtgggccatc gccctgatag acggtttttc gccctttgac 6660

gttggagtcc acgttcttta atagtggact cttgttccaa actggaacaa cactcaaccc 6720

tatctcggtc tattcttttg atttataagg gattttgccg atttcggcct attggttaaa 6780

aaatgagctg atttaacaaa aatttaacgc gaattaattc tgtggaatgt gtgtcagtta 6840

gggtgtggaa agtccccagg ctccccagca ggcagaagta tgcaaagcat gcatctcaat 6900

tagtcagcaa ccaggtgtgg aaagtcccca ggctccccag caggcagaag tatgcaaagc 6960

atgcatctca attagtcagc aaccatagtc ccgcccctaa ctccgcccat cccgccccta 7020

actccgccca gttccgccca ttctccgccc catggctgac taatttttttt tatttatgca 7080

gaggccgagg ccgcctctgc ctctgagcta ttccagaagt agtgaggagg ctttttttgga 7140

ggcctaggct tttgcaaaaa gctcccggga gcttgtatat ccattttcgg atctgatcaa 7200

gagacaggat gaggatcgtt tcgcatgatt gaacaagatg gattgcacgc aggttctccg 7260

gccgcttggg tggagaggct attcggctat gactgggcac aacagacaat cggctgctct 7320

gatgccgccg tgttccggct gtcagcgcag gggcgcccgg ttctttttgt caagaccgac 7380

ctgtccggtg ccctgaatga actgcaggac gaggcagcgc ggctatcgtg gctggccacg 7440

acgggcgttc cttgcgcagc tgtgctcgac gttgtcactg aagcgggaag ggactggctg 7500

ctattgggcg aagtgccggg gcaggatctc ctgtcatctc accttgctcc tgccgagaaa 7560

gtatccatca tggctgatgc aatgcggcgg ctgcatacgc ttgatccggc tacctgccca 7620

ttcgaccacc aagcgaaaca tcgcatcgag cgagcacgta ctcggatgga agccggtctt 7680

gtcgatcagg atgatctgga cgaagagcat caggggctcg cgccagccga actgttcgcc 7740

aggctcaagg cgcgcatgcc cgacggcgag gatctcgtcg tgacccatgg cgatgcctgc 7800

ttgccgaata tcatggtgga aaatggccgc ttttctggat tcatcgactg tggccggctg 7860

ggtgtggcgg accgctatca ggacatagcg ttggctaccc gtgatattgc tgaagagctt 7920

ggcggcgaat gggctgaccg cttcctcgtg ctttacggta tcgccgctcc cgattcgcag 7980

cgcatcgcct tctatcgcct tcttgacgag ttcttctgag cgggactctg gggttcgaaa 8040

tgaccgacca agcgacgccc aacctgccat cacgagattt cgattccacc gccgccttct 8100

atgaaaggtt gggcttcgga atcgttttcc gggacgccgg ctggatgatc ctccagcgcg 8160

gggatctcat gctggagttc ttcgcccacc ccaacttgtt tattgcagct tataatggtt 8220

acaaataaag caatagcatc acaaatttca caaataaagc attttttttca ctgcattcta 8280

gttgtggttt gtccaaactc atcaatgtat cttatcatgt ctgtataccg tcgacctcta 8340

gctagagctt ggcgtaatca tggtcatagc tgtttcctgt gtgaaattgt tatccgctca 8400

caattccaca caacatacga gccggaagca taaagtgtaa agcctggggt gcctaatgag 8460

tgagctaact cacattaatt gcgttgcgct cactgcccgc tttccagtcg ggaaacctgt 8520

cgtgccagct gcattaatga atcggccaac gcgcggggag aggcggtttg cgtattgggc 8580

gctcttccgc ttcctcgctc actgactcgc tgcgctcggt cgttcggctg cggcgagcgg 8640

tatcagctca ctcaaaggcg gtaatacggt tatccacaga atcaggggat aacgcaggaa 8700

agaacatgtg agcaaaaggc cagcaaaagg ccaggaaccg taaaaaggcc gcgttgctgg 8760

cgtttttcca taggctccgc ccccctgacg agcatcacaa aaatcgacgc tcaagtcaga 8820

ggtggcgaaa cccgacagga ctataaagat accaggcgtt tccccctgga agctccctcg 8880

tgcgctctcc tgttccgacc ctgccgctta ccggatacct gtccgccttt ctcccttcgg 8940

gaagcgtggc gctttctcat agctcacgct gtaggtatct cagttcggtg taggtcgttc 9000

gctccaagct gggctgtgtg cacgaacccc ccgttcagcc cgaccgctgc gccttatccg 9060

gtaactatcg tcttgagtcc aacccggtaa gacacgactt atcgccactg gcagcagcca 9120

ctggtaacag gattagcaga gcgaggtatg taggcggtgc tacagagttc ttgaagtggt 9180

ggcctaacta cggctacact agaagaacag tatttggtat ctgcgctctg ctgaagccag 9240

ttaccttcgg aaaaagagtt ggtagctctt gatccggcaa acaaaccacc gctggtagcg 9300

gtttttttgt ttgcaagcag cagattacgc gcagaaaaaa aggatctcaa gaagatcctt 9360

tgatcttttc tacggggtct gacgctcagt ggaacgaaaa ctcacgttaa gggattttgg 9420

tcatgagatt atcaaaaagg atcttcacct agatcctttt aaattaaaaa tgaagtttta 9480

aatcaatcta aagtatatat gagtaaactt ggtctgacag ttaccaatgc ttaatcagtg 9540

aggcacctat ctcagcgatc tgtctatttc gttcatccat agttgcctga ctccccgtcg 9600

tgtagataac tacgatacgg gagggcttac catctggccc cagtgctgca atgataccgc 9660

gagacccacg ctcaccggct ccagatttat cagcaataaa ccagccagcc ggaagggccg 9720

agcgcagaag tggtcctgca actttatccg cctccatcca gtctattaat tgttgccggg 9780

aagctagagt aagtagttcg ccagttaata gtttgcgcaa cgttgttgcc attgctacag 9840

gcatcgtggt gtcacgctcg tcgtttggta tggcttcatt cagctccggt tcccaacgat 9900

caaggcgagt tacatgatcc cccatgttgt gcaaaaaagc ggttagctcc ttcggtcctc 9960

cgatcgttgt cagaagtaag ttggccgcag tgttatcact catggttatg gcagcactgc 10020

ataattctct tactgtcatg ccatccgtaa gatgcttttc tgtgactggt gagtactcaa 10080

ccaagtcatt ctgagaatag tgtatgcggc gaccgagttg ctcttgcccg gcgtcaatac 10140

gggataatac cgcgccacat agcagaactt taaaagtgct catcattgga aaacgttctt 10200

cggggcgaaa actctcaagg atcttaccgc tgttgagatc cagttcgatg taacccactc 10260

gtgcacccaa ctgatcttca gcatctttta ctttcaccag cgtttctggg tgagcaaaaa 10320

caggaaggca aaatgccgca aaaaagggaa taagggcgac acggaaatgt tgaatactca 10380

tactcttcct ttttcaatat tattgaagca tttatcaggg ttattgtctc atgagcggat 10440

acatatttga atgtatttag aaaaataaac aaataggggt tccgcgcaca tttccccgaa 10500

aagtgccacc tgacg 10515

<210> 142
<211> 8777
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Vector pIg-C909-Ckappa

<220>
<221> misc_feature
<222> (1328)..(3860)
<223> Stuffer

<400> 142
tcgacggatc gggagatctc ccgatcccct atggtgcact ctcagtacaa tctgctctga 60

tgccgcatag ttaagccagt atctgctccc tgcttgtgtg ttggaggtcg ctgagtagtg 120

cgcgagcaaa atttaagcta caacaaggca aggcttgacc gacaattgtt aattaacatg 180

aagaatctgc ttagggttag gcgttttgcg ctgcttcgct aggtggtcaa tattggccat 240

tagccatatt attcattggt tatatagcat aaatcaatat tggctattgg ccattgcata 300

cgttgtatcc atatcataat atgtacattt atattggctc atgtccaaca ttaccgccat 360

gttgacattg attattgact agttattaat agtaatcaat tacggggtca ttagttcata 420

gcccatatat ggagttccgc gttacataac ttacggtaaa tggcccgcct ggctgaccgc 480

ccaacgaccc ccgcccattg acgtcaataa tgacgtatgt tcccatagta acgccaatag 540

ggactttcca ttgacgtcaa tgggtggagt atttacggta aactgcccac ttggcagtac 600

atcaagtgta tcatatgcca agtacgcccc ctattgacgt caatgacggt aaatggcccg 660

cctggcatta tgcccagtac atgaccttat gggactttcc tacttggcag tacatctacg 720

tattagtcat cgctattacc atggtgatgc ggttttggca gtacatcaat gggcgtggat 780

agcggtttga ctcacgggga tttccaagtc tccaccccat tgacgtcaat gggagtttgt 840

tttggcacca aaatcaacgg gactttccaa aatgtcgtaa caactccgcc ccattgacgc 900

aaatgggcgg taggcgtgta cggtgggagg tctatataag cagagctcgt ttagtgaacc 960

gtcagatcgc ctggagacgc catccacgct gttttgacct ccatagaaga caccgggacc 1020

gatccagcct ccgcggccgg gaacggtgca ttggaatcga tgactctctt aggtagcctt 1080

gcagaagttg gtcgtgaggc actgggcagg taagtatcaa ggttacaaga caggtttaag 1140

gagatcaata gaaactgggc ttgtcgagac agagaagact cttgcgtttc tgataggcac 1200

ctattggtct tactgacatc cactttgcct ttctctccac aggtgtccac tcccagttca 1260

attacagctc gccaccatgc ggctgcccgc ccagctgctg ggccttctca tgctgtgggt 1320

gcccgcctcg agatctatcg atgcatgcca tggtaccaag cttgccacca tgagcagcag 1380

ctcttggctg ctgctgagcc tggtggccgt gacagccgcc cagagcacca tcgaggagca 1440

ggccaagacc ttcctggaca agttcaacca cgaggccgag gacctgttct accagagcag 1500

cctggccagc tggaactaca acaccaacat caccgaggag aacgtgcaga acatgaacaa 1560

cgccggcgac aagtggagcg ccttcctgaa ggagcagagc acactggccc agatgtaccc 1620

cctgcaggag atccagaacc tgaccgtgaa gctgcagctg caggccctgc agcagaacgg 1680

cagcagcgtg ctgagcgagg acaagagcaa gcggctgaac accatcctga acaccatgtc 1740

caccatctac agcaccggca aagtgtgcaa ccccgacaac ccccaggagt gcctgctgct 1800

ggagcccggc ctgaacgaga tcatggccaa cagcctggac tacaacgagc ggctgtgggc 1860

ctgggagagc tggcggagcg aagtgggcaa gcagctgcgg cccctgtacg aggagtacgt 1920

ggtgctgaag aacgagatgg ccagggccaa ccactacgag gactacggcg actactggag 1980

aggcgactac gaagtgaacg gcgtggacgg ctacgactac agcagaggcc agctgatcga 2040

ggacgtggag cacaccttcg aggagatcaa gcctctgtac gagcacctgc acgcctacgt 2100

gcgggccaag ctgatgaacg cctaccccag ctacatcagc cccatcggct gcctgcccgc 2160

ccacctgctg ggcgacatgt ggggccggtt ctggaccaac ctgtacagcc tgaccgtgcc 2220

cttcggccag aagcccaaca tcgacgtgac cgacgccatg gtggaccagg cctgggacgc 2280

ccagcggatc ttcaaggagg ccgagaagtt cttcgtgagc gtgggcctgc ccaacatgac 2340

ccagggcttt tgggagaaca gcatgctgac cgaccccggc aatgtgcaga aggccgtgtg 2400

ccaccccacc gcctgggacc tgggcaaggg cgacttccgg atcctgatgt gcaccaaagt 2460

gaccatggac gacttcctga ccgcccacca cgagatgggc cacatccagt acgacatggc 2520

ctacgccgcc cagcccttcc tgctgcggaa cggcgccaac gagggctttc acgaggccgt 2580

gggcgagatc atgagcctga gcgccgccac ccccaagcac ctgaagagca tcggcctgct 2640

gagccccgac ttccaggagg acaacgagac cgagatcaac ttcctgctga agcaggccct 2700

gaccatcgtg ggcaccctgc ccttcaccta catgctggag aagtggcggt ggatggtgtt 2760

taagggcgag atccccaagg accagtggat gaagaagtgg tgggagatga agcgggagat 2820

cgtgggcgtg gtggagcccg tgccccacga cgagacctac tgcgaccccg ccagcctgtt 2880

ccacgtgagc aacgactact ccttcatccg gtactacacc cggaccctgt accagttcca 2940

gttccaggag gccctgtgcc aggccgccaa gcacgagggc cccctgcaca agtgcgacat 3000

cagcaacagc accgaggccg gacagaaact gttcaacatg ctgcggctgg gcaagagcga 3060

gccctggacc ctggccctgg agaatgtggt gggcgccaag aacatgaatg tgcgccccct 3120

gctgaactac ttcgagcccc tgttcacctg gctgaaggac cagaacaaga acagcttcgt 3180

gggctggagc accgactgga gcccctacgc cgaccagagc atcaaagtgc ggatcagcct 3240

gaagagcgcc ctgggcgaca aggcctacga gtggaacgac aacgagatgt acctgttccg 3300

gagcagcgtg gcctatgcca tgcggcagta cttcctgaaa gtgaagaacc agatgatcct 3360

gttcggcgag gaggacgtga gagtggccaa cctgaagccc cggatcagct tcaacttctt 3420

cgtgaccgcc cccaagaacg tgagcgacat catcccccgg accgaagtgg agaaggccat 3480

ccggatgagc cggagccgga tcaacgacgc cttccggctg aacgacaact ccctggagtt 3540

cctgggcatc cagcccaccc tgggccctcc caaccagccc cccgtgagca tctggctgat 3600

cgtgtttggc gtggtgatgg gcgtgatcgt ggtgggaatc gtgatcctga tcttcaccgg 3660

catccgggac cggaagaaga agaacaaggc ccggagcggc gagaacccct acgccagcat 3720

cgatatcagc aagggcgaga acaaccccgg cttccagaac accgacgacg tgcagaccag 3780

cttctgataa tctagaacga gctcgaattc gaagcttctg cagacgcgtc gacgtcatat 3840

ggatccgata tcgccgtggc ggccgcaccc agcgtgttca tcttcccccc ctccgacgag 3900

cagctgaaga gcggcaccgc cagcgtggtg tgcctgctga acaacttcta cccccgggag 3960

gccaaggtgc agtggaaggt ggacaacgcc ctgcagagcg gcaacagcca ggagagcgtg 4020

accgagcagg acagcaagga ctccacctac agcctgagca gcaccctcac cctgagcaag 4080

gccgactacg agaagcacaa ggtgtacgcc tgcgaggtga cccaccaggg cctgagcagc 4140

cccgtgacca agagcttcaa ccggggcgag tgttaataga cttaagttta aaccgctgat 4200

cagcctcgac tgtgccttct agttgccagc catctgttgt ttgcccctcc cccgtgcctt 4260

ccttgaccct ggaaggtgcc actcccactg tcctttccta ataaaatgag gaaattgcat 4320

cgcattgtct gagtaggtgt cattctattc tgggggggtgg ggtggggcag gacagcaagg 4380

gggaggattg ggaagacaat agcaggcatg ctggggatgc ggtgggctct atggcttctg 4440

aggcggaaag aaccagctgg ggctctaggg ggtatcccca cgcgccctgt agcggcgcat 4500

taagcgcggc gggtgtggtg gttacgcgca gcgtgaccgc tacacttgcc agcgccctag 4560

cgcccgctcc tttcgctttc ttcccttcct ttctcgccac gttcgccggc tttccccgtc 4620

aagctctaaa tcgggggctc cctttagggt tccgatttag tgctttacgg cacctcgacc 4680

ccaaaaaact tgattagggt gatggttcac gtagtgggcc atcgccctga tagacggttt 4740

ttcgcccttt gacgttggag tccacgttct ttaatagtgg actcttgttc caaactggaa 4800

caacactcaa ccctatctcg gtctattctt ttgatttata agggattttg gccatttcgg 4860

cctattggtt aaaaaatgag ctgatttaac aaaaatttaa cgcgaattaa ttctgtggaa 4920

tgtgtgtcag ttagggtgtg gaaagtcccc aggctcccca gcaggcagaa gtatgcaaag 4980

catgcatctc aattagtcag caaccaggtg tggaaagtcc ccaggctccc cagcaggcag 5040

aagtatgcaa agcatgcatc tcaattagtc agcaaccata gtcccgcccc taactccgcc 5100

catcccgccc ctaactccgc ccagttccgc ccattctccg ccccatggct gactaatttt 5160

ttttatttat gcagaggccg aggccgcctc tgcctctgag ctattccaga agtagtgagg 5220

aggcttttt ggaggcctag gcttttgcaa aaagctcccg ggagcttgta tatccatttt 5280

cggatctgat cagcacgtga tgaaaaagcc tgaactcacc gcgacgtctg tcgagaagtt 5340

tctgatcgaa aagttcgaca gcgtctccga cctgatgcag ctctcggagg gcgaagaatc 5400

tcgtgctttc agcttcgatg taggagggcg tggatatgtc ctgcgggtaa atagctgcgc 5460

cgatggtttc tacaaagatc gttatgttta tcggcacttt gcatcggccg cgctcccgat 5520

tccggaagtg cttgacattg gggaattcag cgagagcctg acctattgca tctcccgccg 5580

tgcacagggt gtcacgttgc aagacctgcc tgaaaccgaa ctgcccgctg ttctgcagcc 5640

ggtcgcggag gccatggatg cgatcgctgc ggccgatctt agccagacga gcgggttcgg 5700

cccattcgga ccacaaggaa tcggtcaata cactacatgg cgtgatttca tatgcgcgat 5760

tgctgatccc catgtgtatc actggcaaac tgtgatggac gacaccgtca gtgcgtccgt 5820

cgcgcaggct ctcgatgagc tgatgctttg ggccgaggac tgccccgaag tccggcacct 5880

cgtgcacgcg gatttcggct ccaacaatgt cctgacggac aatggccgca taacagcggt 5940

cattgactgg agcgaggcga tgttcgggga ttcccaatac gaggtcgcca acatcttctt 6000

ctggaggccg tggttggctt gtatggagca gcagacgcgc tacttcgagc ggaggcatcc 6060

ggagcttgca ggatcgccgc ggctccgggc gtatatgctc cgcattggtc ttgaccaact 6120

ctatcagagc ttggttgacg gcaatttcga tgatgcagct tgggcgcagg gtcgatgcga 6180

cgcaatcgtc cgatccggag ccgggactgt cgggcgtaca caaatcgccc gcagaagcgc 6240

ggccgtctgg accgatggct gtgtagaagt actcgccgat agtggaaacc gacgccccag 6300

cactcgtccg agggcaaagg aatagcacgt gctacgagat ttcgattcca ccgccgcctt 6360

ctatgaaagg ttgggcttcg gaatcgtttt ccgggacgcc ggctggatga tcctccagcg 6420

cggggatctc atgctggagt tcttcgccca ccccaacttg tttattgcag cttataatgg 6480

ttacaaataa agcaatagca tcacaaattt cacaaataaa gcatttttt cactgcattc 6540

tagttgtggt ttgtccaaac tcatcaatgt atcttatcat gtctgtatac cgtcgacctc 6600

tagctagagc ttggcgtaat catggtcata gctgtttcct gtgtgaaatt gttatccgct 6660

cacaattcca cacaacatac gagccggaag cataaagtgt aaagcctggg gtgcctaatg 6720

agtgagctaa ctcacattaa ttgcgttgcg ctcactgccc gctttccagt cgggaaacct 6780

gtcgtgccag ctgcattaat gaatcggcca acgcgcgggg agaggcggtt tgcgtattgg 6840

gcgctcttcc gcttcctcgc tcactgactc gctgcgctcg gtcgttcggc tgcggcgagc 6900

ggtatcagct cactcaaagg cggtaatacg gttatccaca gaatcagggg ataacgcagg 6960

aaagaacatg tgagcaaaag gccagcaaaa ggccaggaac cgtaaaaagg ccgcgttgct 7020

ggcgtttttc cataggctcc gccccctga cgagcatcac aaaaatcgac gctcaagtca 7080

gaggtggcga aacccgacag gactataaag ataccaggcg tttccccctg gaagctccct 7140

cgtgcgctct cctgttccga ccctgccgct taccggatac ctgtccgcct ttctcccttc 7200

gggaagcgtg gcgctttctc atagctcacg ctgtaggtat ctcagttcgg tgtaggtcgt 7260

tcgctccaag ctgggctgtg tgcacgaacc ccccgttcag cccgaccgct gcgccttatc 7320

cggtaactat cgtcttgagt ccaacccggt aagacacgac ttatcgccac tggcagcagc 7380

cactggtaac aggattagca gagcgaggta tgtaggcggt gctacagagt tcttgaagtg 7440

gtggcctaac tacggctaca ctagaagaac agtatttggt atctgcgctc tgctgaagcc 7500

agttaccttc ggaaaaagag ttggtagctc ttgatccggc aaacaaacca ccgctggtag 7560

cggtttttt gtttgcaagc agcagattac gcgcagaaaa aaaggatctc aagaagatcc 7620

tttgatcttt tctacggggt ctgacgctca gtggaacgaa aactcacgtt aagggatttt 7680

ggtcatgaga ttatcaaaaa ggatcttcac ctagatcctt ttaaattaaa aatgaagttt 7740

taaatcaatc taaagtatat atgagtaaac ttggtctgac agttaccaat gcttaatcag 7800

tgaggcacct atctcagcga tctgtctatt tcgttcatcc atagttgcct gactccccgt 7860

cgtgtagata actacgatac gggagggctt accatctggc cccagtgctg caatgatacc 7920

gcgagaccca cgctcaccgg ctccagattt atcagcaata aaccagccag ccggaagggc 7980

cgagcgcaga agtggtcctg caactttatc cgcctccatc cagtctatta attgttgccg 8040

ggaagctaga gtaagtagtt cgccagttaa tagtttgcgc aacgttgttg ccattgctac 8100

aggcatcgtg gtgtcacgct cgtcgtttgg tatggcttca ttcagctccg gttcccaacg 8160

atcaaggcga gttacatgat cccccatgtt gtgcaaaaaa gcggttagct ccttcggtcc 8220

tccgatcgtt gtcagaagta agttggccgc agtgttatca ctcatggtta tggcagcact 8280

gcataattct cttactgtca tgccatccgt aagatgcttt tctgtgactg gtgagtactc 8340

aaccaagtca ttctgagaat agtgtatgcg gcgaccgagt tgctcttgcc cggcgtcaat 8400

acgggataat accgcgccac atagcagaac tttaaaagtg ctcatcattg gaaaacgttc 8460

ttcggggcga aaactctcaa ggatcttacc gctgttgaga tccagttcga tgtaacccac 8520

tcgtgcaccc aactgatctt cagcatcttt tactttcacc agcgtttctg ggtgagcaaa 8580

aacaggaagg caaaatgccg caaaaaaggg aataagggcg acacggaaat gttgaatact 8640

catactcttc ctttttcaat attattgaag catttatcag ggttattgtc tcatgagcgg 8700

atacatattt gaatgtattt agaaaaataa acaaataggg gttccgcgca catttccccg 8760

aaaagtgcca cctgacg 8777

<210> 143
<211> 8792
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Vector pIg-C910-Clambda

<220>
<221> misc_feature
<222> (1330)..(3869)
<223> Stuffer

<400> 143
tcgacggatc gggagatctc ccgatcccct atggtgcact ctcagtacaa tctgctctga 60

tgccgcatag ttaagccagt atctgctccc tgcttgtgtg ttggaggtcg ctgagtagtg 120

cgcgagcaaa atttaagcta caacaaggca aggcttgacc gacaattgtt aattaacatg 180

aagaatctgc ttagggttag gcgttttgcg ctgcttcgct aggtggtcaa tattggccat 240

tagccatatt attcattggt tatatagcat aaatcaatat tggctattgg ccattgcata 300

cgttgtatcc atatcataat atgtacattt atattggctc atgtccaaca ttaccgccat 360

gttgacattg attattgact agttattaat agtaatcaat tacggggtca ttagttcata 420

gcccatatat ggagttccgc gttacataac ttacggtaaa tggcccgcct ggctgaccgc 480
ccaacgaccc ccgcccattg acgtcaataa tgacgtatgt tcccatagta acgccaatag 540
ggactttcca ttgacgtcaa tgggtggagt atttacggta aactgcccac ttggcagtac 600
atcaagtgta tcatatgcca agtacgcccc ctattgacgt caatgacggt aaatggcccg 660
cctggcatta tgcccagtac atgaccttat gggactttcc tacttggcag tacatctacg 720
tattagtcat cgctattacc atggtgatgc ggttttggca gtacatcaat gggcgtggat 780
agcggtttga ctcacgggga tttccaagtc tccaccccat tgacgtcaat gggagtttgt 840
tttggcacca aaatcaacgg gactttccaa aatgtcgtaa caactccgcc ccattgacgc 900
aaatgggcgg taggcgtgta cggtgggagg tctatataag cagagctcgt ttagtgaacc 960
gtcagatcgc ctggagacgc catccacgct gttttgacct ccatagaaga caccgggacc 1020
gatccagcct ccgcggccgg gaacggtgca ttggaatcga tgactctctt aggtagcctt 1080
gcagaagttg gtcgtgaggc actgggcagg taagtatcaa ggttacaaga caggtttaag 1140
gagatcaata gaaactgggc ttgtcgagac agagaagact cttgcgtttc tgataggcac 1200
ctattggtct tactgacatc cactttgcct ttctctccac aggtgtccac tcccagttca 1260
attacagctc gccaccatgc ggttctccgc tcagctgctg ggccttctgg tgctgtggat 1320
tcccggcgtc tcgagatcta tcgatgcatg ccatggtacc aagcttgcca ccatgagcag 1380
cagctcttgg ctgctgctga gcctggtggc cgtgacagcc gcccagagca ccatcgagga 1440
gcaggccaag accttcctgg acaagttcaa ccacgaggcc gaggacctgt tctaccagag 1500
cagcctggcc agctggaact acaacaccaa catcaccgag gagaacgtgc agaacatgaa 1560
caacgccggc gacaagtgga gcgccttcct gaaggagcag agcacactgg cccagatgta 1620
ccccctgcag gagatccaga acctgaccgt gaagctgcag ctgcaggccc tgcagcagaa 1680
cggcagcagc gtgctgagcg aggacaagag caagcggctg aacaccatcc tgaacaccat 1740
gtccaccatc tacagcaccg gcaaagtgtg caaccccgac aacccccagg agtgcctgct 1800
gctggagccc ggcctgaacg agatcatggc caacagcctg gactacaacg agcggctgtg 1860
ggcctgggag agctggcgga gcgaagtggg caagcagctg cggcccctgt acgaggagta 1920
cgtggtgctg aagaacgaga tggccagggc caaccactac gaggactacg gcgactactg 1980
gagaggcgac tacgaagtga acggcgtgga cggctacgac tacagcagag gccagctgat 2040
cgaggacgtg gagcacacct tcgaggagat caagcctctg tacgagcacc tgcacgccta 2100
cgtgcgggcc aagctgatga acgcctaccc cagctacatc agccccatcg gctgcctgcc 2160
cgcccacctg ctgggcgaca tgtggggccg gttctggacc aacctgtaca gcctgaccgt 2220
gcccttcggc cagaagccca acatcgacgt gaccgacgcc atggtggacc aggcctggga 2280

cgcccagcgg atcttcaagg aggccgagaa gttcttcgtg agcgtgggcc tgcccaacat 2340

gacccagggc ttttgggaga acagcatgct gaccgacccc ggcaatgtgc agaaggccgt 2400

gtgccacccc accgcctggg acctgggcaa gggcgacttc cggatcctga tgtgcaccaa 2460

agtgaccatg gacgacttcc tgaccgccca ccacgagatg ggccacatcc agtacgacat 2520

ggcctacgcc gcccagccct tcctgctgcg gaacggcgcc aacgagggct ttcacgaggc 2580

cgtgggcgag atcatgagcc tgagcgccgc caccccaag cacctgaaga gcatcggcct 2640

gctgagcccc gacttccagg aggacaacga gaccgagatc aacttcctgc tgaagcaggc 2700

cctgaccatc gtgggcaccc tgcccttcac ctacatgctg gagaagtggc ggtggatggt 2760

gtttaagggc gagatcccca aggaccagtg gatgaagaag tggtgggaga tgaagcggga 2820

gatcgtgggc gtggtggagc ccgtgcccca cgacgagacc tactgcgacc ccgccagcct 2880

gttccacgtg agcaacgact actccttcat ccggtactac acccggaccc tgtaccagtt 2940

ccagttccag gaggccctgt gccaggccgc caagcacgag ggccccctgc acaagtgcga 3000

catcagcaac agcaccgagg ccggacagaa actgttcaac atgctgcggc tgggcaagag 3060

cgagccctgg accctggccc tggagaatgt ggtgggcgcc aagaacatga atgtgcgccc 3120

cctgctgaac tacttcgagc ccctgttcac ctggctgaag gaccagaaca agaacagctt 3180

cgtgggctgg agcaccgact ggagccccta cgccgaccag agcatcaaag tgcggatcag 3240

cctgaagagc gccctgggcg acaaggccta cgagtggaac gacaacgaga tgtacctgtt 3300

ccggagcagc gtggcctatg ccatgcggca gtacttcctg aaagtgaaga accagatgat 3360

cctgttcggc gaggaggacg tgagagtggc caacctgaag ccccggatca gcttcaactt 3420

cttcgtgacc gcccccaaga acgtgagcga catcatcccc cggaccgaag tggagaaggc 3480

catccggatg agccggagcc ggatcaacga cgccttccgg ctgaacgaca actccctgga 3540

gttcctgggc atccagccca ccctgggccc tcccaaccag ccccccgtga gcatctggct 3600

gatcgtgttt ggcgtggtga tgggcgtgat cgtggtggga atcgtgatcc tgatcttcac 3660

cggcatccgg gaccggaaga agaagaacaa ggcccggagc ggcgagaacc cctacgccag 3720

catcgatatc agcaagggcg agaacaaccc cggcttccag aacaccgacg acgtgcagac 3780

cagcttctga taatctagaa cgagctcgaa ttcgaagctt ctgcagacgc gtcgacgtca 3840

tatggatccg atatcgccgt ggcggccgca ggccagccca aggccgctcc cagcgtgacc 3900

ctgttccccc cctcctccga ggagctgcag gccaacaagg ccaccctggt gtgcctcatc 3960

agcgacttct accctggcgc cgtgaccgtg gcctggaagg ccgacagcag ccccgtgaag 4020

gccggcgtgg agaccaccac ccccagcaag cagagcaaca acaagtacgc cgccagcagc 4080

tacctgagcc tcacccccga gcagtggaag agccaccgga gctacagctg ccaggtgacc 4140

cacgagggca gcaccgtgga gaagaccgtg gcccccaccg agtgcagcta atagacttaa 4200

gtttaaaccg ctgatcagcc tcgactgtgc cttctagttg ccagccatct gttgtttgcc 4260

cctccccccgt gccttccttg accctggaag gtgccactcc cactgtcctt tcctaataaa 4320

atgaggaaat tgcatcgcat tgtctgagta ggtgtcattc tattctgggg ggtggggtgg 4380

ggcaggacag caaggggggag gattgggaag acaatagcag gcatgctggg gatgcggtgg 4440

gctctatggc ttctgaggcg gaaagaacca gctggggctc taggggggtat ccccacgcgc 4500

cctgtagcgg cgcattaagc gcggcgggtg tggtggttac gcgcagcgtg accgctacac 4560

ttgccagcgc cctagcgccc gctcctttcg ctttcttccc ttcctttctc gccacgttcg 4620

ccggctttcc ccgtcaagct ctaaatcggg ggctcccttt agggttccga tttagtgctt 4680

tacggcacct cgaccccaaa aaacttgatt agggtgatgg ttcacgtagt gggccatcgc 4740

cctgatagac ggtttttcgc cctttgacgt tggagtccac gttctttaat agtggactct 4800

tgttccaaac tggaacaaca ctcaacccta tctcggtcta ttcttttgat ttataaggga 4860

ttttggccat ttcggcctat tggttaaaaa atgagctgat ttaacaaaaa tttaacgcga 4920

attaattctg tggaatgtgt gtcagttagg gtgtggaaag tccccaggct ccccagcagg 4980

cagaagtatg caaagcatgc atctcaatta gtcagcaacc aggtgtggaa agtccccagg 5040

ctccccagca ggcagaagta tgcaaagcat gcatctcaat tagtcagcaa ccatagtccc 5100

gcccctaact ccgcccatcc cgcccctaac tccgcccagt tccgcccatt ctccgcccca 5160

tggctgacta attttttttа tttatgcaga ggccgaggcc gcctctgcct ctgagctatt 5220

ccagaagtag tgaggaggct tttttggagg cctaggcttt tgcaaaaagc tcccgggagc 5280

ttgtatatcc attttcggat ctgatcagca cgtgatgaaa aagcctgaac tcaccgcgac 5340

gtctgtcgag aagtttctga tcgaaaagtt cgacagcgtc tccgacctga tgcagctctc 5400

ggagggcgaa gaatctcgtg ctttcagctt cgatgtagga gggcgtggat atgtcctgcg 5460

ggtaaatagc tgcgccgatg gtttctacaa agatcgttat gtttatcggc actttgcatc 5520

ggccgcgctc ccgattccgg aagtgcttga cattggggaa ttcagcgaga gcctgaccta 5580

ttgcatctcc cgccgtgcac agggtgtcac gttgcaagac ctgcctgaaa ccgaactgcc 5640

cgctgttctg cagccggtcg cggaggccat ggatgcgatc gctgcggccg atcttagcca 5700

gacgagcggg ttcggcccat tcggaccgca aggaatcggt caatacacta catggcgtga 5760

tttcatatgc gcgattgctg atccccatgt gtatcactgg caaactgtga tggacgacac 5820

cgtcagtgcg tccgtcgcgc aggctctcga tgagctgatg ctttgggccg aggactgccc 5880

cgaagtccgg cacctcgtgc acgcggattt cggctccaac aatgtcctga cggacaatgg 5940

ccgcataaca gcggtcattg actggagcga ggcgatgttc ggggattccc aatacgaggt 6000

cgccaacatc ttcttctgga ggccgtggtt ggcttgtatg gagcagcaga cgcgctactt 6060

cgagcggagg catccggagc ttgcaggatc gccgcggctc cgggcgtata tgctccgcat 6120

tggtcttgac caactctatc agagcttggt tgacggcaat ttcgatgatg cagcttgggc 6180

gcagggtcga tgcgacgcaa tcgtccgatc cggagccggg actgtcgggc gtacacaaat 6240

cgcccgcaga agcgcggccg tctggaccga tggctgtgta gaagtactcg ccgatagtgg 6300

aaaccgacgc cccagcactc gtccgagggc aaaggaatag cacgtgctac gagatttcga 6360

ttccaccgcc gccttctatg aaaggttggg cttcggaatc gttttccggg acgccggctg 6420

gatgatcctc cagcgcgggg atctcatgct ggagttcttc gcccacccca acttgtttat 6480

tgcagcttat aatggttaca aataaagcaa tagcatcaca aatttcacaa ataaagcatt 6540

tttttcactg cattctagtt gtggtttgtc caaactcatc aatgtatctt atcatgtctg 6600

tataccgtcg acctctagct agagcttggc gtaatcatgg tcatagctgt ttcctgtgtg 6660

aaattgttat ccgctcacaa ttccacacaa catacgagcc ggaagcataa agtgtaaagc 6720

ctggggtgcc taatgagtga gctaactcac attaattgcg ttgcgctcac tgcccgcttt 6780

ccagtcggga aacctgtcgt gccagctgca ttaatgaatc ggccaacgcg cggggagagg 6840

cggtttgcgt attgggcgct cttccgcttc ctcgctcact gactcgctgc gctcggtcgt 6900

tcggctgcgg cgagcggtat cagctcactc aaaggcggta atacggttat ccacagaatc 6960

aggggataac gcaggaaaga acatgtgagc aaaaggccag caaaaggcca ggaaccgtaa 7020

aaaggccgcg ttgctggcgt ttttccatag gctccgcccc cctgacgagc atcacaaaaa 7080

tcgacgctca agtcagaggt ggcgaaaccc gacaggacta taaagatacc aggcgtttcc 7140

ccctggaagc tccctcgtgc gctctcctgt tccgaccctg ccgcttaccg gatacctgtc 7200

cgcctttctc ccttcgggaa gcgtggcgct ttctcatagc tcacgctgta ggtatctcag 7260

ttcggtgtag gtcgttcgct ccaagctggg ctgtgtgcac gaacccccgg ttcagcccga 7320

ccgctgcgcc ttatccggta actatcgtct tgagtccaac ccggtaagac acgacttatc 7380

gccactggca gcagccactg gtaacaggat tagcagagcg aggtatgtag gcggtgctac 7440

agagttcttg aagtggtggc ctaactacgg ctacactaga agaacagtat ttggtatctg 7500

cgctctgctg aagccagtta ccttcggaaa aagagttggt agctcttgat ccggcaaaca 7560

aaccaccgct ggtagcggtt tttttgtttg caagcagcag attacgcgca gaaaaaaagg 7620

atctcaagaa gatcctttga tcttttctac ggggtctgac gctcagtgga acgaaaactc 7680

acgttaaggg attttggtca tgagattatc aaaaaggatc ttcacctaga tccttttaaa 7740

ttaaaaatga agttttaaat caatctaaag tatatatgag taaacttggt ctgacagtta 7800

ccaatgctta atcagtgagg cacctatctc agcgatctgt ctatttcgtt catccatagt 7860

tgcctgactc cccgtcgtgt agataactac gatacgggag ggcttaccat ctggccccag 7920

tgctgcaatg ataccgcgag acccacgctc accggctcca gatttatcag caataaacca 7980

gccagccgga agggccgagc gcagaagtgg tcctgcaact ttatccgcct ccatccagtc 8040

tattaattgt tgccgggaag ctagagtaag tagttcgcca gttaatagtt tgcgcaacgt 8100

tgttgccatt gctacaggca tcgtggtgtc acgctcgtcg tttggtatgg cttcattcag 8160

ctccggttcc caacgatcaa ggcgagttac atgatccccc atgttgtgca aaaaagcggt 8220

tagctccttc ggtcctccga tcgttgtcag aagtaagttg gccgcagtgt tatcactcat 8280

ggttatggca gcactgcata attctcttac tgtcatgcca tccgtaagat gcttttctgt 8340

gactggtgag tactcaacca agtcattctg agaatagtgt atgcggcgac cgagttgctc 8400

ttgcccggcg tcaatacggg ataataccgc gccacatagc agaactttaa aagtgctcat 8460

cattggaaaa cgttcttcgg ggcgaaaact ctcaaggatc ttaccgctgt tgagatccag 8520

ttcgatgtaa cccactcgtg cacccaactg atcttcagca tcttttactt tcaccagcgt 8580

ttctgggtga gcaaaaacag gaaggcaaaa tgccgcaaaa aagggaataa gggcgacacg 8640

gaaatgttga atactcatac tcttcctttt tcaatattat tgaagcattt atcagggtta 8700

ttgtctcatg agcggataca tatttgaatg tatttagaaa aataaacaaa taggggttcc 8760

gcgcacattt ccccgaaaag tgccacctga cg 8792

<210> 144
<211> 23
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Primer OK1 (HuVK1B)

<400> 144
gacatccagw tgacccagtc tcc 23

<210> 145
<211> 23
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Primer OK2 (HuVK2)

<400> 145
gatgttgtga tgactcagtc tcc 23

<210> 146
<211> 23
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Primer OK3 (HuVK2B2)

<400> 146
gatattgtga tgacccagac tcc 23

<210> 147
<211> 23
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Primer OK4 (HuVK3B)

<400> 147
gaaattgtgw tgacrcagtc tcc 23

<210> 148
<211> 23
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Primer OK5 (HuVK5)

<400> 148
gaaacgacac tcacgcagtc tcc 23

<210> 149
<211> 23
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Primer OK6 (HuVK6)

<400> 149
gaaattgtgc tgactcagtc tcc 23

<210> 150
<211> 24
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Primer OCK (HuCK)

<400> 150
acactctccc ctgttgaagc tctt 24

<210> 151
<211> 23
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>

<223> Primer OL1 (HuVL1A)

<400> 151
cagtctgtgc tgactcagcc acc 23

<210> 152
<211> 23
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Primer OL1 (HuVL1B)

<400> 152
cagtctgtgy tgacgcagcc gcc 23

<210> 153
<211> 23
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Primer OL1 (HuVL1C)

<400> 153
cagtctgtcg tgacgcagcc gcc 23

<210> 154
<211> 20
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> OL2 (HuVL2B)

<400> 154
cagtctgccc tgactcagcc 20

<210> 155
<211> 23
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> OL3 (HuVL3A)

<400> 155
tcctatgwgc tgactcagcc acc 23

<210> 156
<211> 23
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> OL4 (HuVL3B)

<400> 156
tcttctgagc tgactcagga ccc 23

<210> 157
<211> 20
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> OL5 (HuVL4B)

<400> 157
cagcytgtgc tgactcaatc 20

<210> 158
<211> 23
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> OL6 (HuVL5)

<400> 158
caggctgtgc tgactcagcc gtc 23

<210> 159
<211> 23
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> OL7 (HuVL6)

<400> 159
aattttatgc tgactcagcc cca 23

<210> 160
<211> 23
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> OL8 (HuVL7/8)

<400> 160
cagrctgtgg tgacycagga gcc 23

<210> 161
<211> 23
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> OL9 (HuVL9)

<400> 161
cwgcctgtgc tgactcagcc mcc 23

<210> 162
<211> 18
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> OL9 (HuVL10)

<400> 162
caggcagggc tgactcag 18

<210> 163
<211> 23
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> OCL (HuCL2)

<400> 163
tgaacattct gtaggggcca ctg 23

<210> 164
<211> 23
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> OCL (HuCL7)

<400> 164
agagcattct gcaggggcca ctg 23

<210> 165
<211> 23
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> OH1(HuVH1B7A)

<400> 165
cagrtgcagc tggtgcartc tgg 23

<210> 166
<211> 23
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> OH1 (HuVH1C)

<400> 166
saggtccagc tggtrcagtc tgg 23

<210> 167
<211> 23
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> OH2 (HuVH2B)

<400> 167
cagrtcacct tgaaggagtc tgg 23

<210> 168
<211> 18
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> OH3 (HuVH3A)

<400> 168
gaggtgcagc tggtggag 18

<210> 169
<211> 23
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> OH4 (HuVH3C)

<400> 169
gaggtgcagc tggtggagwc ygg 23

<210> 170
<211> 23
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> OH5 (HuVH4B)

<400> 170
caggtgcagc tacagcagtg ggg 23

<210> 171
<211> 23
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> OH6 (HuVH4C)

<400> 171
cagstgcagc tgcaggagtc sgg 23

<210> 172
<211> 23

<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> OH7 (HuVH6A)

<400> 172
caggtacagc tgcagcagtc agg 23

<210> 173
<211> 24
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> OCM (HuCIgM)

<400> 173
tggaagaggc acgttctttt cttt 24

<210> 174
<211> 41
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> OK1S (HuVK1B-SAL)

<400> 174
tgagcacaca ggtcgacgga catccagwtg acccagtctc c 41

<210> 175
<211> 41
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> OK2S (HuVK2-SAL)

<400> 175
tgagcacaca ggtcgacgga tgttgtgatg actcagtctc c 41

<210> 176
<211> 41
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> OK3S (HuVK2B2-SAL)

<400> 176
tgagcacaca ggtcgacgga tattgtgatg acccagactc c 41

<210> 177
<211> 41
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> OK4S (HuVK3B-SAL)

<400> 177
tgagcacaca ggtcgacgga aattgtgwtg acrcagtctc c 41

<210> 178
<211> 41
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> OK5S (HuVK5-SAL)

<400> 178
tgagcacaca ggtcgacgga aacgacactc acgcagtctc c 41

<210> 179
<211> 41
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> OK6S (HuVK6-SAL)

<400> 179
tgagcacaca ggtcgacgga aattgtgctg actcagtctc c 41

<210> 180
<211> 48
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> OJK1 (HuJK1-NOT)

<400> 180
gagtcattct cgacttgcgg ccgcacgttt gatttccacc ttggtccc 48

<210> 181
<211> 48
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> OJK2 (HuJK2-NOT)

<400> 181
gagtcattct cgacttgcgg ccgcacgttt gatctccagc ttggtccc 48

<210> 182
<211> 48
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>

<223> OJK3 (HuJK3-NOT)

<400> 182
gagtcattct cgacttgcgg ccgcacgttt gatatccact ttggtccc 48

<210> 183
<211> 48
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> OJK4 (HuJK4-NOT)

<400> 183
gagtcattct cgacttgcgg ccgcacgttt gatctccacc ttggtccc 48

<210> 184
<211> 48
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> OJK5 (HuJK5-NOT)

<400> 184
gagtcattct cgacttgcgg ccgcacgttt aatctccagt cgtgtccc 48

<210> 185
<211> 41
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> OL1S (HuVL1A-SAL)

<400> 185
tgagcacaca ggtcgacgca gtctgtgctg actcagccac c 41

<210> 186
<211> 41
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> OL1S (HuVL1B-SAL)

<400> 186
tgagcacaca ggtcgacgca gtctgtgytg acgcagccgc c 41

<210> 187
<211> 41
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> OL1S (HuVL1C-SAL)

<400> 187
tgagcacaca ggtcgacgca gtctgtcgtg acgcagccgc c 41

<210> 188
<211> 38
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> OL2S (HuVL2B-SAL)

<400> 188
tgagcacaca ggtcgacgca gtctgccctg actcagcc 38

<210> 189
<211> 41
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> OL3S (HuVL3A-SAL)

<400> 189
tgagcacaca ggtcgacgtc ctatgwgctg actcagccac c 41

<210> 190
<211> 41
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> OL4S (HuVL3B-SAL)

<400> 190
tgagcacaca ggtcgacgtc ttctgagctg actcaggacc c 41

<210> 191
<211> 38
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> OL5S (HuVL4B-SAL)

<400> 191
tgagcacaca ggtcgacgca gcytgtgctg actcaatc 38

<210> 192
<211> 41
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> OL6S (HuVL5-SAL)

<400> 192
tgagcacaca ggtcgacgca ggctgtgctg actcagccgt c 41

<210> 193
<211> 41
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> OL7S (HuVL6-SAL)

<400> 193
tgagcacaca ggtcgacgaa ttttatgctg actcagcccc a 41

<210> 194
<211> 41
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> OL8S (HuVL7/8-SAL)

<400> 194
tgagcacaca ggtcgacgca grctgtggtg acycaggagc c 41

<210> 195
<211> 41
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> OL9S (HuVL9-SAL)

<400> 195
tgagcacaca ggtcgacgcw gcctgtgctg actcagccmc c 41

<210> 196
<211> 36
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> OL9S (HuVL10-SAL)

<400> 196
tgagcacaca ggtcgacgca ggcagggctg actcag 36

<210> 197
<211> 48
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> OJL1 (HuJL1-NOT)

<400> 197
gagtcattct cgacttgcgg ccgcacctag gacggtgacc ttggtccc 48

<210> 198
<211> 48
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> OJL2 (HuJL2/3-NOT)

<400> 198
gagtcattct cgacttgcgg ccgcacctag gacggtcagc ttggtccc 48

<210> 199
<211> 48
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> OJL3 (HuJL7-NOT)

<400> 199
gagtcattct cgacttgcgg ccgcaccgag gacggtcagc tgggtgcc 48

<210> 200
<211> 56
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> OH1S (HuVH1B-SFI)

<400> 200
gtcctcgcaa ctgcggccca gccggccatg gcccagrtgc agctggtgca rtctgg 56

<210> 201
<211> 56
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> OH1S (HuVH1C-SFI)

<400> 201
gtcctcgcaa ctgcggccca gccggccatg gccsaggtcc agctggtrca gtctgg 56

<210> 202
<211> 56
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> OH2S (HuVH2B-SFI)

<400> 202
gtcctcgcaa ctgcggccca gccggccatg gcccagrtca ccttgaagga gtctgg 56

<210> 203
<211> 51

<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> OH3S (HuVH3A-SFI)

<400> 203
gtcctcgcaa ctgcggccca gccggccatg gccgaggtgc agctggtgga g 51

<210> 204
<211> 56
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> OH4S (HuVH3C-SFI)

<400> 204
gtcctcgcaa ctgcggccca gccggccatg gccgaggtgc agctggtgga gwcygg 56

<210> 205
<211> 56
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> OH5S (HuVH4B-SFI)

<400> 205
gtcctcgcaa ctgcggccca gccggccatg gcccaggtgc agctacagca gtgggg 56

<210> 206
<211> 56
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> OH6S (HuVH4C-SFI)

<400> 206
gtcctcgcaa ctgcggccca gccggccatg gcccagstgc agctgcagga gtcsgg 56

<210> 207
<211> 56
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> OH7S (HuVH6A-SFI)

<400> 207
gtcctcgcaa ctgcggccca gccggccatg gcccaggtac agctgcagca gtcagg 56

<210> 208
<211> 36
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> OJH1 (HuJH1/2-XHO)

<400> 208
gagtcattct cgactcgaga crgtgaccag ggtgcc 36

<210> 209
<211> 36
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> OJH2 (HuJH3-XHO)

<400> 209
gagtcattct cgactcgaga cggtgaccat tgtccc 36

<210> 210
<211> 36
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> OJH3 (HuJH4/5-XHO)

<400> 210
gagtcattct cgactcgaga cggtgaccag ggttcc 36

<210> 211
<211> 36
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> OJH4 (HuJH6-XHO)

<400> 211
gagtcattct cgactcgaga cggtgaccgt ggtccc 36

<210> 212
<211> 735
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> SC06-141

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(735)

<400> 212
gag gtc cag ctg gtg cag tct ggg gct gag gtg aag aag cct ggg gcc 48
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

```
tca gtg aag gtc tcc tgc aag gct tct ggg tac acc ttc acc ggc tac      96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

tat gtg tac tgg gtg cga cag gcc cct gga caa ggg ctt gag tgg atg     144
Tyr Val Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

gga tgg atc agc gct tac aat ggt aac aca aac tat gca cag aag ttc     192
Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

cag ggc aga gtc acg att acc gcg gac aaa tcc acg agc aca gcc tac     240
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

atg gag ctg agc agc ctg aga tct gaa gac acg gct gtg tat tac tgt     288
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga agt aga tcc ctg gac gtc tgg ggc caa ggg acc acg gtc acc     336
Ala Arg Ser Arg Ser Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
            100                 105                 110

gtc tcg agc ggt acg ggc ggt tca ggc gga acc ggc agc ggc act ggc     384
Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly Thr Gly Ser Gly Thr Gly
        115                 120                 125

ggg tcg acg gat gtt gtg atg act cag tct cca gac tcc ctg gct gtg     432
Gly Ser Thr Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val
    130                 135                 140

tct ctg ggc gag agg gcc acc atc aac tgc aag tcc agc cag agt gtt     480
Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val
145                 150                 155                 160

tta tac agc tcc aac aat aag aac tac tta gct tgg tac cag cag aaa     528
Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
                165                 170                 175

cca gga cag cct cct aag ctg ctc att tac tgg gca tct acc cgg gaa     576
Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu
            180                 185                 190

tcc ggg gtc cct gac cga ttc agt ggc agc ggg tct ggg aca gat ttc     624
Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
        195                 200                 205

act ctc acc atc agc agc ctg cag gct gaa gat gtg gca gtt tat tac     672
Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr
    210                 215                 220

tgt cag caa tat tat agt act cct ctc act ttc ggc gga ggg acc aaa     720
Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
225                 230                 235                 240

gtg gat atc aaa cgt                                                735
Val Asp Ile Lys Arg
                245
```

<210> 213

<211> 245
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 213

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Ser Arg Ser Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly Thr Gly Ser Gly Thr Gly
115 120 125

Gly Ser Thr Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val
130 135 140

Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val
145 150 155 160

Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
165 170 175

Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu
180 185 190

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
195 200 205

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr

```
    210                 215                 220

Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
225                 230                 235                 240

Val Asp Ile Lys Arg
                245
```

<210> 214
<211> 741
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> SC06-272

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(741)

<400> 214

```
cag atg cag ctg gtg cag tct ggg gct gag gtg aag aag cct ggg tcc       48
Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1               5                   10                  15

tcg gtg aag gtc tcc tgc aag gct tct gga ggc acc ttc tcc agt tat       96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

gct atc acc tgg gtg cga cag gcc cct gga caa ggg ctt gag tgg atg      144
Ala Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

gga ggg atc atc ggt atg ttt ggt tca aca aac tac gca cag aac ttc      192
Gly Gly Ile Ile Gly Met Phe Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gln Asn Phe
    50                  55                  60

cag ggc aga gtc acg att acc gcg gac gaa tcc acg agc aca gcc tac      240
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

atg gag ctg agc agc ctc aga tct gag gac acg gcc gtg tat tac tgt      288
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga agt act ggt tat tac cct gca tac ctc cac cac tgg ggc cag      336
Ala Arg Ser Thr Gly Tyr Tyr Pro Ala Tyr Leu His His Trp Gly Gln
            100                 105                 110

ggc acc ctg gtc acc gtc tcg agc ggt acg ggc ggt tca ggc gga acc      384
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly Thr
        115                 120                 125

ggc agc ggc act ggc ggg tcg acg cag tct gcc ctg act cag cct cgc      432
Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg
    130                 135                 140

tca gtg tcc ggg tct cct gga cag tca gtc acc atc tcc tgc act gga      480
```

```
Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly
145                 150                 155                 160

acc agc agt gat gtt ggt ggt tat aac tat gtc tcc tgg tac caa cag      528
Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln
                165                 170                 175

cac cca ggc aaa gcc ccc aaa ctc atg att tat gat gtc agt aag cgg      576
His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Lys Arg
            180                 185                 190

ccc tca ggg gtc cct gat cgc ttc tct ggc tcc aag tct ggc aac acg      624
Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr
        195                 200                 205

gcc tcc ctg acc atc tct ggg ctc cag gct gag gat gag gct gat tat      672
Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr
    210                 215                 220

tac tgc agc tca tat aca agc agc agc act cat gtc ttc gga act ggg      720
Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr His Val Phe Gly Thr Gly
225                 230                 235                 240

acc aag gtc acc gtc cta ggt                                          741
Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
                245
```

<210> 215
<211> 247
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 215

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

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

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

Gly Gly Ile Ile Gly Met Phe Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gln Asn Phe
    50                  55                  60

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

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

```
Ala Arg Ser Thr Gly Tyr Tyr Pro Ala Tyr Leu His His Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly Thr
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg
    130                 135                 140

Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly
145                 150                 155                 160

Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln
                165                 170                 175

His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Lys Arg
            180                 185                 190

Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr
        195                 200                 205

Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr
    210                 215                 220

Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr His Val Phe Gly Thr Gly
225                 230                 235                 240

Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
                245
```

<210> 216
<211> 738
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> SC06-296

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(738)

<400> 216

```
gag gtg cag ctg gtg gag acc ggg gct gag gtg aag aag cct ggg gcc       48
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

tca gtg aag gtt tcc tgc aag gca tct gga tac acc ttc acc agc tac       96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30
```

```
tat atg cac tgg gtg cga cag gcc cct gga caa ggg ctt gag tgg atg      144
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

gga tgg atc aac cct aac agt ggt ggc aca aac tat gca cag aag ttt      192
Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

cag ggc agg gtc acc atg acc agg gac acg tcc atc agc aca gcc tac      240
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

atg gag ctg agc agg ctg aga tct gac gac acg gcc gtg tat tac tgt      288
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga gag ggg aaa tgg gga cct caa gcg gct ttt gat atc tgg ggc      336
Ala Arg Glu Gly Lys Trp Gly Pro Gln Ala Ala Phe Asp Ile Trp Gly
            100                 105                 110

caa ggg aca atg gtc acc gtc tcg agc ggt acg ggc ggt tca ggc gga      384
Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125

acc ggc agc ggc act ggc ggg tcg acg gaa att gtg atg acg cag tct      432
Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Glu Ile Val Met Thr Gln Ser
    130                 135                 140

cca ggc acc ctg tct ttg tct cca ggg gaa aga gcc acc ctc tcc tgc      480
Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
145                 150                 155                 160

agg gcc agt cag agt gtt agc agc agc tac tta gcc tgg tac cag cag      528
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
                165                 170                 175

aaa cct ggc cag gct ccc agg ctc ctc atc tat gat gca tcc agc agg      576
Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg
            180                 185                 190

gcc act gac atc cca gac agg ttc agt ggc agt ggg tct ggg aca gac      624
Ala Thr Asp Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
        195                 200                 205

ttc act ctc acc atc agc aga ctg gag cct gaa gat ttt gca gtg tat      672
Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr
    210                 215                 220

tac tgt cag cag tat ggt agc tca ctt tgg acg ttc ggc caa ggg acc      720
Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Leu Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr
225                 230                 235                 240

aag gtg gag atc aaa cgt                                              738
Lys Val Glu Ile Lys Arg
                245
```

<210> 217
<211> 246
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 217

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Glu Gly Lys Trp Gly Pro Gln Ala Ala Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110

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

Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Glu Ile Val Met Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
145 150 155 160

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
165 170 175

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg
180 185 190

Ala Thr Asp Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
195 200 205

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr
210 215 220

Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Leu Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr

```
225                 230                 235                 240

Lys Val Glu Ile Lys Arg
                245
```

<210> 218
<211> 738
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> SC06-301

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(738)

<400> 218

```
gag gtg cag ctg gta gag tct ggg gga ggc ttg gta cag cct ggg ggg        48
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc ttt agc atc tat        96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr
            20                  25                  30

gcc atg agc tgg gtc cgc cag gca cca ggg aag ggg ctg gag tgg gtc       144
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

tca gct att agt agt agt ggt gat agc acą tac tac gca gac tcc gtg       192
Ser Ala Ile Ser Ser Ser Gly Asp Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

aag ggc cgg ttc acc atc tcc aga gac aac gcc agg aac acg ctg tat       240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

ctg caa atg aac agt ctg aga gcc gag gac acg gct gtg tat tac tgt       288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga gcg tat ggc tac acg ttc gac ccc tgg ggc cag gga acc ctg       336
Ala Arg Ala Tyr Gly Tyr Thr Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110

gtc acc gtc tcg agc ggt acg ggc ggt tca ggc gga acc ggc agc ggc       384
Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly Thr Gly Ser Gly
        115                 120                 125

act ggc ggg tcg acg gaa att gtg ctg act cag tct cca ctc tcc ctg       432
Thr Gly Gly Ser Thr Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu
    130                 135                 140

ccc gtc acc cct gga gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag       480
Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln
145                 150                 155                 160

agc ctc ctg cat agt aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag       528
```

```
Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln
                165                 170                 175

aag cca ggg cag tct cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg      576
Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg
            180                 185                 190

gcc tcc ggg gtc cct gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat      624
Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
        195                 200                 205

ttt aca ctg aaa atc agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat      672
Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr
    210                 215                 220

tac tgc atg caa gct cta caa act ccc ctc act ttc ggc gga ggg acc      720
Tyr Cys Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr
225                 230                 235                 240

aag gtg gag atc aaa cgt                                              738
Lys Val Glu Ile Lys Arg
                245
```

<210> 219
<211> 246
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 219

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Ala Tyr Gly Tyr Thr Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110
```

```
Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly Thr Gly Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Gly Gly Ser Thr Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu
    130                 135                 140

Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln
145                 150                 155                 160

Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln
                165                 170                 175

Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg
            180                 185                 190

Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
        195                 200                 205

Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr
    210                 215                 220

Tyr Cys Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr
225                 230                 235                 240

Lys Val Glu Ile Lys Arg
                245
```

<210> 220
<211> 738
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> SC06-327

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(738)

<400> 220

```
gag gtg cag ctg gtg gag acc ggg gct gag gtg aag aag cct ggg tcc       48
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1               5                   10                  15

tcg gtg aag gtc tcc tgc aag gcc tct gga ggc acc ttc agg acc cat       96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Arg Thr His
            20                  25                  30

gct atc agt tgg gtg cga cag gcc cct gga caa ggg ctt gag tgg atg      144
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
```

```
gga ggg atc atc gct atc ttc gga aca gca aac tac gca cag aag ttc      192
Gly Gly Ile Ile Ala Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

cag ggc aga atc acg att acc gcg gac gaa tcc acg agt aca gcc tac      240
Gln Gly Arg Ile Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

atg gag ctg agc agc ctg aga tct gag gac acg gcc gtg tat ttc tgt      288
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
                85                  90                  95

gcg aga ggc agt ggt tat cat ata tcg aca ccc ttt gac aac tgg ggc      336
Ala Arg Gly Ser Gly Tyr His Ile Ser Thr Pro Phe Asp Asn Trp Gly
            100                 105                 110

cag gga acc ctg gtc acc gtc tcg agc ggt acg ggc ggt tca ggc gga      384
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125

acc ggc agc ggc act ggc ggg tcg acg tcc tat gtg ctg act cag cca      432
Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro
    130                 135                 140

ccc tcg gtg tca gtg gcc cca gga cag acg gcc agg att acc tgt ggg      480
Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly
145                 150                 155                 160

gga aac aac att gga agt aaa ggt gtg cac tgg tac cag cag aag cct      528
Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Gly Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
                165                 170                 175

ggc cag gcc cct gtg ctg gtc gtc tat gat gat agc gac cgg ccc tca      576
Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser
            180                 185                 190

ggg atc cct gag cga ttc tct ggc tcc aac tct ggg aac acg gcc acc      624
Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr
        195                 200                 205

ctg acc atc agc agg gtc gaa gcc ggg gat gag gcc gac tat tac tgt      672
Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
    210                 215                 220

cag gtg tgg gat agt agt agt gat cat gtg gta ttc ggc gga ggg acc      720
Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr
225                 230                 235                 240

aag ctg acc gtc cta ggt                                             738
Lys Leu Thr Val Leu Gly
                245
```

<210> 221
<211> 246
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 221

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly Ser Gly Tyr His Ile Ser Thr Pro Phe Asp Asn Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125

Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro
    130                 135                 140

Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly
145                 150                 155                 160

Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Gly Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
                165                 170                 175

Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser
            180                 185                 190

Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr
        195                 200                 205

Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
    210                 215                 220

Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr
225                 230                 235                 240

Lys Leu Thr Val Leu Gly
```

245

<210> 222
<211> 756
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> SC06-328

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(756)

<400> 222

```
gag gtg cag ctg gtg gag tct ggg gct gag gtg aag aag cct ggg tcc       48
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1               5                   10                  15

tcg gtg aag gtc tcc tgc aag gct tct gga cac atc ttc agc ggc tat       96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly His Ile Phe Ser Gly Tyr
            20                  25                  30

gca atc agt tgg gtg cga cag gcc cct gga caa ggg ctt gag tgg atg      144
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

gga ggg atc atc cct atc ttt ggt aca aca aac tac gca cag aag ttc      192
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

cag ggc aga gtc acg att acc gcg gac caa tcc acg agc aca gcc tac      240
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Gln Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

atg gac ctg agc aac ttg aga tct gag gac acg gcc gtc tat tac tgt      288
Met Asp Leu Ser Asn Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga gtg aaa gat gga tat tgt act ctt acc agc tgc cct gtc ggc      336
Ala Arg Val Lys Asp Gly Tyr Cys Thr Leu Thr Ser Cys Pro Val Gly
            100                 105                 110

tgg tac ttc gat ctc tgg ggc cgt ggc acc ctg gtc act gtc tcg agc      384
Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125

ggt acg ggc ggt tca ggc gga acc ggc agc ggc act ggc ggg tcg acg      432
Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr
    130                 135                 140

gaa att gtg atg acg cag tct cca ggc acc ctg tct ttg tct cca ggg      480
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
145                 150                 155                 160

gaa aga gcc acc ctc tcg tgc agg gcc agt cag agt gtt agc agc agc      528
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
                165                 170                 175

tac tta gcc tgg tac cag cag aaa cct ggc cag gct ccc agg ctc ctc      576
```

```
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
            180                 185                 190

atc ttt ggt gcc tcc agc agg gcc act ggc atc cca gac agg ttc agt      624
Ile Phe Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
        195                 200                 205

ggc agt ggg tct ggg aca gac ttc act ctc acc atc agc aga ctg gag      672
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
    210                 215                 220

cct gaa gat ttt gca gtg tat tac tgt cag cag tat ggt agc tca ctc      720
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Leu
225                 230                 235                 240

act ttc ggc gga ggg acc aag ctg gag atc aaa cgt                      756
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
                245                 250


<210>  223
<211>  252
<212>  PRT
<213>  Nhân tạo

<220>
<223>  Cấu trúc tổng hợp

<400>  223

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


Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly His Ile Phe Ser Gly Tyr
            20                  25                  30


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


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


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


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


Ala Arg Val Lys Asp Gly Tyr Cys Thr Leu Thr Ser Cys Pro Val Gly
            100                 105                 110


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

```
Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr
    130                 135                 140

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
                165                 170                 175

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
            180                 185                 190

Ile Phe Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
        195                 200                 205

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
    210                 215                 220

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
                245                 250
```

<210> 224
<211> 738
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> SC06-329

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(738)

<400> 224

```
gag gtc cag ctg gta cag tct ggg gct gag gtt aag aag cct ggg tcc       48
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1               5                   10                  15

tcg gtg aag gtc tcc tgc aag gct tct gga ggc atc ttc aga agc aat       96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ile Phe Arg Ser Asn
            20                  25                  30

tct atc agt tgg gtg cga cag gcc cct ggg caa ggg ctt gag tgg atg      144
Ser Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

gga ggg atc ttc gct ctt ttc gga aca aca gac tac gcg cag aag ttc      192
Gly Gly Ile Phe Ala Leu Phe Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60
```

```
cag ggc aga gtc acg att acc gcg gac gaa tct tcg acc aca gtc tac      240
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Ser Thr Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

ctg gag ctg agt agc ctg aca tct gag gac acg gcc gtt tat tac tgt      288
Leu Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga ggc agt ggc tac acc aca cgc aac tac ttt gac tac tgg ggc      336
Ala Arg Gly Ser Gly Tyr Thr Thr Arg Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

cag ggc acc ctg gtc acc gtc tcg agc ggt acg ggc ggt tca ggc gga      384
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125

acc ggc agc ggc act ggc ggg tcg acg gaa att gtg ctg act cag tct      432
Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
    130                 135                 140

cca ggc acc ctg tct ttg tct cca ggg gaa aga gcc aca ctc tcc tgc      480
Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
145                 150                 155                 160

agg gcc agt cag agt gtt agc agc aac tac tta ggc tgg tac cag cag      528
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Tyr Leu Gly Trp Tyr Gln Gln
                165                 170                 175

aaa cct ggc cag gct ccc agg ctc ctg atc tat ggt gca tcc agc agg      576
Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg
            180                 185                 190

gcc agt ggc atc cca gac agg ttc agt ggc ggt ggg tct ggg aca gac      624
Ala Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Gly Gly Ser Gly Thr Asp
        195                 200                 205

ttc act ctc acc atc agc aga ctg gag cct gaa gat ttt gca gtg tat      672
Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr
    210                 215                 220

tac tgt cag cag tat ggt agc tca ccc ctc act ttc ggc gga ggg acc      720
Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr
225                 230                 235                 240

aag gtg gag atc aaa cgt                                              738
Lys Val Glu Ile Lys Arg
                245
```

<210> 225
<211> 246
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 225

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

```
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ile Phe Arg Ser Asn
            20                  25                  30

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

Gly Gly Ile Phe Ala Leu Phe Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Gly Ser Gly Tyr Thr Thr Arg Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125

Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
    130                 135                 140

Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
145                 150                 155                 160

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Tyr Leu Gly Trp Tyr Gln Gln
                165                 170                 175

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg
            180                 185                 190

Ala Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Gly Gly Ser Gly Thr Asp
        195                 200                 205

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr
    210                 215                 220

Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr
225                 230                 235                 240

Lys Val Glu Ile Lys Arg
                245
```

<210> 226

<211> 729
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> SC06-332

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(729)

<400> 226

```
cag gtg cag ctg gtg cag tct ggg gct gag gtg aag aag cct ggg tcc       48
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1               5                   10                  15

tcg gta aag gtc tcc tgc aag gct tct gga ggc ccc ttc cgc aat ttt       96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Pro Phe Arg Asn Phe
            20                  25                  30

gct atc aac tgg gtg cga cag gcc cct gga caa ggg ctt gag tgg atg      144
Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

gga ggg atc atc gct gtc ttt ggg acg aca aag tac gca cat aag ttc      192
Gly Gly Ile Ile Ala Val Phe Gly Thr Thr Lys Tyr Ala His Lys Phe
    50                  55                  60

cag ggc aga gtc acc atc acc gcg gac gac tcc aca aat aca gct tac      240
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Asp Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

atg gag ctg ggc agc ctg aaa tct gag gac acg gcc gtg tat tac tgt      288
Met Glu Leu Gly Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga ggt ccc cac tac tac tcc tcc tac atg gac gtc tgg ggc gaa      336
Ala Arg Gly Pro His Tyr Tyr Ser Ser Tyr Met Asp Val Trp Gly Glu
            100                 105                 110

ggg acc acg gtc acc gtc tcg agc ggt acg ggc ggt tca ggc gga acc      384
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly Thr
        115                 120                 125

ggc agc ggc act ggc ggg tcg acg gac atc cag ttg acc cag tct cca      432
Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro
    130                 135                 140

tcc tcc ctg tct gca tct gta gga gac aga gtc acc atc act tgc cgg      480
Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
145                 150                 155                 160

gcg agt cag ggc att agc act tat tta gcc tgg tat cag cag aaa ccc      528
Ala Ser Gln Gly Ile Ser Thr Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
                165                 170                 175

ggg aaa gtt cct aaa ctc ctg atc tat gct gca tcc act ttg caa tca      576
Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser
            180                 185                 190

ggg gtc cca tct cgg ttc agt ggc agt gga tct ggg aca gat ttc act      624
```

```
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
        195                 200                 205

ctc acc atc agc agc ctg cag cct gaa gat gtt gca act tat tac tgt      672
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys
    210                 215                 220

caa aag tat aac agt gcc cct tct ttc ggc cct ggg acc aaa gtg gat      720
Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Ser Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp
225                 230                 235                 240

atc aaa cgt                                                          729
Ile Lys Arg
```

<210> 227
<211> 243
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 227

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Pro Phe Arg Asn Phe
            20                  25                  30

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

Gly Gly Ile Ile Ala Val Phe Gly Thr Thr Lys Tyr Ala His Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Gly Pro His Tyr Tyr Ser Ser Tyr Met Asp Val Trp Gly Glu
            100                 105                 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly Thr
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro
    130                 135                 140
```

```
Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
145                 150                 155                 160

Ala Ser Gln Gly Ile Ser Thr Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
                165                 170                 175

Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser
            180                 185                 190

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
        195                 200                 205

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys
    210                 215                 220

Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Ser Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp
225                 230                 235                 240

Ile Lys Arg
```

<210> 228
<211> 735
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> SC06-334

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(735)

<400> 228

```
gag gtg cag ctg gtg gag act ggg gct gag gtg aag aag cct ggg tcc       48
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1               5                   10                  15

tcg gtg aag gtc ccc tgc aaa tct tct gga agc ccc ttc agg agt aat       96
Ser Val Lys Val Pro Cys Lys Ser Ser Gly Ser Pro Phe Arg Ser Asn
            20                  25                  30

gct gtc agc tgg gtg cga cag gcc ccc gga caa ggg ctt gag tgg gtg      144
Ala Val Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

gga gga atc ctc ggt gtc ttt ggt tca cca agc tac gca cag aag ttc      192
Gly Gly Ile Leu Gly Val Phe Gly Ser Pro Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

cag ggc aga gtc acg att acc gcg gac gaa tcc acc aac aca gtc cac      240
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asn Thr Val His
65                  70                  75                  80
```

```
atg gag ctg aga ggt ttg aga tct gag gac acg gcc gtg tat tat tgt      288
Met Glu Leu Arg Gly Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga ggt cct acc tac tac tac tcc tac atg gac gtc tgg ggc aaa      336
Ala Arg Gly Pro Thr Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys
            100                 105                 110

ggg acc acg gtc acc gtc tcg agc ggt acg ggc ggt tca ggc gga acc      384
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly Thr
        115                 120                 125

ggc agc ggc act ggc ggg tcg acg tcc tat gtg ctg act cag cca ccc      432
Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro
    130                 135                 140

tcg gag tca gtg gcc cca gga cag acg gcc agg att acc tgt ggg gga      480
Ser Glu Ser Val Ala Pro Gly Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly
145                 150                 155                 160

aat aac att gga aga aat agt gtg cac tgg tat cag cag aag cca ggc      528
Asn Asn Ile Gly Arg Asn Ser Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
                165                 170                 175

cag gcc cct gtg ctg gtc gtg tat gat gat agc gac cgg ccc tca ggg      576
Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly
            180                 185                 190

atc cct gag cga ttt tct ggc tcc aag tct ggg aac acg gcc acc ctg      624
Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu
        195                 200                 205

att atc agc agg gtc gaa gtc ggg gat gag gcc gac tac tac tgt cag      672
Ile Ile Ser Arg Val Glu Val Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln
    210                 215                 220

gtg tgg cat agt agt agt gat cat tat gtc ttc gga act ggg acc aag      720
Val Trp His Ser Ser Ser Asp His Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys
225                 230                 235                 240

gtc acc gtc cta ggt                                                  735
Val Thr Val Leu Gly
                245
```

<210> 229
<211> 245
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 229

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


Ser Val Lys Val Pro Cys Lys Ser Ser Gly Ser Pro Phe Arg Ser Asn
            20                  25                  30
```

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

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

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

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

Ala Arg Gly Pro Thr Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys
            100                 105                 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly Thr
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro
    130                 135                 140

Ser Glu Ser Val Ala Pro Gly Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly
145                 150                 155                 160

Asn Asn Ile Gly Arg Asn Ser Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
                165                 170                 175

Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly
            180                 185                 190

Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu
        195                 200                 205

Ile Ile Ser Arg Val Glu Val Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln
    210                 215                 220

Val Trp His Ser Ser Ser Asp His Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys
225                 230                 235                 240

Val Thr Val Leu Gly
                245
```

<210> 230
<211> 735
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> SC06-336

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(735)

<400> 230

```
cag atg cag ctg gta caa tct gga gct gag gtg aag aag cct ggg tcc      48
Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1               5                   10                  15

tcg gtg aag gtc tcc tgc aag gct tct gga ggc acc ttc agc agc tat      96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

gct atc agc tgg gtg cga cag gcc cct gga caa ggg ctt gag tgg atg     144
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

gga ggg atc ttc ggt atg ttt ggg aca gca aac tac gcg cag aag ttc     192
Gly Gly Ile Phe Gly Met Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

cag ggc aga gtc acg att acc gcg gac gaa ttc acg agc gcg gcc tac     240
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Phe Thr Ser Ala Ala Tyr
65                  70                  75                  80

atg gag ctg agc agc ctg gga tct gag gac acg gcc atg tat tac tgt     288
Met Glu Leu Ser Ser Leu Gly Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg agg tct agt ggt tat tac ccc caa tac ttc cag gac tgg ggc cag     336
Ala Arg Ser Ser Gly Tyr Tyr Pro Gln Tyr Phe Gln Asp Trp Gly Gln
            100                 105                 110

ggc acc ctg gtc acc gtc tcg agc ggt acg ggc ggt tca ggc gga acc     384
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly Thr
        115                 120                 125

ggc agc ggc act ggc ggg tcg acg gaa att gtg atg aca cag tct cca     432
Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro
    130                 135                 140

ggc acc ctg tct ttg tct cca ggg caa aga gcc acc ctc tcc tgc agg     480
Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
145                 150                 155                 160

gcc agt cag agt gtt agc agc agc tac tta gcc tgg tac cag cag aaa     528
Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
                165                 170                 175

cct ggc cag gct ccc aga ctc ctc atg tat ggt gca tcc agc agg gcc     576
Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Met Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala
            180                 185                 190

act ggc atc cca gac agg ttc agt ggc agt ggg tct ggg aca gac ttc     624
Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
        195                 200                 205

act ctc acc atc agc aga ctg gag cct gaa gat ttt gca gtg tat tac     672
```

```
Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr
    210                 215                 220

tgt cag cag tat ggt agc tca tcg ctc act ttc ggc gga ggg acc aag      720
Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Ser Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
225                 230                 235                 240

ctg gag atc aaa cgt                                                  735
Leu Glu Ile Lys Arg
                245
```

<210> 231
<211> 245
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 231

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

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

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

Gly Gly Ile Phe Gly Met Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly Thr
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro
    130                 135                 140

Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
145                 150                 155                 160
```

```
Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
                165                 170                 175

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Met Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala
            180                 185                 190

Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
        195                 200                 205

Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr
    210                 215                 220

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Ser Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
225                 230                 235                 240

Leu Glu Ile Lys Arg
                245
```

<210> 232
<211> 738
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> SC06-339

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(738)

<400> 232

```
gag gtg cag ctg gtg gag tcc ggg gct gag gtg aag aag cct ggg tcc       48
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1               5                   10                  15

tcg gtg aag gtc tcc tgc aag gct tct gga ggc atc ttc aac agt tat       96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ile Phe Asn Ser Tyr
            20                  25                  30

gct atc agc tgg gtg cga cag gcc cct gga caa ggg ctt gag tgg atg      144
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

gga ggc atc atc gct atc ttt cat aca cca aag tac gca cag aag ttc      192
Gly Gly Ile Ile Ala Ile Phe His Thr Pro Lys Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

cag ggc aga gtc acg att acc gcg gac gaa tcc acg aac aca gcc tac      240
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

atg gaa ctg aga agc ctg aaa tct gag gac acg gcc ctg tat tac tgt      288
Met Glu Leu Arg Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
```

```
gcg aga ggg tcc act tac gat ttt tcg agt ggc ctt gac tac tgg ggc      336
Ala Arg Gly Ser Thr Tyr Asp Phe Ser Ser Gly Leu Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

cag gga acc ctg gtc acc gtc tcg agc ggt acg ggc ggt tca ggc gga      384
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125

acc ggc agc ggc act ggc ggg tcg acg cag gca ggg ctg act cag cca      432
Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Gln Ala Gly Leu Thr Gln Pro
    130                 135                 140

ccc tcg gtg tca gtg gcc cca gga cag acg gcc agg att acc tgt ggg      480
Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly
145                 150                 155                 160

gga aac aac att gga agt aaa agt gtg cac tgg tac cag cag aag cca      528
Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
                165                 170                 175

ggc cag gcc cct gtc cta gtc gtc tat gat gat agc gac cgg ccc tca      576
Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser
            180                 185                 190

ggg atc cct gag cga ttc tct ggc tcc aac tct ggg aac acg gcc acc      624
Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr
        195                 200                 205

ctg acc atc agc agg gtc gaa gcc ggg gat gag gcc gac tat tac tgt      672
Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
    210                 215                 220

cag gtg tgg gat agt agt agt gat cat gtg gta ttc ggc gga ggg acc      720
Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr
225                 230                 235                 240

aag ctg acc gtc cta ggt                                             738
Lys Leu Thr Val Leu Gly
                245
```

<210> 233
<211> 246
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 233

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ile Phe Asn Ser Tyr
            20                  25                  30

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

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

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

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

Ala Arg Gly Ser Thr Tyr Asp Phe Ser Ser Gly Leu Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125

Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Gln Ala Gly Leu Thr Gln Pro
    130                 135                 140

Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly
145                 150                 155                 160

Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
                165                 170                 175

Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser
            180                 185                 190

Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr
        195                 200                 205

Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
    210                 215                 220

Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr
225                 230                 235                 240

Lys Leu Thr Val Leu Gly
                245
```

<210> 234
<211> 768
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> SC06-342

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(768)

<400> 234

```
cag gtc cag ctg gtg cag tct ggg gct gag gtg aag aag cct ggg tcc       48
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1               5                   10                  15

tcg gtg aag gtc tcc tgc aag gct tct gga ggc ttc ttc agc agc tat       96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Phe Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

gct atc agc tgg gtg cgc cag gcc cct gga caa gga ctt gag tgg atg      144
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

ggg ggg gtc atc cct atc ttt cgt aca gca aac tac gca cag aac ttc      192
Gly Gly Val Ile Pro Ile Phe Arg Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Asn Phe
    50                  55                  60

cag ggc aga gtc acc att acc gcg gac gaa ttc aca tcg tat atg gag      240
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Phe Thr Ser Tyr Met Glu
65                  70                  75                  80

ctg agc agc ctg aga tct gac gac acg gcc gtg tat tac tgt gcg agg      288
Leu Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
                85                  90                  95

ttg aat tac cat gat tcg ggg act tat tat aac gcc ccc cgg ggc tgg      336
Leu Asn Tyr His Asp Ser Gly Thr Tyr Tyr Asn Ala Pro Arg Gly Trp
            100                 105                 110

ttc gac ccc tgg ggc cag gga acc ctg gtc acc gtc tcg agc ggt acg      384
Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Thr
        115                 120                 125

ggc ggt tca ggc gga acc ggc agc ggc act ggc ggg tcg acg gac atc      432
Gly Gly Ser Gly Gly Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Asp Ile
    130                 135                 140

cag atg acc cag tct cca gac tcc ctg gct gtg tct ctg ggc gag aag      480
Gln Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Lys
145                 150                 155                 160

gcc acc atc aac tgc aag tcc agc cag agt att tta aac agc tcc aac      528
Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Ile Leu Asn Ser Ser Asn
                165                 170                 175

aat aag aac tac tta gct tgg tac cag cag aaa cca gga cag cct cct      576
Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
            180                 185                 190

aag ctg ctc att tac tgg gca tct acc cgg gaa tcc ggg gtc cct gac      624
Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
        195                 200                 205

cga ttc agt ggc agc ggg tct ggg aca gat ttc act ctc acc atc agc      672
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
    210                 215                 220

agc ctg cag gct gaa gat gtg gca gtt tat tac tgt cag caa tat tat      720
```

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

agt agt ccg ccg acg ttc ggc caa ggg acc aag gtg gaa atc aaa cgt      768
Ser Ser Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
                245                 250                 255


<210>  235
<211>  256
<212>  PRT
<213>  Nhân tạo

<220>
<223>  Cấu trúc tổng hợp

<400>  235

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


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


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


Gly Gly Val Ile Pro Ile Phe Arg Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Asn Phe
    50                  55                  60


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


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


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


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


Gly Gly Ser Gly Gly Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Asp Ile
    130                 135                 140


Gln Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Lys
145                 150                 155                 160


Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Ile Leu Asn Ser Ser Asn
                165                 170                 175
```

```
Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
            180                 185                 190

Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
        195                 200                 205

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
    210                 215                 220

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

Ser Ser Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
                245                 250                 255
```

<210> 236
<211> 735
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> SC06-343

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(735)

<400> 236

```
cag gtc cag ctg gtg cag tct gga gct gag gtg aag aag cct ggg tcc       48
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1               5                   10                  15

tcg gtg aag gtc tcc tgc aag gct tct gga gtc acc ttc agt tac tat       96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Val Thr Phe Ser Tyr Tyr
            20                  25                  30

gct atg agc tgg gtg cga cag gcc cct gga caa ggg ctt gag tgg atg      144
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

gga gga atc agc cct atg ttt ggg aca aca acc tac gca cag aag ttc      192
Gly Gly Ile Ser Pro Met Phe Gly Thr Thr Thr Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

cag ggc aga gtc acg att act gcg gac gac tcc acg agt aca gcc tac      240
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Asp Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

atg gag gtg agg agc ctg aga tct gag gac acg gcc gtg tat tac tgt      288
Met Glu Val Arg Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga tct tcg aat tac tat gat agt gta tat gac tac tgg ggc cag      336
Ala Arg Ser Ser Asn Tyr Tyr Asp Ser Val Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110
```

```
gga acc ctg gtc acc gtc tcg agc ggt acg ggc ggt tca ggc gga acc      384
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly Thr
        115                 120                 125

ggc agc ggc act ggc ggg tcg acg cag tct gtc gtg acg cag ccg ccc      432
Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Gln Ser Val Val Thr Gln Pro Pro
    130                 135                 140

tcg gag tca gtg gcc cca gga cag acg gcc agg att acc tgt ggg gga      480
Ser Glu Ser Val Ala Pro Gly Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly
145                 150                 155                 160

cat aac att gga agt aat agt gtg cac tgg tac cag cag aag cca ggc      528
His Asn Ile Gly Ser Asn Ser Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
                165                 170                 175

cag gcc cct gtg ctg gtc gtg tat gat aat agc gac cgg ccc tca ggg      576
Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr Asp Asn Ser Asp Arg Pro Ser Gly
            180                 185                 190

atc cct gag cga ttc tct ggc tcc aac tct ggg aac acg gcc acc ctg      624
Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu
        195                 200                 205

acc atc agc agg gtc gaa gcc ggg gat gag gcc gac tat tac tgt cag      672
Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln
    210                 215                 220

gtg tgg ggt agt agt agt gac cat tat gtc ttc gga act ggg acc aag      720
Val Trp Gly Ser Ser Ser Asp His Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys
225                 230                 235                 240

gtc acc gtc cta ggt                                                  735
Val Thr Val Leu Gly
                245
```

<210> 237
<211> 245
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 237

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Ser Ser Asn Tyr Tyr Asp Ser Val Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly Thr
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Gln Ser Val Val Thr Gln Pro Pro
    130                 135                 140

Ser Glu Ser Val Ala Pro Gly Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly
145                 150                 155                 160

His Asn Ile Gly Ser Asn Ser Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
                165                 170                 175

Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr Asp Asn Ser Asp Arg Pro Ser Gly
            180                 185                 190

Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu
        195                 200                 205

Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln
    210                 215                 220

Val Trp Gly Ser Ser Ser Asp His Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys
225                 230                 235                 240

Val Thr Val Leu Gly
                245
```

<210> 238
<211> 5
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 238

```
Gly Tyr Tyr Val Tyr
1               5
```

<210> 239
<211> 17

<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 239

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

Gly

<210> 240
<211> 6
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 240

Ser Arg Ser Leu Asp Val
1 5

<210> 241
<211> 17
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 241

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 242
<211> 7
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 242

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 243
<211> 9
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 243

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 244

<211> 5
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 244

Ser Tyr Ala Ile Thr
1 5

<210> 245
<211> 17
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 245

Gly Ile Ile Gly Met Phe Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gln Asn Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 246
<211> 11
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 246

Ser Thr Gly Tyr Tyr Pro Ala Tyr Leu His His
1 5 10

<210> 247
<211> 14
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 247

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 248
<211> 7
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 248

Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 249
<211> 10
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 249

Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr His Val
1 5 10

<210> 250
<211> 5
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 250

Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 251
<211> 17
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 251

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

Gly

<210> 252
<211> 12
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 252

Glu Gly Lys Trp Gly Pro Gln Ala Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 253
<211> 12
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 253

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 254
<211> 7
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 254

Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 255
<211> 8
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 255

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Leu Trp
1 5

<210> 256
<211> 5
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 256

Ile Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 257
<211> 17
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 257

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

Gly

<210> 258
<211> 8
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 258

Ala Tyr Gly Tyr Thr Phe Asp Pro
1 5

<210> 259
<211> 16
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 259

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 260
<211> 7
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 260

Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
1 5

<210> 261
<211> 8
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 261

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu
1 5

<210> 262
<211> 5
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 262

Thr His Ala Ile Ser
1 5

<210> 263
<211> 17
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 263

Gly Ile Ile Ala Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 264
<211> 12
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 264

Gly Ser Gly Tyr His Ile Ser Thr Pro Phe Asp Asn
1 5 10

<210> 265
<211> 11

<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 265

Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Gly Val His
1 5 10

<210> 266
<211> 7
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 266

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 267
<211> 11
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 267

Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Val Val
1 5 10

<210> 268
<211> 5
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 268

Gly Tyr Ala Ile Ser
1 5

<210> 269
<211> 17
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 269

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 270
<211> 19
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 270

Val Lys Asp Gly Tyr Cys Thr Leu Thr Ser Cys Pro Val Gly Trp Tyr
1 5 10 15

Phe Asp Leu

<210> 271
<211> 12
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 271

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 272
<211> 7
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 272

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 273
<211> 8
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 273

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Leu Thr
1 5

<210> 274
<211> 5
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 274

Ser Asn Ser Ile Ser
1 5

<210> 275
<211> 17
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 275

Gly Ile Phe Ala Leu Phe Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 276
<211> 12
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 276

Gly Ser Gly Tyr Thr Thr Arg Asn Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 277
<211> 12
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 277

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Tyr Leu Gly
1 5 10

<210> 278
<211> 7
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 278

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Ser
1 5

<210> 279
<211> 9
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 279

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 280
<211> 5
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 280

Asn Phe Ala Ile Asn
1 5

<210> 281
<211> 17
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 281

Gly Ile Ile Ala Val Phe Gly Thr Thr Lys Tyr Ala His Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 282
<211> 11
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 282

Gly Pro His Tyr Tyr Ser Ser Tyr Met Asp Val
1 5 10

<210> 283
<211> 11
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 283

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Thr Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 284
<211> 7
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 284

Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser
1 5

<210> 285
<211> 8
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 285

Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Ser
1 5

<210> 286
<211> 5
<212> PRT

<213> Người thông tuệ

<400> 286

Ser Asn Ala Val Ser
1 5

<210> 287
<211> 17
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 287

Gly Ile Leu Gly Val Phe Gly Ser Pro Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 288
<211> 11
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 288

Gly Pro Thr Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Met Asp Val
1 5 10

<210> 289
<211> 11
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 289

Gly Gly Asn Asn Ile Gly Arg Asn Ser Val His
1 5 10

<210> 290
<211> 7
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 290

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 291
<211> 11
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 291

Gln Val Trp His Ser Ser Ser Asp His Tyr Val
1 5 10

<210> 292
<211> 5
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 292

Ser Tyr Ala Ile Ser
1 5

<210> 293
<211> 17
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 293

Gly Ile Phe Gly Met Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 294
<211> 11
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 294

Ser Ser Gly Tyr Tyr Pro Gln Tyr Phe Gln Asp
1 5 10

<210> 295
<211> 12
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 295

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 296
<211> 7
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 296

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 297
<211> 9
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 297

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Ser Leu Thr
1 5

<210> 298
<211> 5
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 298

Ser Tyr Ala Ile Ser
1 5

<210> 299
<211> 17
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 299

Gly Ile Ile Ala Ile Phe His Thr Pro Lys Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 300
<211> 12
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 300

Gly Ser Thr Tyr Asp Phe Ser Ser Gly Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 301
<211> 11
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 301

Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val His
1 5 10

<210> 302

<211> 7
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 302

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 303
<211> 11
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 303

Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Val Val
1 5 10

<210> 304
<211> 5
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 304

Ser Tyr Ala Ile Ser
1 5

<210> 305
<211> 17
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 305

Gly Val Ile Pro Ile Phe Arg Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Asn Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 306
<211> 19
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 306

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

Phe Asp Pro

<210> 307
<211> 17
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 307

Lys Ser Ser Gln Ser Ile Leu Asn Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 308
<211> 7
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 308

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 309
<211> 9
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 309

Gln Gln Tyr Tyr Ser Ser Pro Pro Thr
1 5

<210> 310
<211> 5
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 310

Tyr Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 311
<211> 17
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 311

Gly Ile Ser Pro Met Phe Gly Thr Thr Thr Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 312
<211> 11
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 312

Ser Ser Asn Tyr Tyr Asp Ser Val Tyr Asp Tyr
1 5 10

<210> 313
<211> 11
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 313

Gly Gly His Asn Ile Gly Ser Asn Ser Val His
1 5 10

<210> 314
<211> 7
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 314

Asp Asn Ser Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 315
<211> 11
<212> PRT
<213> Người thông tuệ

<400> 315

Gln Val Trp Gly Ser Ser Ser Asp His Tyr Val
1 5 10

<210> 316
<211> 1335
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Chuỗi nặng CR6141

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(1335)

<400> 316
gag gtc cag ctg gtg cag tct ggg gct gag gtg aag aag cct ggg gcc 48
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

```
tca gtg aag gtc tcc tgc aag gct tct ggg tac acc ttc acc ggc tac       96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

tat gtg tac tgg gtg cga cag gcc cct gga caa ggg ctt gag tgg atg      144
Tyr Val Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

gga tgg atc agc gct tac aat ggt aac aca aac tat gca cag aag ttc      192
Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

cag ggc aga gtc acg att acc gcg gac aaa tcc acg agc aca gcc tac      240
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

atg gag ctg agc agc ctg aga tct gaa gac acg gct gtg tat tac tgt      288
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga agt aga tcc ctg gac gtc tgg ggc caa ggg acc acg gtc acc      336
Ala Arg Ser Arg Ser Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
            100                 105                 110

gtc tcg agt gct agc acc aag ggc ccc agc gtg ttc ccc ctg gcc ccc      384
Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
        115                 120                 125

agc agc aag agc acc agc ggc ggc aca gcc gcc ctg ggc tgc ctg gtg      432
Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
    130                 135                 140

aag gac tac ttc ccc gag ccc gtg acc gtg agc tgg aac agc ggc gcc      480
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
145                 150                 155                 160

ttg acc agc ggc gtg cac acc ttc ccc gcc gtg ctg cag agc agc ggc      528
Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
                165                 170                 175

ctg tac agc ctg agc agc gtg gtg acc gtg ccc agc agc agc ctg ggc      576
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
            180                 185                 190

acc cag acc tac atc tgc aac gtg aac cac aag ccc agc aac acc aag      624
Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
        195                 200                 205

gtg gac aaa cgc gtg gag ccc aag agc tgc gac aag acc cac acc tgc      672
Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
    210                 215                 220

ccc ccc tgc cct gcc ccc gag ctg ctg ggc gga ccc tcc gtg ttc ctg      720
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

ttc ccc ccc aag ccc aag gac acc ctc atg atc agc cgg acc ccc gag      768
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

gtg acc tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gag gac ccc gag gtg aag      816
```

```
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
            260                 265                 270

ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg cac aac gcc aag acc aag      864
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

ccc cgg gag gag cag tac aac agc acc tac cgg gtg gtg agc gtg ctc      912
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

acc gtg ctg cac cag gac tgg ctg aac ggc aag gag tac aag tgc aag      960
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

gtg agc aac aag gcc ctg cct gcc ccc atc gag aag acc atc agc aag     1008
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

gcc aag ggc cag ccc cgg gag ccc cag gtg tac acc ctg ccc ccc agc     1056
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

cgg gag gag atg acc aag aac cag gtg tcc ctc acc tgt ctg gtg aag     1104
Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

ggc ttc tac ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aac ggc cag     1152
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380

ccc gag aac aac tac aag acc acc ccc cct gtg ctg gac agc gac ggc     1200
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

agc ttc ttc ctg tac agc aag ctc acc gtg gac aag agc cgg tgg cag     1248
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                405                 410                 415

cag ggc aac gtg ttc agc tgc agc gtg atg cac gag gcc ctg cac aac     1296
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

cac tac acc cag aag agc ctg agc ctg agc ccc ggc aag                1335
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445


<210>  317
<211>  445
<212>  PRT
<213>  Nhân tạo

<220>
<223>  Cấu trúc tổng hợp

<400>  317

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Ser Arg Ser Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
            100                 105                 110

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
        115                 120                 125

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
    130                 135                 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
145                 150                 155                 160

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
                165                 170                 175

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
            180                 185                 190

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
        195                 200                 205

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
            260                 265                 270
```

```
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                405                 410                 415

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 318
<211> 657
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Chuỗi nhẹ CR6141

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(657)

<400> 318

```
gat gtt gtg atg act cag tct cca gac tcc ctg gct gtg tct ctg ggc      48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
```

```
1               5                   10                  15

gag agg gcc acc atc aac tgc aag tcc agc cag agt gtt tta tac agc       96
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
            20                  25                  30

tcc aac aat aag aac tac tta gct tgg tac cag cag aaa cca gga cag      144
Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
        35                  40                  45

cct cct aag ctg ctc att tac tgg gca tct acc cgg gaa tcc ggg gtc      192
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
    50                  55                  60

cct gac cga ttc agt ggc agc ggg tct ggg aca gat ttc act ctc acc      240
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65                  70                  75                  80

atc agc agc ctg cag gct gaa gat gtg gca gtt tat tac tgt cag caa      288
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
                85                  90                  95

tat tat agt act cct ctc act ttc ggc gga ggg acc aaa gtg gat atc      336
Tyr Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile
            100                 105                 110

aaa cgt gcg gcc gca ccc agc gtg ttc atc ttc ccc ccc tcc gac gag      384
Lys Arg Ala Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
        115                 120                 125

cag ctg aag agc ggc acc gcc agc gtg gtg tgc ctg ctg aac aac ttc      432
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
    130                 135                 140

tac ccc cgg gag gcc aag gtg cag tgg aag gtg gac aac gcc ctg cag      480
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145                 150                 155                 160

agc ggc aac agc cag gag agc gtg acc gag cag gac agc aag gac tcc      528
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
                165                 170                 175

acc tac agc ctg agc agc acc ctc acc ctg agc aag gcc gac tac gag      576
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
            180                 185                 190

aag cac aag gtg tac gcc tgc gag gtg acc cac cag ggc ctg agc agc      624
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
        195                 200                 205

ccc gtg acc aag agc ttc aac cgg ggc gag tgt                          657
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

<210> 319
<211> 219
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 319

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

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

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
    50                  55                  60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65                  70                  75                  80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
                85                  90                  95

Tyr Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile
            100                 105                 110

Lys Arg Ala Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
        115                 120                 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
    130                 135                 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145                 150                 155                 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
                165                 170                 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
            180                 185                 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
        195                 200                 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

<210> 320
<211> 1350
<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>
<223> Chuỗi nặng CR6272

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(1350)

<400> 320
```
cag atg cag ctg gtg cag tct ggg gct gag gtg aag aag cct ggg tcc       48
Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1               5                   10                  15

tcg gtg aag gtc tcc tgc aag gct tct gga ggc acc ttc tcc agt tat       96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

gct atc acc tgg gtg cga cag gcc cct gga caa ggg ctt gag tgg atg      144
Ala Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

gga ggg atc atc ggt atg ttt ggt tca aca aac tac gca cag aac ttc      192
Gly Gly Ile Ile Gly Met Phe Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gln Asn Phe
    50                  55                  60

cag ggc aga gtc acg att acc gcg gac gaa tcc acg agc aca gcc tac      240
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

atg gag ctg agc agc ctc aga tct gag gac acg gcc gtg tat tac tgt      288
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga agt act ggt tat tac cct gca tac ctc cac cac tgg ggc cag      336
Ala Arg Ser Thr Gly Tyr Tyr Pro Ala Tyr Leu His His Trp Gly Gln
            100                 105                 110

ggc acc ctg gtc acc gtc tcg agt gct agc acc aag ggc ccc agc gtg      384
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125

ttc ccc ctg gcc ccc agc agc aag agc acc agc ggc ggc aca gcc gcc      432
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140

ctg ggc tgc ctg gtg aag gac tac ttc ccc gag ccc gtg acc gtg agc      480
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160

tgg aac agc ggc gcc ttg acc agc ggc gtg cac acc ttc ccc gcc gtg      528
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175

ctg cag agc agc ggc ctg tac agc ctg agc agc gtg gtg acc gtg ccc      576
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190

agc agc agc ctg ggc acc cag acc tac atc tgc aac gtg aac cac aag      624
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205
```

```
ccc agc aac acc aag gtg gac aaa cgc gtg gag ccc aag agc tgc gac      672
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220

aag acc cac acc tgc ccc ccc tgc cct gcc ccc gag ctg ctg ggc gga      720
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

ccc tcc gtg ttc ctg ttc ccc ccc aag ccc aag gac acc ctc atg atc      768
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

agc cgg acc ccc gag gtg acc tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gag      816
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270

gac ccc gag gtg aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg cac      864
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

aac gcc aag acc aag ccc cgg gag gag cag tac aac agc acc tac cgg      912
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

gtg gtg agc gtg ctc acc gtg ctg cac cag gac tgg ctg aac ggc aag      960
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

gag tac aag tgc aag gtg agc aac aag gcc ctg cct gcc ccc atc gag     1008
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335

aag acc atc agc aag gcc aag ggc cag ccc cgg gag ccc cag gtg tac     1056
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

acc ctg ccc ccc agc cgg gag gag atg acc aag aac cag gtg tcc ctc     1104
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

acc tgt ctg gtg aag ggc ttc tac ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg     1152
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

gag agc aac ggc cag ccc gag aac aac tac aag acc acc ccc cct gtg     1200
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

ctg gac agc gac ggc agc ttc ttc ctg tac agc aag ctc acc gtg gac     1248
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

aag agc cgg tgg cag cag ggc aac gtg ttc agc tgc agc gtg atg cac     1296
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

gag gcc ctg cac aac cac tac acc cag aag agc ctg agc ctg agc ccc     1344
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445

ggc aag                                                            1350
```

Gly Lys
450

<210> 321
<211> 450
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 321

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

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

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

Gly Gly Ile Ile Gly Met Phe Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gln Asn Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Thr Gly Tyr Tyr Pro Ala Tyr Leu His His Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

```
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
```

Gly Lys
450

<210> 322
<211> 660
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Chuỗi nhẹ CR6272

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(660)

<400> 322
cag tct gcc ctg act cag cct cgc tca gtg tcc ggg tct cct gga cag 48
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

tca gtc acc atc tcc tgc act gga acc agc agt gat gtt ggt ggt tat 96
Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30

aac tat gtc tcc tgg tac caa cag cac cca ggc aaa gcc ccc aaa ctc 144
Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

atg att tat gat gtc agt aag cgg ccc tca ggg gtc cct gat cgc ttc 192
Met Ile Tyr Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

tct ggc tcc aag tct ggc aac acg gcc tcc ctg acc atc tct ggg ctc 240
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

cag gct gag gat gag gct gat tat tac tgc agc tca tat aca agc agc 288
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
85 90 95

agc act cat gtc ttc gga act ggg acc aag gtc acc gtc cta ggt gcg 336
Ser Thr His Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ala
100 105 110

gcc gca ggc cag ccc aag gcc gct ccc agc gtg acc ctg ttc ccc ccc 384
Ala Ala Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro
115 120 125

tcc tcc gag gag ctg cag gcc aac aag gcc acc ctg gtg tgc ctc atc 432
Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile
130 135 140

agc gac ttc tac cct ggc gcc gtg acc gtg gcc tgg aag gcc gac agc 480
Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser
145 150 155 160

agc ccc gtg aag gcc ggc gtg gag acc acc acc ccc agc aag cag agc 528
Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser

```
                165                 170                 175

aac aac aag tac gcc gcc agc agc tac ctg agc ctc acc ccc gag cag      576
Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln
            180                 185                 190

tgg aag agc cac cgg agc tac agc tgc cag gtg acc cac gag ggc agc      624
Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser
        195                 200                 205

acc gtg gag aag acc gtg gcc ccc acc gag tgc agc                      660
Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
    210                 215                 220


<210>  323
<211>  220
<212>  PRT
<213>  Nhân tạo

<220>
<223>  Cấu trúc tổng hợp

<400>  323

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1               5                   10                  15


Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
            20                  25                  30


Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
        35                  40                  45


Met Ile Tyr Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
    50                  55                  60


Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65                  70                  75                  80


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


Ser Thr His Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ala
            100                 105                 110


Ala Ala Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125


Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile
    130                 135                 140


Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser
```

```
145                 150                 155                 160

Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser
                165                 170                 175

Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln
            180                 185                 190

Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser
        195                 200                 205

Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
    210                 215                 220
```

<210> 324
<211> 1353
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Chuỗi nặng CR6296

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(1353)

<400> 324

```
gag gtg cag ctg gtg gag acc ggg gct gag gtg aag aag cct ggg gcc       48
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

tca gtg aag gtt tcc tgc aag gca tct gga tac acc ttc acc agc tac       96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30

tat atg cac tgg gtg cga cag gcc cct gga caa ggg ctt gag tgg atg      144
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

gga tgg atc aac cct aac agt ggt ggc aca aac tat gca cag aag ttt      192
Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

cag ggc agg gtc acc atg acc agg gac acg tcc atc agc aca gcc tac      240
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

atg gag ctg agc agg ctg aga tct gac gac acg gcc gtg tat tac tgt      288
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga gag ggg aaa tgg gga cct caa gcg gct ttt gat atc tgg ggc      336
Ala Arg Glu Gly Lys Trp Gly Pro Gln Ala Ala Phe Asp Ile Trp Gly
            100                 105                 110

caa ggg aca atg gtc acc gtc tcg agt gct agc acc aag ggc ccc agc      384
```

```
Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

gtg ttc ccc ctg gcc ccc agc agc aag agc acc agc ggc ggc aca gcc      432
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

gcc ctg ggc tgc ctg gtg aag gac tac ttc ccc gag ccc gtg acc gtg      480
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

agc tgg aac agc ggc gcc ttg acc agc ggc gtg cac acc ttc ccc gcc      528
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

gtg ctg cag agc agc ggc ctg tac agc ctg agc agc gtg gtg acc gtg      576
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

ccc agc agc agc ctg ggc acc cag acc tac atc tgc aac gtg aac cac      624
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

aag ccc agc aac acc aag gtg gac aaa cgc gtg gag ccc aag agc tgc      672
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

gac aag acc cac acc tgc ccc ccc tgc cct gcc ccc gag ctg ctg ggc      720
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225                 230                 235                 240

gga ccc tcc gtg ttc ctg ttc ccc ccc aag ccc aag gac acc ctc atg      768
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

atc agc cgg acc ccc gag gtg acc tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac      816
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

gag gac ccc gag gtg aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg      864
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

cac aac gcc aag acc aag ccc cgg gag gag cag tac aac agc acc tac      912
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

cgg gtg gtg agc gtg ctc acc gtg ctg cac cag gac tgg ctg aac ggc      960
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

aag gag tac aag tgc aag gtg agc aac aag gcc ctg cct gcc ccc atc     1008
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

gag aag acc atc agc aag gcc aag ggc cag ccc cgg gag ccc cag gtg     1056
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

tac acc ctg ccc ccc agc cgg gag gag atg acc aag aac cag gtg tcc     1104
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365
```

```
ctc acc tgt ctg gtg aag ggc ttc tac ccc agc gac atc gcc gtg gag     1152
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380

tgg gag agc aac ggc cag ccc gag aac aac tac aag acc acc ccc cct     1200
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400

gtg ctg gac agc gac ggc agc ttc ttc ctg tac agc aag ctc acc gtg     1248
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                405                 410                 415

gac aag agc cgg tgg cag cag ggc aac gtg ttc agc tgc agc gtg atg     1296
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            420                 425                 430

cac gag gcc ctg cac aac cac tac acc cag aag agc ctg agc ctg agc     1344
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        435                 440                 445

ccc ggc aag                                                        1353
Pro Gly Lys
    450
```

<210> 325
<211> 451
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 325

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Glu Gly Lys Trp Gly Pro Gln Ala Ala Phe Asp Ile Trp Gly
            100                 105                 110
```

```
Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225                 230                 235                 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350
```

```
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                405                 410                 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            420                 425                 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        435                 440                 445

Pro Gly Lys
    450
```

<210> 326
<211> 642
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Chuỗi nhẹ CR6296

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(642)

<400> 326

```
gaa att gtg atg acg cag tct cca ggc acc ctg tct ttg tct cca ggg       48
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1               5                   10                  15

gaa aga gcc acc ctc tcc tgc agg gcc agt cag agt gtt agc agc agc       96
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
            20                  25                  30

tac tta gcc tgg tac cag cag aaa cct ggc cag gct ccc agg ctc ctc      144
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
        35                  40                  45

atc tat gat gca tcc agc agg gcc act gac atc cca gac agg ttc agt      192
Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr Asp Ile Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60

ggc agt ggg tct ggg aca gac ttc act ctc acc atc agc aga ctg gag      240
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65                  70                  75                  80
```

```
cct gaa gat ttt gca gtg tat tac tgt cag cag tat ggt agc tca ctt      288
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Leu
                85                  90                  95

tgg acg ttc ggc caa ggg acc aag gtg gag atc aaa cgt gcg gcc gca      336
Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala
            100                 105                 110

ccc agc gtg ttc atc ttc ccc ccc tcc gac gag cag ctg aag agc ggc      384
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

acc gcc agc gtg gtg tgc ctg ctg aac aac ttc tac ccc cgg gag gcc      432
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

aag gtg cag tgg aag gtg gac aac gcc ctg cag agc ggc aac agc cag      480
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

gag agc gtg acc gag cag gac agc aag gac tcc acc tac agc ctg agc      528
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

agc acc ctc acc ctg agc aag gcc gac tac gag aag cac aag gtg tac      576
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

gcc tgc gag gtg acc cac cag ggc ctg agc agc ccc gtg acc aag agc      624
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205

ttc aac cgg ggc gag tgt                                              642
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 327
<211> 214
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 327

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

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

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Leu
                85                  90                  95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 328
<211> 1341
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Chuỗi nặng CR6301

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(1341)

<400> 328

```
gag gtg cag ctg gta gag tct ggg gga ggc ttg gta cag cct ggg ggg       48
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc ttt agc atc tat       96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr
            20                  25                  30
```

```
gcc atg agc tgg gtc cgc cag gca cca ggg aag ggg ctg gag tgg gtc      144
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

tca gct att agt agt agt ggt gat agc aca tac tac gca gac tcc gtg      192
Ser Ala Ile Ser Ser Ser Gly Asp Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

aag ggc cgg ttc acc atc tcc aga gac aac gcc agg aac acg ctg tat      240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

ctg caa atg aac agt ctg aga gcc gag gac acg gct gtg tat tac tgt      288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga gcg tat ggc tac acg ttc gac ccc tgg ggc cag gga acc ctg      336
Ala Arg Ala Tyr Gly Tyr Thr Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110

gtc acc gtc tcg agt gct agc acc aag ggc ccc agc gtg ttc ccc ctg      384
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
        115                 120                 125

gcc ccc agc agc aag agc acc agc ggc ggc aca gcc gcc ctg ggc tgc      432
Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140

ctg gtg aag gac tac ttc ccc gag ccc gtg acc gtg agc tgg aac agc      480
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160

ggc gcc ttg acc agc ggc gtg cac acc ttc ccc gcc gtg ctg cag agc      528
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165                 170                 175

agc ggc ctg tac agc ctg agc agc gtg gtg acc gtg ccc agc agc agc      576
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
            180                 185                 190

ctg ggc acc cag acc tac atc tgc aac gtg aac cac aag ccc agc aac      624
Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

acc aag gtg gac aaa cgc gtg gag ccc aag agc tgc gac aag acc cac      672
Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
    210                 215                 220

acc tgc ccc ccc tgc cct gcc ccc gag ctg ctg ggc gga ccc tcc gtg      720
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

ttc ctg ttc ccc ccc aag ccc aag gac acc ctc atg atc agc cgg acc      768
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

ccc gag gtg acc tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gag gac ccc gag      816
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

gtg aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg cac aac gcc aag      864
```

```
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

acc aag ccc cgg gag gag cag tac aac agc acc tac cgg gtg gtg agc      912
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

gtg ctc acc gtg ctg cac cag gac tgg ctg aac ggc aag gag tac aag      960
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

tgc aag gtg agc aac aag gcc ctg cct gcc ccc atc gag aag acc atc     1008
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

agc aag gcc aag ggc cag ccc cgg gag ccc cag gtg tac acc ctg ccc     1056
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

ccc agc cgg gag gag atg acc aag aac cag gtg tcc ctc acc tgt ctg     1104
Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365

gtg aag ggc ttc tac ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aac     1152
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380

ggc cag ccc gag aac aac tac aag acc acc ccc cct gtg ctg gac agc     1200
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400

gac ggc agc ttc ttc ctg tac agc aag ctc acc gtg gac aag agc cgg     1248
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415

tgg cag cag ggc aac gtg ttc agc tgc agc gtg atg cac gag gcc ctg     1296
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430

cac aac cac tac acc cag aag agc ctg agc ctg agc ccc ggc aag         1341
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445


<210>  329
<211>  447
<212>  PRT
<213>  Nhân tạo

<220>
<223>  Cấu trúc tổng hợp

<400>  329

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


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

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

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
        115                 120                 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165                 170                 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
            180                 185                 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
    210                 215                 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285
```

```
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 330
<211> 654
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Chuỗi nhẹ CR6301

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(654)

<400> 330

```
gaa att gtg ctg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga       48
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1               5                   10                  15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt       96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
```

```
            20                  25                  30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct      144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct      192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc      240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct      288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85                  90                  95

cta caa act ccc ctc act ttc ggc gga ggg acc aag gtg gag atc aaa      336
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110

cgt gcg gcc gca ccc agc gtg ttc atc ttc ccc ccc tcc gac gag cag      384
Arg Ala Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
        115                 120                 125

ctg aag agc ggc acc gcc agc gtg gtg tgc ctg ctg aac aac ttc tac      432
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
    130                 135                 140

ccc cgg gag gcc aag gtg cag tgg aag gtg gac aac gcc ctg cag agc      480
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145                 150                 155                 160

ggc aac agc cag gag agc gtg acc gag cag gac agc aag gac tcc acc      528
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
                165                 170                 175

tac agc ctg agc agc acc ctc acc ctg agc aag gcc gac tac gag aag      576
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
            180                 185                 190

cac aag gtg tac gcc tgc gag gtg acc cac cag ggc ctg agc agc ccc      624
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
        195                 200                 205

gtg acc aag agc ttc aac cgg ggc gag tgt                              654
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

<210> 331
<211> 218
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 331

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Ala Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 332
<211> 1353
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Chuỗi nặng CR6327

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(1353)

<400> 332

```
gag gtg cag ctg gtg gag acc ggg gct gag gtg aag aag cct ggg tcc       48
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1               5                   10                  15

tcg gtg aag gtc tcc tgc aag gcc tct gga ggc acc ttc agg acc cat       96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Arg Thr His
            20                  25                  30

gct atc agt tgg gtg cga cag gcc cct gga caa ggg ctt gag tgg atg      144
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

gga ggg atc atc gct atc ttc gga aca gca aac tac gca cag aag ttc      192
Gly Gly Ile Ile Ala Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

cag ggc aga atc acg att acc gcg gac gaa tcc acg agt aca gcc tac      240
Gln Gly Arg Ile Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

atg gag ctg agc agc ctg aga tct gag gac acg gcc gtg tat ttc tgt      288
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
                85                  90                  95

gcg aga ggc agt ggt tat cat ata tcg aca ccc ttt gac aac tgg ggc      336
Ala Arg Gly Ser Gly Tyr His Ile Ser Thr Pro Phe Asp Asn Trp Gly
            100                 105                 110

cag gga acc ctg gtc acc gtc tcg agt gct agc acc aag ggc ccc agc      384
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

gtg ttc ccc ctg gcc ccc agc agc aag agc acc agc ggc ggc aca gcc      432
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

gcc ctg ggc tgc ctg gtg aag gac tac ttc ccc gag ccc gtg acc gtg      480
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

agc tgg aac agc ggc gcc ttg acc agc ggc gtg cac acc ttc ccc gcc      528
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

gtg ctg cag agc agc ggc ctg tac agc ctg agc agc gtg gtg acc gtg      576
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

ccc agc agc agc ctg ggc acc cag acc tac atc tgc aac gtg aac cac      624
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

aag ccc agc aac acc aag gtg gac aaa cgc gtg gag ccc aag agc tgc      672
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220
```

```
gac aag acc cac acc tgc ccc ccc tgc cct gcc ccc gag ctg ctg ggc      720
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225                 230                 235                 240

gga ccc tcc gtg ttc ctg ttc ccc ccc aag ccc aag gac acc ctc atg      768
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

atc agc cgg acc ccc gag gtg acc tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac      816
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

gag gac ccc gag gtg aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg      864
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

cac aac gcc aag acc aag ccc cgg gag gag cag tac aac agc acc tac      912
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

cgg gtg gtg agc gtg ctc acc gtg ctg cac cag gac tgg ctg aac ggc      960
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

aag gag tac aag tgc aag gtg agc aac aag gcc ctg cct gcc ccc atc     1008
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

gag aag acc atc agc aag gcc aag ggc cag ccc cgg gag ccc cag gtg     1056
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

tac acc ctg ccc ccc agc cgg gag gag atg acc aag aac cag gtg tcc     1104
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

ctc acc tgt ctg gtg aag ggc ttc tac ccc agc gac atc gcc gtg gag     1152
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380

tgg gag agc aac ggc cag ccc gag aac aac tac aag acc acc ccc cct     1200
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400

gtg ctg gac agc gac ggc agc ttc ttc ctg tac agc aag ctc acc gtg     1248
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                405                 410                 415

gac aag agc cgg tgg cag cag ggc aac gtg ttc agc tgc agc gtg atg     1296
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            420                 425                 430

cac gag gcc ctg cac aac cac tac acc cag aag agc ctg agc ctg agc     1344
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        435                 440                 445

ccc ggc aag                                                        1353
Pro Gly Lys
    450
```

<210> 333
<211> 451
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 333

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly Ser Gly Tyr His Ile Ser Thr Pro Phe Asp Asn Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

```
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225                 230                 235                 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                405                 410                 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            420                 425                 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        435                 440                 445

Pro Gly Lys
    450
```

<210> 334
<211> 654
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Chuỗi nhẹ CR6327

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(654)

<400> 334

```
tcc tat gtg ctg act cag cca ccc tcg gtg tca gtg gcc cca gga cag       48
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1               5                  10                  15

acg gcc agg att acc tgt ggg gga aac aac att gga agt aaa ggt gtg       96
Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Gly Val
            20                  25                  30

cac tgg tac cag cag aag cct ggc cag gcc cct gtg ctg gtc gtc tat      144
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
        35                  40                  45

gat gat agc gac cgg ccc tca ggg atc cct gag cga ttc tct ggc tcc      192
Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

aac tct ggg aac acg gcc acc ctg acc atc agc agg gtc gaa gcc ggg      240
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65                  70                  75                  80

gat gag gcc gac tat tac tgt cag gtg tgg gat agt agt agt gat cat      288
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
                85                  90                  95

gtg gta ttc ggc gga ggg acc aag ctg acc gtc cta ggt gcg gcc gca      336
Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala
            100                 105                 110

ggc cag ccc aag gcc gct ccc agc gtg acc ctg ttc ccc ccc tcc tcc      384
Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
        115                 120                 125

gag gag ctg cag gcc aac aag gcc acc ctg gtg tgc ctc atc agc gac      432
Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
    130                 135                 140

ttc tac cct ggc gcc gtg acc gtg gcc tgg aag gcc gac agc agc ccc      480
Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
145                 150                 155                 160

gtg aag gcc ggc gtg gag acc acc acc ccc agc aag cag agc aac aac      528
Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
                165                 170                 175

aag tac gcc gcc agc agc tac ctg agc ctc acc ccc gag cag tgg aag      576
Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
```

```
            180                 185                 190

agc cac cgg agc tac agc tgc cag gtg acc cac gag ggc agc acc gtg      624
Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
        195                 200                 205

gag aag acc gtg gcc ccc acc gag tgc agc                              654
Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
    210                 215


<210>  335
<211>  218
<212>  PRT
<213>  Nhân tạo

<220>
<223>  Cấu trúc tổng hợp

<400>  335

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


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


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


Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60


Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65                  70                  75                  80


Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
                85                  90                  95


Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala
            100                 105                 110


Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
        115                 120                 125


Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
    130                 135                 140


Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
145                 150                 155                 160


Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
```

```
                165                 170                 175

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
            180                 185                 190

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
        195                 200                 205

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
    210                 215
```

<210> 336
<211> 1374
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Chuỗi nặng CR6328

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(1374)

<400> 336

```
gag gtg cag ctg gtg gag tct ggg gct gag gtg aag aag cct ggg tcc       48
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1               5                   10                  15

tcg gtg aag gtc tcc tgc aag gct tct gga cac atc ttc agc ggc tat       96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly His Ile Phe Ser Gly Tyr
            20                  25                  30

gca atc agt tgg gtg cga cag gcc cct gga caa ggg ctt gag tgg atg      144
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

gga ggg atc atc cct atc ttt ggt aca aca aac tac gca cag aag ttc      192
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

cag ggc aga gtc acg att acc gcg gac caa tcc acg agc aca gcc tac      240
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Gln Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

atg gac ctg agc aac ttg aga tct gag gac acg gcc gtc tat tac tgt      288
Met Asp Leu Ser Asn Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga gtg aaa gat gga tat tgt act ctt acc agc tgc cct gtc ggc      336
Ala Arg Val Lys Asp Gly Tyr Cys Thr Leu Thr Ser Cys Pro Val Gly
            100                 105                 110

tgg tac ttc gat ctc tgg ggc cgt ggc acc ctg gtc act gtc tcg agt      384
Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125

gct agc acc aag ggc ccc agc gtg ttc ccc ctg gcc ccc agc agc aag      432
```

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
    130                 135                 140

agc acc agc ggc ggc aca gcc gcc ctg ggc tgc ctg gtg aag gac tac      480
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
145                 150                 155                 160

ttc ccc gag ccc gtg acc gtg agc tgg aac agc ggc gcc ttg acc agc      528
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
                165                 170                 175

ggc gtg cac acc ttc ccc gcc gtg ctg cag agc agc ggc ctg tac agc      576
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
            180                 185                 190

ctg agc agc gtg gtg acc gtg ccc agc agc agc ctg ggc acc cag acc      624
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
        195                 200                 205

tac atc tgc aac gtg aac cac aag ccc agc aac acc aag gtg gac aaa      672
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
    210                 215                 220

cgc gtg gag ccc aag agc tgc gac aag acc cac acc tgc ccc ccc tgc      720
Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
225                 230                 235                 240

cct gcc ccc gag ctg ctg ggc gga ccc tcc gtg ttc ctg ttc ccc ccc      768
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
                245                 250                 255

aag ccc aag gac acc ctc atg atc agc cgg acc ccc gag gtg acc tgc      816
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
            260                 265                 270

gtg gtg gtg gac gtg agc cac gag gac ccc gag gtg aag ttc aac tgg      864
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
        275                 280                 285

tac gtg gac ggc gtg gag gtg cac aac gcc aag acc aag ccc cgg gag      912
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
    290                 295                 300

gag cag tac aac agc acc tac cgg gtg gtg agc gtg ctc acc gtg ctg      960
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
305                 310                 315                 320

cac cag gac tgg ctg aac ggc aag gag tac aag tgc aag gtg agc aac     1008
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
                325                 330                 335

aag gcc ctg cct gcc ccc atc gag aag acc atc agc aag gcc aag ggc     1056
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
            340                 345                 350

cag ccc cgg gag ccc cag gtg tac acc ctg ccc ccc agc cgg gag gag     1104
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
        355                 360                 365

atg acc aag aac cag gtg tcc ctc acc tgt ctg gtg aag ggc ttc tac     1152
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
    370                 375                 380
```

```
ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aac ggc cag ccc gag aac     1200
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
385                 390                 395                 400

aac tac aag acc acc ccc cct gtg ctg gac agc gac ggc agc ttc ttc     1248
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
                405                 410                 415

ctg tac agc aag ctc acc gtg gac aag agc cgg tgg cag cag ggc aac     1296
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
            420                 425                 430

gtg ttc agc tgc agc gtg atg cac gag gcc ctg cac aac cac tac acc     1344
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
        435                 440                 445

cag aag agc ctg agc ctg agc ccc ggc aag                             1374
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
    450                 455
```

<210> 337
<211> 458
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 337

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly His Ile Phe Ser Gly Tyr
            20                  25                  30

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

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

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

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

Ala Arg Val Lys Asp Gly Tyr Cys Thr Leu Thr Ser Cys Pro Val Gly
            100                 105                 110

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

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
    130                 135                 140

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
145                 150                 155                 160

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
                165                 170                 175

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
            180                 185                 190

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
        195                 200                 205

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
    210                 215                 220

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
225                 230                 235                 240

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
                245                 250                 255

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
            260                 265                 270

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
        275                 280                 285

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
    290                 295                 300

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
305                 310                 315                 320

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
                325                 330                 335

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
            340                 345                 350

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
        355                 360                 365
```

```
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
    370                 375                 380

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

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
                405                 410                 415

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
            420                 425                 430

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
        435                 440                 445

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
    450                 455


<210>  338
<211>  639
<212>  ADN
<213>  Nhân tạo

<220>
<223>  Chuỗi nhẹ CR6328


<220>
<221>  CDS
<222>  (1)..(639)

<400>  338
gaa att gtg atg acg cag tct cca ggc acc ctg tct ttg tct cca ggg       48
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1               5                   10                  15

gaa aga gcc acc ctc tcg tgc agg gcc agt cag agt gtt agc agc agc       96
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
            20                  25                  30

tac tta gcc tgg tac cag cag aaa cct ggc cag gct ccc agg ctc ctc      144
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
        35                  40                  45

atc ttt ggt gcc tcc agc agg gcc act ggc atc cca gac agg ttc agt      192
Ile Phe Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60

ggc agt ggg tct ggg aca gac ttc act ctc acc atc agc aga ctg gag      240
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65                  70                  75                  80

cct gaa gat ttt gca gtg tat tac tgt cag cag tat ggt agc tca ctc      288
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Leu
                85                  90                  95
```

```
act ttc ggc gga ggg acc aag ctg gag atc aaa cgt gcg gcc gca ccc      336
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Pro
            100                 105                 110

agc gtg ttc atc ttc ccc ccc tcc gac gag cag ctg aag agc ggc acc      384
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
        115                 120                 125

gcc agc gtg gtg tgc ctg ctg aac aac ttc tac ccc cgg gag gcc aag      432
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
    130                 135                 140

gtg cag tgg aag gtg gac aac gcc ctg cag agc ggc aac agc cag gag      480
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145                 150                 155                 160

agc gtg acc gag cag gac agc aag gac tcc acc tac agc ctg agc agc      528
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
                165                 170                 175

acc ctc acc ctg agc aag gcc gac tac gag aag cac aag gtg tac gcc      576
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
            180                 185                 190

tgc gag gtg acc cac cag ggc ctg agc agc ccc gtg acc aag agc ttc      624
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195                 200                 205

aac cgg ggc gag tgt                                                  639
Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 339
<211> 213
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 339

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

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

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

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

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

```
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Leu
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Pro
            100                 105                 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
        115                 120                 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
    130                 135                 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145                 150                 155                 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
                165                 170                 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
            180                 185                 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195                 200                 205

Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 340
<211> 1353
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Chuỗi nặng CR6329

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(1353)

<400> 340

```
gag gtc cag ctg gta cag tct ggg gct gag gtt aag aag cct ggg tcc       48
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1               5                   10                  15

tcg gtg aag gtc tcc tgc aag gct tct gga ggc atc ttc aga agc aat       96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ile Phe Arg Ser Asn
            20                  25                  30

tct atc agt tgg gtg cga cag gcc cct ggg caa ggg ctt gag tgg atg      144
Ser Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
```

```
gga ggg atc ttc gct ctt ttc gga aca aca gac tac gcg cag aag ttc      192
Gly Gly Ile Phe Ala Leu Phe Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

cag ggc aga gtc acg att acc gcg gac gaa tct tcg acc aca gtc tac      240
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Ser Thr Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

ctg gag ctg agt agc ctg aca tct gag gac acg gcc gtt tat tac tgt      288
Leu Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga ggc agt ggc tac acc aca cgc aac tac ttt gac tac tgg ggc      336
Ala Arg Gly Ser Gly Tyr Thr Thr Arg Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

cag ggc acc ctg gtc acc gtc tcg agt gct agc acc aag ggc ccc agc      384
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

gtg ttc ccc ctg gcc ccc agc agc aag agc acc agc ggc ggc aca gcc      432
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

gcc ctg ggc tgc ctg gtg aag gac tac ttc ccc gag ccc gtg acc gtg      480
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

agc tgg aac agc ggc gcc ttg acc agc ggc gtg cac acc ttc ccc gcc      528
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

gtg ctg cag agc agc ggc ctg tac agc ctg agc agc gtg gtg acc gtg      576
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

ccc agc agc agc ctg ggc acc cag acc tac atc tgc aac gtg aac cac      624
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

aag ccc agc aac acc aag gtg gac aaa cgc gtg gag ccc aag agc tgc      672
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

gac aag acc cac acc tgc ccc ccc tgc cct gcc ccc gag ctg ctg ggc      720
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225                 230                 235                 240

gga ccc tcc gtg ttc ctg ttc ccc ccc aag ccc aag gac acc ctc atg      768
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

atc agc cgg acc ccc gag gtg acc tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac      816
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

gag gac ccc gag gtg aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg      864
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

cac aac gcc aag acc aag ccc cgg gag gag cag tac aac agc acc tac      912
```

```
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

cgg gtg gtg agc gtg ctc acc gtg ctg cac cag gac tgg ctg aac ggc      960
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

aag gag tac aag tgc aag gtg agc aac aag gcc ctg cct gcc ccc atc     1008
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

gag aag acc atc agc aag gcc aag ggc cag ccc cgg gag ccc cag gtg     1056
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

tac acc ctg ccc ccc agc cgg gag gag atg acc aag aac cag gtg tcc     1104
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

ctc acc tgt ctg gtg aag ggc ttc tac ccc agc gac atc gcc gtg gag     1152
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380

tgg gag agc aac ggc cag ccc gag aac aac tac aag acc acc ccc cct     1200
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400

gtg ctg gac agc gac ggc agc ttc ttc ctg tac agc aag ctc acc gtg     1248
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                405                 410                 415

gac aag agc cgg tgg cag cag ggc aac gtg ttc agc tgc agc gtg atg     1296
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            420                 425                 430

cac gag gcc ctg cac aac cac tac acc cag aag agc ctg agc ctg agc     1344
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        435                 440                 445

ccc ggc aag                                                        1353
Pro Gly Lys
    450
```

<210> 341
<211> 451
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 341

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ile Phe Arg Ser Asn
            20                  25                  30
```

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

Gly Gly Ile Phe Ala Leu Phe Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Gly Ser Gly Tyr Thr Thr Arg Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225                 230                 235                 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285
```

```
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                405                 410                 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            420                 425                 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        435                 440                 445

Pro Gly Lys
    450
```

<210> 342
<211> 654
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Chuỗi nhẹ CR6329

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(654)

<400> 342

```
gaa att gtg ctg act cag tct cca ggc acc ctg tct ttg tct cca ggg       48
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
```

```
1               5                   10                  15

gaa aga gcc aca ctc tcc tgc agg gcc agt cag agt gtt agc agc aac      96
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
            20                  25                  30

tac tta ggc tgg tac cag cag aaa cct ggc cag gct ccc agg ctc ctg     144
Tyr Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
        35                  40                  45

atc tat ggt gca tcc agc agg gcc agt ggc atc cca gac agg ttc agt     192
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60

ggc ggt ggg tct ggg aca gac ttc act ctc acc atc agc aga ctg gag     240
Gly Gly Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65                  70                  75                  80

cct gaa gat ttt gca gtg tat tac tgt cag cag tat ggt agc tca ccc     288
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
                85                  90                  95

ctc act ttc ggc gga ggg acc aag gtg gag atc aaa cgt gcg gcc gca     336
Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala
            100                 105                 110

ggc cag ccc aag gcc gct ccc agc gtg acc ctg ttc ccc ccc tcc tcc     384
Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
        115                 120                 125

gag gag ctg cag gcc aac aag gcc acc ctg gtg tgc ctc atc agc gac     432
Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
    130                 135                 140

ttc tac cct ggc gcc gtg acc gtg gcc tgg aag gcc gac agc agc ccc     480
Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
145                 150                 155                 160

gtg aag gcc ggc gtg gag acc acc acc ccc agc aag cag agc aac aac     528
Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
                165                 170                 175

aag tac gcc gcc agc agc tac ctg agc ctc acc ccc gag cag tgg aag     576
Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
            180                 185                 190

agc cac cgg agc tac agc tgc cag gtg acc cac gag ggc agc acc gtg     624
Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
        195                 200                 205

gag aag acc gtg gcc ccc acc gag tgc agc                             654
Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
    210                 215
```

<210> 343
<211> 218
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 343

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

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

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

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

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

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

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala
100 105 110

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
115 120 125

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
130 135 140

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
145 150 155 160

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
165 170 175

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
180 185 190

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
195 200 205

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 344
<211> 1350
<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>
<223> Chuỗi nặng CR6332

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(1350)

<400> 344

```
cag gtg cag ctg gtg cag tct ggg gct gag gtg aag aag cct ggg tcc       48
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1               5                   10                  15

tcg gta aag gtc tcc tgc aag gct tct gga ggc ccc ttc cgc aat ttt       96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Pro Phe Arg Asn Phe
            20                  25                  30

gct atc aac tgg gtg cga cag gcc cct gga caa ggg ctt gag tgg atg      144
Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

gga ggg atc atc gct gtc ttt ggg acg aca aag tac gca cat aag ttc      192
Gly Gly Ile Ile Ala Val Phe Gly Thr Thr Lys Tyr Ala His Lys Phe
    50                  55                  60

cag ggc aga gtc acc atc acc gcg gac gac tcc aca aat aca gct tac      240
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Asp Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

atg gag ctg ggc agc ctg aaa tct gag gac acg gcc gtg tat tac tgt      288
Met Glu Leu Gly Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga ggt ccc cac tac tac tcc tcc tac atg gac gtc tgg ggc gaa      336
Ala Arg Gly Pro His Tyr Tyr Ser Ser Tyr Met Asp Val Trp Gly Glu
            100                 105                 110

ggg acc acg gtc acc gtc tcg agt gct agc acc aag ggc ccc agc gtg      384
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125

ttc ccc ctg gcc ccc agc agc aag agc acc agc ggc ggc aca gcc gcc      432
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140

ctg ggc tgc ctg gtg aag gac tac ttc ccc gag ccc gtg acc gtg agc      480
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160

tgg aac agc ggc gcc ttg acc agc ggc gtg cac acc ttc ccc gcc gtg      528
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175

ctg cag agc agc ggc ctg tac agc ctg agc agc gtg gtg acc gtg ccc      576
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190

agc agc agc ctg ggc acc cag acc tac atc tgc aac gtg aac cac aag      624
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205
```

```
ccc agc aac acc aag gtg gac aaa cgc gtg gag ccc aag agc tgc gac      672
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220

aag acc cac acc tgc ccc ccc tgc cct gcc ccc gag ctg ctg ggc gga      720
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

ccc tcc gtg ttc ctg ttc ccc ccc aag ccc aag gac acc ctc atg atc      768
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

agc cgg acc ccc gag gtg acc tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gag      816
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270

gac ccc gag gtg aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg cac      864
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

aac gcc aag acc aag ccc cgg gag gag cag tac aac agc acc tac cgg      912
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

gtg gtg agc gtg ctc acc gtg ctg cac cag gac tgg ctg aac ggc aag      960
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

gag tac aag tgc aag gtg agc aac aag gcc ctg cct gcc ccc atc gag     1008
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335

aag acc atc agc aag gcc aag ggc cag ccc cgg gag ccc cag gtg tac     1056
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

acc ctg ccc ccc agc cgg gag gag atg acc aag aac cag gtg tcc ctc     1104
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

acc tgt ctg gtg aag ggc ttc tac ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg     1152
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

gag agc aac ggc cag ccc gag aac aac tac aag acc acc ccc cct gtg     1200
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

ctg gac agc gac ggc agc ttc ttc ctg tac agc aag ctc acc gtg gac     1248
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

aag agc cgg tgg cag cag ggc aac gtg ttc agc tgc agc gtg atg cac     1296
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

gag gcc ctg cac aac cac tac acc cag aag agc ctg agc ctg agc ccc     1344
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445

ggc aag                                                            1350
```

Gly Lys
450

<210> 345
<211> 450
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 345

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Pro Phe Arg Asn Phe
20 25 30

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

Gly Gly Ile Ile Ala Val Phe Gly Thr Thr Lys Tyr Ala His Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Pro His Tyr Tyr Ser Ser Tyr Met Asp Val Trp Gly Glu
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

```
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
```

```
Gly Lys
    450


<210>  346
<211>  636
<212>  ADN
<213>  Nhân tạo

<220>
<223>  Chuỗi nhẹ CR6332


<220>
<221>  CDS
<222>  (1)..(636)

<400>  346
gac atc cag ttg acc cag tct cca tcc tcc ctg tct gca tct gta gga       48
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

gac aga gtc acc atc act tgc cgg gcg agt cag ggc att agc act tat       96
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Thr Tyr
            20                  25                  30

tta gcc tgg tat cag cag aaa ccc ggg aaa gtt cct aaa ctc ctg atc      144
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

tat gct gca tcc act ttg caa tca ggg gtc cca tct cgg ttc agt ggc      192
Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

agt gga tct ggg aca gat ttc act ctc acc atc agc agc ctg cag cct      240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

gaa gat gtt gca act tat tac tgt caa aag tat aac agt gcc cct tct      288
Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Ser
                85                  90                  95

ttc ggc cct ggg acc aaa gtg gat atc aaa cgt gcg gcc gca ccc agc      336
Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Ala Ala Ala Pro Ser
            100                 105                 110

gtg ttc atc ttc ccc ccc tcc gac gag cag ctg aag agc ggc acc gcc      384
Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala
        115                 120                 125

agc gtg gtg tgc ctg ctg aac aac ttc tac ccc cgg gag gcc aag gtg      432
Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val
    130                 135                 140

cag tgg aag gtg gac aac gcc ctg cag agc ggc aac agc cag gag agc      480
Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser
145                 150                 155                 160

gtg acc gag cag gac agc aag gac tcc acc tac agc ctg agc agc acc      528
Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr
```

```
                165                 170                 175

ctc acc ctg agc aag gcc gac tac gag aag cac aag gtg tac gcc tgc      576
Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys
            180                 185                 190

gag gtg acc cac cag ggc ctg agc agc ccc gtg acc aag agc ttc aac      624
Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn
        195                 200                 205

cgg ggc gag tgt                                                      636
Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 347
<211> 212
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 347

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

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

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

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

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

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Ser
                85                  90                  95

Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Ala Ala Ala Pro Ser
            100                 105                 110

Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala
        115                 120                 125

Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val
    130                 135                 140

Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser
```

145 150 155 160

Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr
165 170 175

Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys
180 185 190

Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn
195 200 205

Arg Gly Glu Cys
210

<210> 348
<211> 1350
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Chuỗi nặng CR6334

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(1350)

<400> 348
gag gtg cag ctg gtg gag act ggg gct gag gtg aag aag cct ggg tcc 48
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

tcg gtg aag gtc ccc tgc aaa tct tct gga agc ccc ttc agg agt aat 96
Ser Val Lys Val Pro Cys Lys Ser Ser Gly Ser Pro Phe Arg Ser Asn
20 25 30

gct gtc agc tgg gtg cga cag gcc ccc gga caa ggg ctt gag tgg gtg 144
Ala Val Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

gga gga atc ctc ggt gtc ttt ggt tca cca agc tac gca cag aag ttc 192
Gly Gly Ile Leu Gly Val Phe Gly Ser Pro Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

cag ggc aga gtc acg att acc gcg gac gaa tcc acc aac aca gtc cac 240
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asn Thr Val His
65 70 75 80

atg gag ctg aga ggt ttg aga tct gag gac acg gcc gtg tat tat tgt 288
Met Glu Leu Arg Gly Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

gcg aga ggt cct acc tac tac tac tcc tac atg gac gtc tgg ggc aaa 336
Ala Arg Gly Pro Thr Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys
100 105 110

ggg acc acg gtc acc gtc tcg agt gct agc acc aag ggc ccc agc gtg 384

```
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125

ttc ccc ctg gcc ccc agc agc aag agc acc agc ggc ggc aca gcc gcc      432
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140

ctg ggc tgc ctg gtg aag gac tac ttc ccc gag ccc gtg acc gtg agc      480
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160

tgg aac agc ggc gcc ttg acc agc ggc gtg cac acc ttc ccc gcc gtg      528
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175

ctg cag agc agc ggc ctg tac agc ctg agc agc gtg gtg acc gtg ccc      576
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190

agc agc agc ctg ggc acc cag acc tac atc tgc aac gtg aac cac aag      624
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205

ccc agc aac acc aag gtg gac aaa cgc gtg gag ccc aag agc tgc gac      672
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220

aag acc cac acc tgc ccc ccc tgc cct gcc ccc gag ctg ctg ggc gga      720
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

ccc tcc gtg ttc ctg ttc ccc ccc aag ccc aag gac acc ctc atg atc      768
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

agc cgg acc ccc gag gtg acc tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gag      816
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270

gac ccc gag gtg aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg cac      864
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

aac gcc aag acc aag ccc cgg gag gag cag tac aac agc acc tac cgg      912
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

gtg gtg agc gtg ctc acc gtg ctg cac cag gac tgg ctg aac ggc aag      960
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

gag tac aag tgc aag gtg agc aac aag gcc ctg cct gcc ccc atc gag     1008
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335

aag acc atc agc aag gcc aag ggc cag ccc cgg gag ccc cag gtg tac     1056
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

acc ctg ccc ccc agc cgg gag gag atg acc aag aac cag gtg tcc ctc     1104
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365
```

```
acc tgt ctg gtg aag ggc ttc tac ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg     1152
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

gag agc aac ggc cag ccc gag aac aac tac aag acc acc ccc cct gtg     1200
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

ctg gac agc gac ggc agc ttc ttc ctg tac agc aag ctc acc gtg gac     1248
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

aag agc cgg tgg cag cag ggc aac gtg ttc agc tgc agc gtg atg cac     1296
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

gag gcc ctg cac aac cac tac acc cag aag agc ctg agc ctg agc ccc     1344
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445

ggc aag                                                             1350
Gly Lys
    450
```

<210> 349
<211> 450
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 349

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

Ser Val Lys Val Pro Cys Lys Ser Ser Gly Ser Pro Phe Arg Ser Asn
            20                  25                  30

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

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

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

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

Ala Arg Gly Pro Thr Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys
            100                 105                 110
```

```
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350
```

```
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445

Gly Lys
    450
```

<210> 350
<211> 654
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Chuỗi nhẹ CR6334

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(654)

<400> 350

```
tcc tat gtg ctg act cag cca ccc tcg gag tca gtg gcc cca gga cag       48
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Glu Ser Val Ala Pro Gly Gln
1               5                   10                  15

acg gcc agg att acc tgt ggg gga aat aac att gga aga aat agt gtg       96
Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Arg Asn Ser Val
            20                  25                  30

cac tgg tat cag cag aag cca ggc cag gcc cct gtg ctg gtc gtg tat      144
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
        35                  40                  45

gat gat agc gac cgg ccc tca ggg atc cct gag cga ttt tct ggc tcc      192
Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

aag tct ggg aac acg gcc acc ctg att atc agc agg gtc gaa gtc ggg      240
Lys Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Ile Ile Ser Arg Val Glu Val Gly
65                  70                  75                  80
```

```
gat gag gcc gac tac tac tgt cag gtg tgg cat agt agt agt gat cat      288
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp His Ser Ser Ser Asp His
                85                  90                  95

tat gtc ttc gga act ggg acc aag gtc acc gtc cta ggt gcg gcc gca      336
Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala
            100                 105                 110

ggc cag ccc aag gcc gct ccc agc gtg acc ctg ttc ccc ccc tcc tcc      384
Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
        115                 120                 125

gag gag ctg cag gcc aac aag gcc acc ctg gtg tgc ctc atc agc gac      432
Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
    130                 135                 140

ttc tac cct ggc gcc gtg acc gtg gcc tgg aag gcc gac agc agc ccc      480
Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
145                 150                 155                 160

gtg aag gcc ggc gtg gag acc acc acc ccc agc aag cag agc aac aac      528
Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
                165                 170                 175

aag tac gcc gcc agc agc tac ctg agc ctc acc ccc gag cag tgg aag      576
Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
            180                 185                 190

agc cac cgg agc tac agc tgc cag gtg acc cac gag ggc agc acc gtg      624
Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
        195                 200                 205

gag aag acc gtg gcc ccc acc gag tgc agc                              654
Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
    210                 215
```

<210> 351
<211> 218
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 351

```
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Glu Ser Val Ala Pro Gly Gln
1               5                   10                  15

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

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

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
```

```
Lys Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Ile Ile Ser Arg Val Glu Val Gly
65                  70                  75                  80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp His Ser Ser Ser Asp His
                85                  90                  95

Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala
            100                 105                 110

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
        115                 120                 125

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
    130                 135                 140

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
145                 150                 155                 160

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
                165                 170                 175

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
            180                 185                 190

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
        195                 200                 205

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
    210                 215
```

<210> 352
<211> 1350
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Chuỗi nặng CR6336

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(1350)

<400> 352

```
cag atg cag ctg gta caa tct gga gct gag gtg aag aag cct ggg tcc       48
Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1               5                   10                  15

tcg gtg aag gtc tcc tgc aag gct tct gga ggc acc ttc agc agc tat       96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30
```

```
gct atc agc tgg gtg cga cag gcc cct gga caa ggg ctt gag tgg atg      144
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

gga ggg atc ttc ggt atg ttt ggg aca gca aac tac gcg cag aag ttc      192
Gly Gly Ile Phe Gly Met Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

cag ggc aga gtc acg att acc gcg gac gaa ttc acg agc gcg gcc tac      240
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Phe Thr Ser Ala Ala Tyr
65                  70                  75                  80

atg gag ctg agc agc ctg gga tct gag gac acg gcc atg tat tac tgt      288
Met Glu Leu Ser Ser Leu Gly Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg agg tct agt ggt tat tac ccc caa tac ttc cag gac tgg ggc cag      336
Ala Arg Ser Ser Gly Tyr Tyr Pro Gln Tyr Phe Gln Asp Trp Gly Gln
            100                 105                 110

ggc acc ctg gtc acc gtc tcg agt gct agc acc aag ggc ccc agc gtg      384
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125

ttc ccc ctg gcc ccc agc agc aag agc acc agc ggc ggc aca gcc gcc      432
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140

ctg ggc tgc ctg gtg aag gac tac ttc ccc gag ccc gtg acc gtg agc      480
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160

tgg aac agc ggc gcc ttg acc agc ggc gtg cac acc ttc ccc gcc gtg      528
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175

ctg cag agc agc ggc ctg tac agc ctg agc agc gtg gtg acc gtg ccc      576
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190

agc agc agc ctg ggc acc cag acc tac atc tgc aac gtg aac cac aag      624
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205

ccc agc aac acc aag gtg gac aaa cgc gtg gag ccc aag agc tgc gac      672
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220

aag acc cac acc tgc ccc ccc tgc cct gcc ccc gag ctg ctg ggc gga      720
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

ccc tcc gtg ttc ctg ttc ccc ccc aag ccc aag gac acc ctc atg atc      768
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

agc cgg acc ccc gag gtg acc tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gag      816
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270

gac ccc gag gtg aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg cac      864
```

```
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

aac gcc aag acc aag ccc cgg gag gag cag tac aac agc acc tac cgg      912
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

gtg gtg agc gtg ctc acc gtg ctg cac cag gac tgg ctg aac ggc aag      960
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

gag tac aag tgc aag gtg agc aac aag gcc ctg cct gcc ccc atc gag     1008
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335

aag acc atc agc aag gcc aag ggc cag ccc cgg gag ccc cag gtg tac     1056
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

acc ctg ccc ccc agc cgg gag gag atg acc aag aac cag gtg tcc ctc     1104
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

acc tgt ctg gtg aag ggc ttc tac ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg     1152
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

gag agc aac ggc cag ccc gag aac aac tac aag acc acc ccc cct gtg     1200
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

ctg gac agc gac ggc agc ttc ttc ctg tac agc aag ctc acc gtg gac     1248
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

aag agc cgg tgg cag cag ggc aac gtg ttc agc tgc agc gtg atg cac     1296
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

gag gcc ctg cac aac cac tac acc cag aag agc ctg agc ctg agc ccc     1344
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445

ggc aag                                                            1350
Gly Lys
    450
```

<210> 353
<211> 450
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 353

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

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

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

Gly Gly Ile Phe Gly Met Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270
```

```
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445

Gly Lys
    450
```

<210> 354
<211> 642
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Chuỗi nhẹ CR6336

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(642)

<400> 354

```
gaa att gtg atg aca cag tct cca ggc acc ctg tct ttg tct cca ggg       48
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1               5                   10                  15

caa aga gcc acc ctc tcc tgc agg gcc agt cag agt gtt agc agc agc       96
Gln Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
            20                  25                  30

tac tta gcc tgg tac cag cag aaa cct ggc cag gct ccc aga ctc ctc      144
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
        35                  40                  45

atg tat ggt gca tcc agc agg gcc act ggc atc cca gac agg ttc agt      192
Met Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60

ggc agt ggg tct ggg aca gac ttc act ctc acc atc agc aga ctg gag      240
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65                  70                  75                  80

cct gaa gat ttt gca gtg tat tac tgt cag cag tat ggt agc tca tcg      288
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Ser
                85                  90                  95

ctc act ttc ggc gga ggg acc aag ctg gag atc aaa cgt gcg gcc gca      336
Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala
            100                 105                 110

ccc agc gtg ttc atc ttc ccc ccc tcc gac gag cag ctg aag agc ggc      384
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

acc gcc agc gtg gtg tgc ctg ctg aac aac ttc tac ccc cgg gag gcc      432
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

aag gtg cag tgg aag gtg gac aac gcc ctg cag agc ggc aac agc cag      480
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

gag agc gtg acc gag cag gac agc aag gac tcc acc tac agc ctg agc      528
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

agc acc ctc acc ctg agc aag gcc gac tac gag aag cac aag gtg tac      576
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

gcc tgc gag gtg acc cac cag ggc ctg agc agc ccc gtg acc aag agc      624
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205

ttc aac cgg ggc gag tgt                                              642
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 355
<211> 214
<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 355

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

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

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

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

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

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

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 356
<211> 1353
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Chuỗi nặng CR6339

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(1353)

<400> 356

```
gag gtg cag ctg gtg gag tcc ggg gct gag gtg aag aag cct ggg tcc       48
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1               5                   10                  15

tcg gtg aag gtc tcc tgc aag gct tct gga ggc atc ttc aac agt tat       96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ile Phe Asn Ser Tyr
            20                  25                  30

gct atc agc tgg gtg cga cag gcc cct gga caa ggg ctt gag tgg atg      144
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

gga ggc atc atc gct atc ttt cat aca cca aag tac gca cag aag ttc      192
Gly Gly Ile Ile Ala Ile Phe His Thr Pro Lys Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

cag ggc aga gtc acg att acc gcg gac gaa tcc acg aac aca gcc tac      240
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

atg gaa ctg aga agc ctg aaa tct gag gac acg gcc ctg tat tac tgt      288
Met Glu Leu Arg Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga ggg tcc act tac gat ttt tcg agt ggc ctt gac tac tgg ggc      336
Ala Arg Gly Ser Thr Tyr Asp Phe Ser Ser Gly Leu Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

cag gga acc ctg gtc acc gtc tcg agt gct agc acc aag ggc ccc agc      384
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

gtg ttc ccc ctg gcc ccc agc agc aag agc acc agc ggc ggc aca gcc      432
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

gcc ctg ggc tgc ctg gtg aag gac tac ttc ccc gag ccc gtg acc gtg      480
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

agc tgg aac agc ggc gcc ttg acc agc ggc gtg cac acc ttc ccc gcc      528
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

gtg ctg cag agc agc ggc ctg tac agc ctg agc agc gtg gtg acc gtg      576
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190
```

```
ccc agc agc agc ctg ggc acc cag acc tac atc tgc aac gtg aac cac      624
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

aag ccc agc aac acc aag gtg gac aaa cgc gtg gag ccc aag agc tgc      672
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

gac aag acc cac acc tgc ccc ccc tgc cct gcc ccc gag ctg ctg ggc      720
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225                 230                 235                 240

gga ccc tcc gtg ttc ctg ttc ccc ccc aag ccc aag gac acc ctc atg      768
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

atc agc cgg acc ccc gag gtg acc tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac      816
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

gag gac ccc gag gtg aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg      864
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

cac aac gcc aag acc aag ccc cgg gag gag cag tac aac agc acc tac      912
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

cgg gtg gtg agc gtg ctc acc gtg ctg cac cag gac tgg ctg aac ggc      960
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

aag gag tac aag tgc aag gtg agc aac aag gcc ctg cct gcc ccc atc     1008
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

gag aag acc atc agc aag gcc aag ggc cag ccc cgg gag ccc cag gtg     1056
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

tac acc ctg ccc ccc agc cgg gag gag atg acc aag aac cag gtg tcc     1104
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

ctc acc tgt ctg gtg aag ggc ttc tac ccc agc gac atc gcc gtg gag     1152
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380

tgg gag agc aac ggc cag ccc gag aac aac tac aag acc acc ccc cct     1200
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400

gtg ctg gac agc gac ggc agc ttc ttc ctg tac agc aag ctc acc gtg     1248
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                405                 410                 415

gac aag agc cgg tgg cag cag ggc aac gtg ttc agc tgc agc gtg atg     1296
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            420                 425                 430

cac gag gcc ctg cac aac cac tac acc cag aag agc ctg agc ctg agc     1344
```

```
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        435                 440                 445

ccc ggc aag                                                    1353
Pro Gly Lys
    450
```

<210> 357
<211> 451
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 357

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ile Phe Asn Ser Tyr
            20                  25                  30

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

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

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

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

Ala Arg Gly Ser Thr Tyr Asp Phe Ser Ser Gly Leu Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175
```

```
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225                 230                 235                 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                405                 410                 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            420                 425                 430
```

```
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        435                 440                 445

Pro Gly Lys
    450
```

<210> 358
<211> 654
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Chuỗi nhẹ CR6339

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(654)

<400> 358

```
cag gca ggg ctg act cag cca ccc tcg gtg tca gtg gcc cca gga cag       48
Gln Ala Gly Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1               5                   10                  15

acg gcc agg att acc tgt ggg gga aac aac att gga agt aaa agt gtg       96
Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
            20                  25                  30

cac tgg tac cag cag aag cca ggc cag gcc cct gtc cta gtc gtc tat      144
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
        35                  40                  45

gat gat agc gac cgg ccc tca ggg atc cct gag cga ttc tct ggc tcc      192
Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

aac tct ggg aac acg gcc acc ctg acc atc agc agg gtc gaa gcc ggg      240
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65                  70                  75                  80

gat gag gcc gac tat tac tgt cag gtg tgg gat agt agt agt gat cat      288
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
                85                  90                  95

gtg gta ttc ggc gga ggg acc aag ctg acc gtc cta ggt gcg gcc gca      336
Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala
            100                 105                 110

ggc cag ccc aag gcc gct ccc agc gtg acc ctg ttc ccc ccc tcc tcc      384
Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
        115                 120                 125

gag gag ctg cag gcc aac aag gcc acc ctg gtg tgc ctc atc agc gac      432
Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
    130                 135                 140

ttc tac cct ggc gcc gtg acc gtg gcc tgg aag gcc gac agc agc ccc      480
Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
```

```
145                 150                 155                 160

gtg aag gcc ggc gtg gag acc acc acc ccc agc aag cag agc aac aac      528
Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
                165                 170                 175

aag tac gcc gcc agc agc tac ctg agc ctc acc ccc gag cag tgg aag      576
Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
            180                 185                 190

agc cac cgg agc tac agc tgc cag gtg acc cac gag ggc agc acc gtg      624
Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
        195                 200                 205

gag aag acc gtg gcc ccc acc gag tgc agc                              654
Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
    210                 215
```

<210> 359
<211> 218
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 359

```
Gln Ala Gly Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1               5                   10                  15

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

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

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65                  70                  75                  80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
                85                  90                  95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala
            100                 105                 110

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
        115                 120                 125

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
```

```
    130                 135                 140

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
145                 150                 155                 160

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
                165                 170                 175

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
            180                 185                 190

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
        195                 200                 205

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
    210                 215


<210>  360
<211>  1368
<212>  ADN
<213>  Nhân tạo

<220>
<223>  Chuỗi nặng CR6342


<220>
<221>  CDS
<222>  (1)..(1368)

<400>  360
cag gtc cag ctg gtg cag tct ggg gct gag gtg aag aag cct ggg tcc       48
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1               5                   10                  15

tcg gtg aag gtc tcc tgc aag gct tct gga ggc ttc ttc agc agc tat       96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Phe Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

gct atc agc tgg gtg cgc cag gcc cct gga caa gga ctt gag tgg atg      144
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

ggg ggg gtc atc cct atc ttt cgt aca gca aac tac gca cag aac ttc      192
Gly Gly Val Ile Pro Ile Phe Arg Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Asn Phe
    50                  55                  60

cag ggc aga gtc acc att acc gcg gac gaa ttc aca tcg tat atg gag      240
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Phe Thr Ser Tyr Met Glu
65                  70                  75                  80

ctg agc agc ctg aga tct gac gac acg gcc gtg tat tac tgt gcg agg      288
Leu Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
                85                  90                  95

ttg aat tac cat gat tcg ggg act tat tat aac gcc ccc cgg ggc tgg      336
```

```
Leu Asn Tyr His Asp Ser Gly Thr Tyr Tyr Asn Ala Pro Arg Gly Trp
            100                 105                 110

ttc gac ccc tgg ggc cag gga acc ctg gtc acc gtc tcg agt gct agc      384
Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
        115                 120                 125

acc aag ggc ccc agc gtg ttc ccc ctg gcc ccc agc agc aag agc acc      432
Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
    130                 135                 140

agc ggc ggc aca gcc gcc ctg ggc tgc ctg gtg aag gac tac ttc ccc      480
Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145                 150                 155                 160

gag ccc gtg acc gtg agc tgg aac agc ggc gcc ttg acc agc ggc gtg      528
Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
                165                 170                 175

cac acc ttc ccc gcc gtg ctg cag agc agc ggc ctg tac agc ctg agc      576
His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
            180                 185                 190

agc gtg gtg acc gtg ccc agc agc agc ctg ggc acc cag acc tac atc      624
Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
        195                 200                 205

tgc aac gtg aac cac aag ccc agc aac acc aag gtg gac aaa cgc gtg      672
Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
    210                 215                 220

gag ccc aag agc tgc gac aag acc cac acc tgc ccc ccc tgc cct gcc      720
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
225                 230                 235                 240

ccc gag ctg ctg ggc gga ccc tcc gtg ttc ctg ttc ccc ccc aag ccc      768
Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
                245                 250                 255

aag gac acc ctc atg atc agc cgg acc ccc gag gtg acc tgc gtg gtg      816
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
            260                 265                 270

gtg gac gtg agc cac gag gac ccc gag gtg aag ttc aac tgg tac gtg      864
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
        275                 280                 285

gac ggc gtg gag gtg cac aac gcc aag acc aag ccc cgg gag gag cag      912
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
    290                 295                 300

tac aac agc acc tac cgg gtg gtg agc gtg ctc acc gtg ctg cac cag      960
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
305                 310                 315                 320

gac tgg ctg aac ggc aag gag tac aag tgc aag gtg agc aac aag gcc     1008
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
                325                 330                 335

ctg cct gcc ccc atc gag aag acc atc agc aag gcc aag ggc cag ccc     1056
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
            340                 345                 350
```

```
cgg gag ccc cag gtg tac acc ctg ccc ccc agc cgg gag gag atg acc     1104
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
        355                 360                 365

aag aac cag gtg tcc ctc acc tgt ctg gtg aag ggc ttc tac ccc agc     1152
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
    370                 375                 380

gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aac ggc cag ccc gag aac aac tac     1200
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
385                 390                 395                 400

aag acc acc ccc cct gtg ctg gac agc gac ggc agc ttc ttc ctg tac     1248
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
                405                 410                 415

agc aag ctc acc gtg gac aag agc cgg tgg cag cag ggc aac gtg ttc     1296
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
            420                 425                 430

agc tgc agc gtg atg cac gag gcc ctg cac aac cac tac acc cag aag     1344
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
        435                 440                 445

agc ctg agc ctg agc ccc ggc aag                                    1368
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
    450                 455
```

<210> 361
<211> 456
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 361

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

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

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

Gly Gly Val Ile Pro Ile Phe Arg Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Asn Phe
    50                  55                  60

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

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

```
Leu Asn Tyr His Asp Ser Gly Thr Tyr Tyr Asn Ala Pro Arg Gly Trp
            100                 105                 110

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

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
    130                 135                 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145                 150                 155                 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
                165                 170                 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
            180                 185                 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
        195                 200                 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
    210                 215                 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
225                 230                 235                 240

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
                245                 250                 255

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
            260                 265                 270

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
        275                 280                 285

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
    290                 295                 300

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
305                 310                 315                 320

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
                325                 330                 335
```

```
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
            340                 345                 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
        355                 360                 365

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
    370                 375                 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
385                 390                 395                 400

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
                405                 410                 415

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
            420                 425                 430

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
        435                 440                 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
    450                 455
```

<210> 362
<211> 657
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Chuỗi nhẹ CR6342

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(657)

<400> 362

```
gac atc cag atg acc cag tct cca gac tcc ctg gct gtg tct ctg ggc       48
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1               5                   10                  15

gag aag gcc acc atc aac tgc aag tcc agc cag agt att tta aac agc       96
Glu Lys Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Ile Leu Asn Ser
            20                  25                  30

tcc aac aat aag aac tac tta gct tgg tac cag cag aaa cca gga cag      144
Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
        35                  40                  45

cct cct aag ctg ctc att tac tgg gca tct acc cgg gaa tcc ggg gtc      192
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
    50                  55                  60
```

```
cct gac cga ttc agt ggc agc ggg tct ggg aca gat ttc act ctc acc      240
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65                  70                  75                  80

atc agc agc ctg cag gct gaa gat gtg gca gtt tat tac tgt cag caa      288
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
                85                  90                  95

tat tat agt agt ccg ccg acg ttc ggc caa ggg acc aag gtg gaa atc      336
Tyr Tyr Ser Ser Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
            100                 105                 110

aaa cgt gcg gcc gca ccc agc gtg ttc atc ttc ccc ccc tcc gac gag      384
Lys Arg Ala Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
        115                 120                 125

cag ctg aag agc ggc acc gcc agc gtg gtg tgc ctg ctg aac aac ttc      432
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
    130                 135                 140

tac ccc cgg gag gcc aag gtg cag tgg aag gtg gac aac gcc ctg cag      480
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145                 150                 155                 160

agc ggc aac agc cag gag agc gtg acc gag cag gac agc aag gac tcc      528
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
                165                 170                 175

acc tac agc ctg agc agc acc ctc acc ctg agc aag gcc gac tac gag      576
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
            180                 185                 190

aag cac aag gtg tac gcc tgc gag gtg acc cac cag ggc ctg agc agc      624
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
        195                 200                 205

ccc gtg acc aag agc ttc aac cgg ggc gag tgt                          657
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

<210> 363
<211> 219
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 363

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

Glu Lys Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Ile Leu Asn Ser
            20                  25                  30

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

```
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
    50                  55                  60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65                  70                  75                  80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
                85                  90                  95

Tyr Tyr Ser Ser Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
            100                 105                 110

Lys Arg Ala Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
        115                 120                 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
    130                 135                 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145                 150                 155                 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
                165                 170                 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
            180                 185                 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
        195                 200                 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215


<210>  364
<211>  1350
<212>  ADN
<213>  Nhân tạo

<220>
<223>  Chuỗi nhẹ CR6343


<220>
<221>  CDS
<222>  (1)..(1350)

<400>  364
cag gtc cag ctg gtg cag tct gga gct gag gtg aag aag cct ggg tcc      48
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1               5                   10                  15
```

```
tcg gtg aag gtc tcc tgc aag gct tct gga gtc acc ttc agt tac tat       96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Val Thr Phe Ser Tyr Tyr
            20                  25                  30

gct atg agc tgg gtg cga cag gcc cct gga caa ggg ctt gag tgg atg      144
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

gga gga atc agc cct atg ttt ggg aca aca acc tac gca cag aag ttc      192
Gly Gly Ile Ser Pro Met Phe Gly Thr Thr Thr Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

cag ggc aga gtc acg att act gcg gac gac tcc acg agt aca gcc tac      240
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Asp Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

atg gag gtg agg agc ctg aga tct gag gac acg gcc gtg tat tac tgt      288
Met Glu Val Arg Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga tct tcg aat tac tat gat agt gta tat gac tac tgg ggc cag      336
Ala Arg Ser Ser Asn Tyr Tyr Asp Ser Val Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

gga acc ctg gtc acc gtc tcg agt gct agc acc aag ggc ccc agc gtg      384
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125

ttc ccc ctg gcc ccc agc agc aag agc acc agc ggc ggc aca gcc gcc      432
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140

ctg ggc tgc ctg gtg aag gac tac ttc ccc gag ccc gtg acc gtg agc      480
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160

tgg aac agc ggc gcc ttg acc agc ggc gtg cac acc ttc ccc gcc gtg      528
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175

ctg cag agc agc ggc ctg tac agc ctg agc agc gtg gtg acc gtg ccc      576
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190

agc agc agc ctg ggc acc cag acc tac atc tgc aac gtg aac cac aag      624
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205

ccc agc aac acc aag gtg gac aaa cgc gtg gag ccc aag agc tgc gac      672
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220

aag acc cac acc tgc ccc ccc tgc cct gcc ccc gag ctg ctg ggc gga      720
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

ccc tcc gtg ttc ctg ttc ccc ccc aag ccc aag gac acc ctc atg atc      768
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

agc cgg acc ccc gag gtg acc tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gag      816
```

```
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270

gac ccc gag gtg aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg cac      864
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

aac gcc aag acc aag ccc cgg gag gag cag tac aac agc acc tac cgg      912
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

gtg gtg agc gtg ctc acc gtg ctg cac cag gac tgg ctg aac ggc aag      960
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

gag tac aag tgc aag gtg agc aac aag gcc ctg cct gcc ccc atc gag     1008
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335

aag acc atc agc aag gcc aag ggc cag ccc cgg gag ccc cag gtg tac     1056
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

acc ctg ccc ccc agc cgg gag gag atg acc aag aac cag gtg tcc ctc     1104
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

acc tgt ctg gtg aag ggc ttc tac ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg     1152
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

gag agc aac ggc cag ccc gag aac aac tac aag acc acc ccc cct gtg     1200
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

ctg gac agc gac ggc agc ttc ttc ctg tac agc aag ctc acc gtg gac     1248
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

aag agc cgg tgg cag cag ggc aac gtg ttc agc tgc agc gtg atg cac     1296
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

gag gcc ctg cac aac cac tac acc cag aag agc ctg agc ctg agc ccc     1344
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445

ggc aag                                                            1350
Gly Lys
    450
```

<210> 365
<211> 450
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 365

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Ser Ser Asn Tyr Tyr Asp Ser Val Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255
```

```
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445

Gly Lys
    450
```

<210> 366
<211> 654
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Chuỗi nhẹ CR6343

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(654)

<400> 366

```
cag tct gtc gtg acg cag ccg ccc tcg gag tca gtg gcc cca gga cag       48
Gln Ser Val Val Thr Gln Pro Pro Ser Glu Ser Val Ala Pro Gly Gln
1               5                  10                  15

acg gcc agg att acc tgt ggg gga cat aac att gga agt aat agt gtg       96
Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly His Asn Ile Gly Ser Asn Ser Val
            20                  25                  30

cac tgg tac cag cag aag cca ggc cag gcc cct gtg ctg gtc gtg tat      144
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
        35                  40                  45

gat aat agc gac cgg ccc tca ggg atc cct gag cga ttc tct ggc tcc      192
Asp Asn Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

aac tct ggg aac acg gcc acc ctg acc atc agc agg gtc gaa gcc ggg      240
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65                  70                  75                  80

gat gag gcc gac tat tac tgt cag gtg tgg ggt agt agt agt gac cat      288
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Gly Ser Ser Ser Asp His
                85                  90                  95

tat gtc ttc gga act ggg acc aag gtc acc gtc cta ggt gcg gcc gca      336
Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala
            100                 105                 110

ggc cag ccc aag gcc gct ccc agc gtg acc ctg ttc ccc ccc tcc tcc      384
Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
        115                 120                 125

gag gag ctg cag gcc aac aag gcc acc ctg gtg tgc ctc atc agc gac      432
Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
    130                 135                 140

ttc tac cct ggc gcc gtg acc gtg gcc tgg aag gcc gac agc agc ccc      480
Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
145                 150                 155                 160

gtg aag gcc ggc gtg gag acc acc acc ccc agc aag cag agc aac aac      528
Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
                165                 170                 175

aag tac gcc gcc agc agc tac ctg agc ctc acc ccc gag cag tgg aag      576
Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
            180                 185                 190

agc cac cgg agc tac agc tgc cag gtg acc cac gag ggc agc acc gtg      624
Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
        195                 200                 205

gag aag acc gtg gcc ccc acc gag tgc agc                              654
Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
    210                 215
```

<210> 367
<211> 218
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 367

Gln Ser Val Val Thr Gln Pro Pro Ser Glu Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

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

Asp Asn Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Gly Ser Ser Ser Asp His
85 90 95

Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala
100 105 110

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
115 120 125

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
130 135 140

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
145 150 155 160

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
165 170 175

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
180 185 190

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
195 200 205

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 368
<211> 12
<212> PRT
<213> Virut cúm A

<400> 368

Gly Val Thr Asn Lys Val Asn Ser Ile Ile Asp Lys
1 5 10

<210> 369
<211> 12
<212> PRT
<213> Virut cúm A

<400> 369

Gly Val Thr Asn Lys Val Asn Ser Ile Ile Asn Lys
1 5 10

<210> 370
<211> 12
<212> PRT
<213> Virut cúm A

<400> 370

Gly Val Thr Asn Lys Glu Asn Ser Ile Ile Asp Lys
1 5 10

<210> 371
<211> 12
<212> PRT
<213> Virut cúm A

<400> 371

Gly Val Thr Asn Lys Val Asn Arg Ile Ile Asp Lys
1 5 10

<210> 372
<211> 12
<212> PRT
<213> Virut cúm A

<400> 372

Gly Ile Thr Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys
1 5 10

<210> 373
<211> 12

<212> PRT
<213> Virut cúm A

<400> 373

Gly Ile Thr Asn Lys Glu Asn Ser Val Ile Glu Lys
1 5 10

<210> 374
<211> 12
<212> PRT
<213> Virut cúm A

<400> 374

Gly Ile Thr Asn Lys Val Asn Ser Ile Ile Asp Lys
1 5 10

<210> 375
<211> 12
<212> PRT
<213> Virut cúm A

<400> 375

Lys Ile Thr Ser Lys Val Asn Asn Ile Val Asp Lys
1 5 10

<210> 376
<211> 12
<212> PRT
<213> Virut cúm A

<400> 376

Gln Ile Asn Gly Lys Leu Asn Arg Val Ile Glu Lys
1 5 10

<210> 377
<211> 12
<212> PRT
<213> Virut cúm A

<400> 377

Gln Ile Asn Gly Lys Leu Asn Arg Leu Ile Glu Lys
1 5 10