(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) **1-0031116**

(51)[7] **C07K 14/11**; A61K 39/145

(13) **B**

(21) 1-2017-00460 (22) 09/07/2015
(86) PCT/EP2015/065661 09/07/2015 (87) WO/2016/005480 14/01/2016
(30) 14176451.4 10/07/2014 EP; 62/062,746 10/10/2014 US; 14195133.5 27/11/2014 EP
(45) 25/02/2022 407 (43) 25/09/2017 354A
(73) Janssen Vaccines & Prevention B.V. (NL)
Archimedesweg 4 NL-2333 CN Leiden, Netherlands
(72) IMPAGLIAZZO, Antonietta (IT); MEIJBERG, Jan, Wilem (NL); RADOSEVIC, Katarina (NL); WAGNER, Michelle (US); DING, Zhaoqing (US).
(74) Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP)

(54) POLYPEPTIT VÙNG GỐC HEMAGGLUTININ CÚM, PHÂN TỬ AXIT NUCLEIC MÃ HÓA POLYPEPTIT NÀY, CHẾ PHẨM CHỨA CHÚNG VÀ VECTƠ CHỨA PHÂN TỬ AXIT NUCLEIC NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến polypeptit vùng gốc hemagglutinin cúm, phương pháp sản xuất polypeptit này, chế phẩm chứa chúng và vectơ chứa phân tử axit nucleic này để phát hiện, ngăn ngừa và điều trị bệnh cúm.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến lĩnh vực y học. Sáng chế đề cập đến polypeptit vùng gốc hemagglutinin của virut cúm, phương pháp tạo ra polypeptit vùng gốc hemagglutinin này, chế phẩm chứa polypeptit này, vacxin chứa chúng và phương pháp sử dụng chúng, cụ thể là để phát hiện, phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh cúm.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Virut cúm là các tác nhân gây bệnh chính ở người, gây ra bệnh hô hấp (thường gọi là "cúm" hoặc "bệnh cúm") mà có mức độ nghiêm trọng thay đổi từ sự lây nhiễm cận lâm sàng đến viêm phổi sơ cấp do virut mà có thể dẫn đến tử vong. Tác động lâm sàng của sự nhiễm cúm khác nhau tùy theo độc lực của chủng virut cúm và tình trạng phơi nhiễm, tiền sử, độ tuổi và miễn dịch của vật chủ. Mỗi năm, trên thế giới ước tính có khoảng 1 tỷ người nhiễm virut cúm, gây ra 3-5 triệu ca bệnh nghiêm trọng và ước tính có từ 300.000 đến 500.000 ca tử vong liên quan đến bệnh cúm. Phần lớn trong số các ca nhiễm cúm này là do virut cúm A mang các hemagglutinin kiểu phụ H1 hoặc H3, và phần nhỏ hơn là do virut cúm B, và do đó đại diện của tất cả ba kiểu phụ này được đưa vào vacxin cúm mùa. Công tác gây miễn dịch hiện nay dựa trên sự nhận dạng sớm các virut cúm đang lưu hành để cho phép sản xuất kịp thời vacxin cúm mùa hiệu quả. Ngoài những khó khăn cố hữu trong việc dự đoán các chủng sẽ là chủng trội trong suốt mùa tới, tính kháng kháng virut và lẩn tránh miễn dịch cũng đóng vai trò trong việc làm cho vacxin hiện nay không có hiệu quả phòng ngừa tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong. Ngoài ra, khả năng gây ra đại dịch do chủng virut có độc lực cao bắt nguồn từ các ổ chứa động vật và được sắp xếp lại để gia tăng sự phát tán từ người sang người, đặt ra mối đe dọa hiện hữu và nghiêm trọng đến sức khỏe toàn cầu.

Virut cúm A được phân bố rộng rãi trong tự nhiên và có thể gây nhiễm cho nhiều loài chim và động vật có vú. Virut cúm là virut ARN có vỏ bọc thuộc họ Orthomyxoviridae. Bộ gen của chúng chứa tám đoạn ARN sợi đơn mã hóa cho 11 protein khác nhau, một nucleoprotein (NP), ba protein polymeraza (PA, PB1, và PB2), hai protein khung (M1 và M2), ba protein phi cấu trúc (NS1, NS2, và PB1-F2), và hai

glycoprotein vỏ ngoài: hemagglutinin (HA) và neuraminidaza (NA). Các virut cúm được phân loại dựa trên sự khác nhau về cấu trúc kháng nguyên của các protein HA và NA, với các tổ hợp khác nhau của chúng đại diện các kiểu phụ virut cúm duy nhất và được tiếp tục phân loại thành các chủng virut cúm cụ thể. Mặc dù tất cả các kiểu phụ đã biết có thể được tìm thấy ở chim, các kiểu phụ của virut cúm A hiện đang lưu hành ở người là H1N1 và H3N2. Phân tích phát sinh loài đã chứng minh việc chia nhỏ các hemagglutinin thành hai nhóm chính: *trong số các loại khác* các kiểu phụ H1, H2, H5 và H9 trong nhóm phát sinh loài 1 và *trong số các loại khác* các kiểu phụ H3, H4 và H7 trong nhóm phát sinh loài 2.

Chủng virut cúm typ B gây bệnh cúm lành tính ở người. Sự biến đổi kháng nguyên trong HA trong chủng virut cúm typ B nhỏ hơn sự biến đổi quan sát được trong chủng virut cúm A. Hai dòng khác nhau về di truyền và kháng nguyên của virut cúm B đang lưu hành ở người, được đại diện bởi dòng B/Yamagata/16/88 (còn được gọi là B/Yamagata) và B/Victoria/2/87 (B/Victoria) (Ferguson et al., 2003). Mặc dù phổ gây bệnh do virut cúm B thường nhẹ hơn bệnh do virut cúm A gây ra, nhưng vẫn thường quan sát được ca bệnh trầm trọng cần phải nằm viện do nhiễm virut cúm B.

Biết rằng các kháng thể trung hòa virut cúm chủ yếu là nhằm kháng lại hemagglutinin (HA). Hemagglutinin hay HA là glycoprotein dạng trime được gắn vào vỏ ngoài của virut và có chức năng kép: HA chịu trách nhiệm liên kết với thụ thể bề mặt tế bào axit sialic và, sau đó hấp thu, HA làm trung gian cho quá trình dung hợp của màng virut và thể nhân dẫn đến giải phóng ARN của virut vào phần bào tan của tế bào. HA gồm vùng đầu lớn và vùng gốc nhỏ hơn. Sự gắn vào màng của virut được qua trung gian bởi trình tự gắn đầu tận cùng C được nối với vùng gốc. Protein được cắt sau dịch mã ở vòng được chỉ định tạo ra hai polypeptit, HA1 và HA2 (trình tự đầy đủ được gọi là HA0). Vùng đầu xa màng chủ yếu bắt nguồn từ HA1 và vùng gốc gần màng chủ yếu từ HA2 (Hình 1).

Lý do mà vacxin cúm mùa phải được thay đổi hàng năm là do sự biến đổi lớn của virut. Trong phân tử hemagglutinin, sự biến đổi này biểu thị cụ thể ở vùng đầu trong đó sự trôi dạt kháng nguyên và chuyển đổi kháng nguyên đã tạo ra một số lượng lớn các biến thể khác nhau. Vì đây cũng là vùng trội miễn dịch, hầu hết kháng thể trung hòa nhằm vào kháng lại vùng này và hoạt động bằng cách gây cản trở sự liên kết với thụ thể. Sự kết hợp của tính trội miễn dịch và sự biến đổi lớn của vùng đầu cũng

giải thích tại sao việc nhiễm một chủng cụ thể không dẫn đến khả năng miễn dịch cho các chủng khác: các kháng thể được tạo ra do lần nhiễm đầu tiên chỉ nhận diện được số lượng chủng hạn chế có quan hệ gần với virut của lần nhiễm ban đầu.

Gần đây, các polypeptit vùng gốc hemagglutinin của virut cúm, không có toàn bộ hoặc gần như toàn bộ vùng đầu hình cầu hemagglutinin của virut cúm, đã được mô tả và được sử dụng để tạo ra đáp ứng miễn dịch với một hoặc nhiều epitop bảo thủ của polypeptit vùng gốc. Cho rằng các epitop của polypeptit vùng gốc có tính gây miễn dịch ít hơn so với vùng có tính gây miễn dịch cao của vùng đầu hình cầu, do đó việc không có vùng đầu hình cầu trong polypeptit vùng gốc có thể cho phép đáp ứng miễn dịch kháng lại một hoặc nhiều epitop của polypeptit vùng gốc để phát triển (Steel et al., 2010). Do đó Steel và cộng sự đã tạo ra phân tử mới bằng cách loại bỏ gốc các axit amin từ 53 đến 276 của HA1 của chủng A/Puerto Rico/8/1934 (H1N1) và A/Hong Kong/1968 (H3N2) từ trình tự HA ban đầu, và thay thế các gốc này bằng trình tự nối ngắn linh động GGGG. Chủng ngừa cho chuột bằng cấu trúc HK68 của H3 không tạo ra kháng huyết thanh mà phản ứng chéo với các HA nhóm 1. Ngoài ra, như được thể hiện trong đơn PCT/EP2012/073706, các polypeptit vùng gốc rất không ổn định và không theo hình dạng chính xác như đã được chứng minh do không liên kết với các kháng thể mà đã được thể hiện là liên kết với các epitop bảo thủ trong vùng gốc.

Ngoài ra, Bommakanti và cộng sự (2010) đã mô tả polypeptit gốc HA2 có chứa các gốc axit amin 1-172 của HA2, cầu nối có 7 axit amin (GSAGSAG), các gốc axit amin 7-46 của HA1, cầu nối có 6 axit amin GSAGSA, sau đó là các gốc 290-321 của HA1, với các đột biến V297T, I300E, Y302T và C305T ở HA1. Thiết kế này dựa trên trình tự HA của H3 (A/Hong Kong/1968). Polypeptit chỉ tạo ra sự bảo vệ chéo kháng lại một chủng virut cúm khác trong kiểu phụ H3 (A/Phil/2/82 nhưng không kháng lại kiểu phụ H1 (A/PR/8/34). Trong một bài báo gần đây hơn của Bommakanti và cộng sự (2012) trình tự vùng gốc dựa trên HA từ A/Puerto Rico/8/1934 H1N1 (H1HA0HA6) được mô tả. Trong polypeptit này, dạng tương đương của các gốc từ 55 đến 302 đã được loại bỏ và các đột biến I311T, V314T, I316N, C319S, F406D, F409T, và L416D đã được tạo ra. Cả H3 và HA dựa trên các polypeptit này được biểu hiện ở E. coli và do đó không có các glycan mà là một phần của các protein HA có trong tự nhiên. Khi được biểu hiện ở E.coli, polypeptit này được thu hồi chủ yếu dưới dạng các khối kết tụ cao phân tử và lượng nhỏ đơn phân. Polypeptit liên kết CR6261 với hai hằng số phân

ly biểu kiến bằng 9 và 0,2 μM. Các tác giả trình bày rằng các con chuột có thể sống sót qua thử thách với 1 LD90 của virut H1N1 A/Puerto Rico/8/1934 tương đồng sau khi gây miễn dịch (hai lần, cách nhau 4 tuần) bằng 20 μg protein được bổ trợ bằng 100 μg CpG7909. Các tác giả cũng mô tả các polypeptit được hoán đổi vòng tròn có thể so sánh được với các polypeptit được mô tả trên đây đối với các polypeptit có nguồn gốc từ chủng A/Hong Kong/1/1968. Các polypeptit này có nguồn gốc từ HA từ H1N1 A/Puerto Rico/8/1934, H1N1 A/North Carolina/20/99 hoặc H1N1 A/California/07/2009 và có thể tạo ra sự bảo vệ một phần trong mẫu thử thách nhẹ (1LD90) ở các con chuột H1N1 A/Puerto Rico/8/1934 (tức là trong cùng một kiểu phụ). Huyết thanh từ các con chuột lang được gây miễn dịch bằng các polypeptit này không thể hiện các mức độ trung hòa có thể phát hiện được khi được thử nghiệm trong thử nghiệm trung hòa.

Gần đây hơn Lu và cộng sự (2013) cũng đã mô tả các polypeptit miền gốc hòa tan có nguồn gốc từ HA của H1N1 A/California/05/2009. Trong thiết kế cuối cùng dạng tương đương của các gốc 54-303 (đánh số theo SEQ ID NO: 1) đã bị loại bỏ (trình tự dẫn đầu, các gốc 1-17 cũng không có mặt) và hai đột biến được đưa vào trong vòng B của protein, tức là F407D, và L413D. Thêm nữa, polypeptit chứa miền trime hóa ở đầu tận cùng C (foldon). Ngoài ra, hai cầu đisulfua giữa các monome được đưa vào, một ở khu vực của miền foldon trime, và một ở vị trí 430 và 431. Polypeptit được tạo ra trong hệ thống không chứa tế bào dựa trên E.coli, (và do đó thiếu glycan mà là một phần của protein HA có trong tự nhiên) và được thu hồi ở dạng biến tính, mà cần phải tái cuộn gập trước khi sử dụng. Không có sự miễn dịch hay bảo vệ nào từ dữ liệu thử thách cúm được thể hiện.

Trong bài báo gần đây Mallajosyula và cộng sự (2014) cũng báo cáo polypeptit miền gốc. Trong thiết kế này, dựa trên HA từ H1N1 A/Puerto Rico/8/1934, không những phần lớn trình tự HA1 bị loại bỏ (gốc từ 42 đến 289, đánh số theo SEQ ID NO: 1), mà phần lớn trình tự ở đầu tận cùng N và C của HA2 (lần lượt là các gốc từ 344 đến 383 và từ 457 đến 565) cũng bị loại bỏ. Polypeptit chứa miền trime hóa foldon ở đầu tận cùng C và cũng được sản xuất ở E. coli, do đó thiếu glycan có trong tự nhiên trên HA virut. Polypeptit liên kết các kháng thể trung hòa rộng CR6261, F10 và FI6v3. Polypeptit cũng được thử nghiệm ở mẫu thử thách cúm (1LD90 của H1N1 A/Puerto Rico/8/1934) và có thể bảo vệ các con chuột khỏi bị chết. Các polypeptit tương đương

có nguồn gốc từ HA của H1N1 A/New Caledonia/20/1999 và H1N1 A/California/04/2009 cũng có thể bảo vệ một phần. Polypeptit có nguồn gốc từ H5N1 A/Viet Nam/1203/2004 chỉ mang lại sự bảo vệ hạn chế ở mẫu thử thách này. Ngoài ra, mẫu thử thách được sử dụng là nhẹ với liều lượng tương đối thấp được sử dụng (1-2 LD90).

Do đó, vẫn có nhu cầu về vacxin phổ biến an toàn và hiệu quả, kích thích việc tạo ra đáp ứng bởi kháng thể trung hòa mạnh, phổ rộng và tạo ra sự bảo vệ kháng lại tập hợp rộng gồm các chủng virut cúm hiện nay và trong tương lai (cả cúm mùa và đại dịch), cụ thể là tạo ra sự bảo vệ kháng lại một hoặc nhiều kiểu phụ của virut cúm A thuộc nhóm phát sinh loài 1 và/hoặc nhóm phát sinh loài 2, để phòng ngừa và điều trị hiệu quả bệnh cúm.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến polypeptit vùng gốc hemagglutinin của virut cúm, phương pháp tạo ra polypeptit vùng gốc này, chế phẩm chứa polypeptit này, vacxin chứa chúng và phương pháp sử dụng chúng.

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất các polypeptit gây miễn dịch mới chứa vùng gốc hemagglutin của virut cúm và không có vùng đầu hình cầu, được gọi là polypeptit vùng gốc hemagglutinin (HA) của virut cúm. Các polypeptit này có khả năng gây đáp ứng miễn dịch khi được sử dụng cho đối tượng, cụ thể đối tượng là người. Các polypeptit theo sáng chế trình diện các epitop bảo thủ của phân tử HA vùng cuống gần gốc màng cho hệ miễn dịch khi không có các epitop trội mà có mặt trong vùng đầu ở xa màng. Vì vậy, một phần của trình tự sơ cấp của protein HA0 tạo nên miền đầu bị loại bỏ và trình tự axit amin còn lại được tái kết nối, trực tiếp hoặc, theo một số phương án, bằng cách đưa vào trình tự liên kết linh hoạt ngắn ('cầu nối') để khôi phục tính liên tục của chuỗi axit amin. Trình tự thu được tiếp tục được cải biến bằng cách đưa vào các đột biến đặc hiệu làm ổn định cấu trúc ba chiều tự nhiên của phần còn lại của phân tử HA0. Các polypeptit gây miễn dịch này không chứa miền HA1 nguyên chiều dài của virut cúm.

Sáng chế đề xuất polypeptit vùng gốc của ngưng kết tố hồng cầu cúm mới có chứa: (a) miền HA1 hemagglutinin cúm mà có chứa mảnh gốc đầu tận cùng N HA1, được liên kết cộng hóa trị bằng trình tự liên kết có 0-50 gốc axit amin với mảnh gốc

đầu tận cùng C HA1, mảnh đầu tận cùng C HA1 này được liên kết với (b) miền HA2 hemagglutinin cúm, trong đó miền HA1 và miền HA2 có nguồn gốc từ kiểu phụ virut cúm A có chứa HA của kiểu phụ H1; và

(c) trong đó polypeptit không chứa vị trí phân cắt proteaza ở chỗ tiếp giáp giữa miền HA1 và miền HA2;

(d) trong đó mảnh đầu tận cùng N HA1 này có chứa các axit amin 1-x của HA1, tốt hơn là các axit amin p-x của HA1, và trong đó mảnh gốc đầu tận cùng C HA1 có chứa các axit amin y-axit amin đầu tận cùng C của HA1, trong đó x= axit amin ở vị trí 52 của SEQ ID NO: 1 (hoặc vị trí tương đương ở hemagglutinin khác), p= axit amin ở vị trí 18 của SEQ ID NO: 1 (hoặc vị trí tương đương ở hemagglutinin khác) và y= axit amin ở vị trí 321 của SEQ ID NO: 1 (hoặc vị trí tương đương ở hemagglutinin khác);

(e) trong đó vùng có chứa các gốc axit amin 402-418 có chứa trình tự axit amin X_1NTQX_2TAX_3GKEX_4N(H/K)X_5E(K/R) (SEQ ID NO: 8), trong đó:

X_1 là axit amin được chọn từ nhóm gồm có M, E, K, V, R và T,

X_2 là axit amin được chọn từ nhóm gồm có F, I, N, T, H, L và Y, tốt hơn là I, L hoặc Y,

X_3 là axit amin được chọn từ nhóm gồm có V, A, G, I, R, F và S, tốt hơn là A, I hoặc F,

X_4 là axit amin được chọn từ nhóm gồm có F, I, N, S, T, Y, E, K, M, và V, tốt hơn là I, Y, M hoặc V,

X_5 là axit amin được chọn từ nhóm gồm có L, H, I, N, R, tốt hơn là I;

(f) trong đó gốc axit amin ở vị trí 337 (miền HA1) được chọn từ nhóm gồm có: I, E, K, V, A, và T,

gốc axit amin ở vị trí 340 (miền HA1) được chọn từ nhóm gồm có: I, K, R, T, F, N, S và Y,

gốc axit amin ở vị trí 352 (miền HA2) được chọn từ nhóm gồm có: D, V, Y, A, I, N, S, và T, và

gốc axit amin ở vị trí 353 (miền HA2) được chọn từ nhóm gồm có: K, R, T, E, G, và V; và

(g) trong đó polypeptit còn chứa cầu đisulfua giữa axit amin ở vị trí 324 và axit amin ở vị trí 436; và

(h) trong đó ngoài ra trình tự axit amin RMKQIEDKIEEIESK (SEQ ID NO: 20) được đưa vào ở các vị trí 419-433 hoặc trong đó trình tự RMKQIEDKIEEIESKQK (SEQ ID NO: 21) được đưa vào ở các vị trí 417-433.

Theo các phương án nhất định, các polypeptit có chứa miền HA2 hoàn chỉnh, tức là miền HA2 bao gồm miền xuyên màng và trình tự nội bào. Theo các phương án nhất định, miền HA2 đã bị cắt cụt. Do đó, theo các phương án nhất định, các polypeptit theo sáng chế không chứa các trình tự nội bào của HA và miền xuyên màng. Theo các phương án nhất định, trình tự axit amin từ vị trí (hoặc vị trí tương đương) 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 526, 528, 529, hoặc 530 của miền HA2 đến đầu tận cùng C của miền HA2 đã bị loại bỏ.

Theo sáng chế, axit amin đầu tận cùng C của mảnh gốc đầu tận cùng C HA1 được liên kết với axit amin đầu tận cùng N của miền HA2, do đó tạo thành chỗ tiếp giáp giữa miền HA1 và miền HA2. Các polypeptit theo sáng chế không chứa vị trí phân cắt proteaza ở chỗ tiếp giáp giữa miền HA1 và miền HA2. Theo các phương án nhất định, gốc axit amin đầu tận cùng C của mảnh gốc đầu tận cùng C HA1 (axit amin 343 trong SEQ ID NO: 1) là axit amin bất kỳ không phải là arginin (R) hoặc lysin (K), tốt hơn là glutamin (Q).

Polypeptit theo sáng chế về cơ bản nhỏ hơn HA0, tốt hơn là thiếu toàn bộ hoặc về cơ bản là toàn bộ đầu hình cầu của HA. Tốt hơn, các polypeptit gây miễn dịch có chiều dài không nhiều hơn 360, tốt hơn là không nhiều hơn 350, 340, 330, 320, 310, 305, 300, 295, 290, 285, 280, 275, hoặc 270 axit amin. Theo một số phương án, các polypeptit gây miễn dịch có chiều dài khoảng từ 250 đến 350, tốt hơn là từ 260 đến 340, tốt hơn là từ 270 đến 330, tốt hơn là từ 270 đến 330 axit amin.

Polypeptit theo sáng chế chứa các epitop vùng gốc bảo thủ của nhóm 1 trung hòa chéo kháng thể CR6261 (như được bộc lộ trong WO2008/028946) và/hoặc của kháng thể CR9114 (như được mô tả trong WO2013/007770), kháng thể có khả năng liên kết vào và trung hòa virut cúm A cả nhóm 1 và nhóm 2, cũng như virut cúm B. Do đó, một khía cạnh khác của sáng chế đề xuất các polypeptit vùng gốc HA, trong đó các polypeptit này trình diện ổn định các epitop của kháng thể CR6261 và/hoặc CR9114,

như được chỉ ra bởi liên kết của kháng thể hoặc các kháng thể này với các polypeptit này. Theo một phương án, các polypeptit này không liên kết với CR8020 và CR8057 (được mô tả trong WO 2010/130636), là các kháng thể đơn dòng chỉ liên kết với các virut cúm H3.

Polypeptit vùng gốc của ngưng kết tố hồng cầu cúm được đề xuất ở đây thích hợp để sử dụng trong các hợp phần gây miễn dịch (ví dụ, vacxin) có khả năng gây ra đáp ứng miễn dịch chống lại một/hoặc nhiều chủng virut cúm A và/hoặc B, cụ thể là chống lại virut cúm thuộc kiểu phụ H1. Theo một phương án, các polypeptit vùng gốc hemagglutinin của virut cúm này có khả năng tạo ra các đáp ứng miễn dịch kháng lại chủng virut cúm A thuộc nhóm phát sinh loài 1 và/hoặc 2, cụ thể là kháng lại các chủng virut cúm thuộc cả hai nhóm phát sinh loài 1 và 2. Theo một phương án, polypeptit có khả năng tạo ra đáp ứng miễn dịch kháng lại các chủng virut cúm cùng loài. Theo một phương án, các polypeptit này có khả năng tạo ra đáp ứng miễn dịch kháng lại các chủng virut cúm khác loại thuộc cùng một kiểu phụ và/hoặc các kiểu phụ khác nhau. Theo phương án khác, polypeptit có khả năng tạo ra đáp ứng miễn dịch đối với các chủng virut cúm thuộc cả hai nhóm phát sinh loài 1 và 2 và các chủng virut cúm B.

Polypeptit theo sáng chế có thể được sử dụng ví dụ trong một liệu pháp điều trị và/hoặc dự phòng và/hoặc chẩn đoán tiêu chuẩn bệnh hoặc tình trạng bệnh lý do virut cúm gây ra, cụ thể là virut cúm A thuộc nhóm phát sinh loài 1 hoặc 2 và/hoặc virut cúm B, hoặc kết hợp với các phép điều trị dự phòng và/hoặc chữa bệnh khác, như vacxin, tác nhân kháng virut và/hoặc kháng thể đơn dòng (đã có hoặc trong tương lai).

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phân tử axit nucleic mã hóa polypeptit vùng gốc của HA của virut cúm. Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất vật truyền chứa axit nucleic mã hóa các polypeptit gây miễn dịch.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp gây đáp ứng miễn dịch ở đối tượng, phương pháp này bao gồm bước dùng cho đối tượng phân tử polypeptit và/hoặc axit nucleic và/hoặc vật truyền theo sáng chế.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp phần có chứa phân tử polypeptit và/hoặc axit nucleic và/hoặc vật truyền theo sáng chế. Kợp phần tốt hơn là hợp phần gây miễn dịch. Hợp phần được đề xuất ở đây có thể ở dạng bất kỳ mà cho phép hợp

phần được dùng cho đối tượng, ví dụ chuột, chồn sương hoặc người. Theo phương án cụ thể, hợp phần này thích hợp để dùng cho người. Polypeptit, các phân tử axit nucleic và chế phẩm có thể được sử dụng trong các phương pháp phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh do virut cúm gây ra và/hoặc cho mục đích chẩn đoán bệnh. Các chế phẩm này có thể còn chứa chất mang hoặc tá dược dược dụng. Theo một số phương án, các chế phẩm được mô tả ở đây bao gồm, hoặc được sử dụng kết hợp với, tá dược.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất polypeptit, axit nucleic và/hoặc vật truyền để dùng làm vacxin. Sáng chế đề cập cụ thể đến polypeptit, axit nucleic, và/hoặc vật truyền gây miễn dịch để dùng làm vacxin để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh gây ra bởi kiểu phụ virut cúm A thuộc nhóm phát sinh loài 1 và/hoặc 2 và/hoặc virut cúm B, cụ thể là bệnh hoặc tình trạng bệnh gây ra bởi virut cúm có chứa HA của kiểu phụ H1.

Các phương án khác và việc sử dụng polypeptit theo sáng chế sẽ trở nên rõ ràng hơn khi tham khảo phần mô tả chi tiết sáng chế sau đây.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1 thể hiện mô hình monome HA ở trạng thái trước dung hợp như khi có mặt trong trime tự nhiên. HA 1 được thể hiện bằng màu xám nhạt, HA2 được thể hiện bằng màu xám đậm. Chuỗi cuộn xoắn A (một phần quan trọng của epitop của CR6261) và chuỗi cuộn xoắn CD (một phần của bề mặt chung của trime) được chỉ rõ, là vòng nối các yếu tố cấu trúc bậc hai này. Đầu tận cùng C của HA1 và đầu tận cùng N của HA2 cũng được thể hiện. Peptit dung hợp nằm ở đầu tận cùng N của HA2.

Hình 2. Kết quả Elisa kẹp thu được đối với dịch nổi bề mặt của môi trường nuôi cấy biểu hiện SEQ ID NO: từ 65 đến 71 và SEQ ID NO: từ 76 đến 78, được bộc lộ trongPCT/EP2014/060997. Các kháng thể bắt giữ và phát hiện được chỉ ra trên biểu đồ. Mini-HA dùng để chỉ phiên bản hòa tan của SEQ ID NO: 2 trong đó dạng tương đương của gốc 519-565 đã được thay thế bằng RSLVPRGSPGHHHHHH; FL-HA-FFH dùng để chỉ phiên bản hòa tan của SEQ ID NO: 1 chứa trình tự đầu tận cùng C Flag-thrombin-foldon-his (SEQ ID NO: 4) từ vị trí 520; FL-HA-7xHis dùng để chỉ phiên bản hòa tan của SEQ ID NO: 1 chứa trình tự đầu tận cùng C EGRHHHHHHH từ vị trí 530.

Hình 3. Kết quả Elisa kẹp thu được đối với dịch nổi bề mặt của môi trường nuôi cấy biểu hiện polypeptit theo sáng chế có chứa trình tự có nguồn gốc GCN4 RMKQIEDKIEEIESK (SEQ ID NO: 20) tại vị trí 419-433 (biến thể t2). Các kháng thể bắt giữ và phát hiện được chỉ ra trên biểu đồ. Mini-HA-t2 có nguồn gốc từ Mini-HA bằng cách đưa vào SEQ ID NO: 20 vào vị trí 419-433; FL-HA-FFH, FL-HA-7xHis như trên.

Hình 4. Kết quả Elisa kẹp thu được đối với dịch nổi bề mặt của môi trường nuôi cấy biểu hiện polypeptit theo sáng chế có chứa trình tự có nguồn gốc GCN4 RMKQIEDKIEEIESKQK (SEQ ID NO: 21) tại vị trí 417-433 (biến thể t3). Các kháng thể bắt giữ và phát hiện được chỉ ra trên biểu đồ. Mini-HA-t3 có nguồn gốc từ Mini-HA bằng cách đưa vào SEQ ID NO: 21 vào vị trí 417-433; FL-HA-FFH, FL-HA-7xHis như trên.

Hình 5. Biên dạng rửa giải của s55G7-t2, s127H1-t2 và s86B4-t2 từ cột loại trừ kích thước Superdex 200, bước cuối cùng trong quy trình điều chế. Các dòng được đánh số dưới biểu đồ sắc ký chỉ ra các phân đoạn được thu thập trong quy trình rửa giải.

Hình 6. Phân tích SDS-PAGE và Thẩm tách Western của các phân đoạn được thu thập trong quá trình rửa giải của cột loại trừ kích thước Superdex 200. Các số tương ứng với các phân đoạn được chỉ ra trên hình 5. Để phát hiện trên Thẩm tách Western kháng thể nhận diện đuôi his đầu tận cùng C được sử dụng.

Hình 7. Sắc ký loại trừ kích thước (cột phân tích Tosoh G2000) của s127H1-t2 trong sự có mặt và vắng mặt của mảnh Fab của các kháng thể trung hòa rộng CR9114, CR6261, và CR8020. Khối lượng phân tử của các protein và/hoặc phức hợp cụ thể được xác định bằng tán sắc ánh sáng đa góc trong quá trình rửa giải từ cột và được liệt kê trong Bảng 8.

Hình 8. Việc liên kết của polypeptit theo sáng chế s127H1-t2 với các kháng thể đơn dòng CR6261 và CR9114 sử dụng phương pháp giao thoa lớp sinh học. Các ô bên trên thể hiện các đường cong liên kết riêng lẻ đối với các kháng thể đơn dòng đã được làm bất động được bộc lộ với các nồng độ thay đổi của s127H1-t2, các ô phía dưới thể hiện phân tích trạng thái ổn định dùng để ước lượng K_d.

Hình 9. Sự sống sót (A), sự giảm khối lượng cơ thể (B) và điểm lâm sàng (C) đối với các nhóm đối chứng âm (PBS, 3 lần gây miễn dịch mỗi lần cách nhau 3 tuần) và đối chứng dương (15 mg/kg CR6261, 1 ngày trước khi thử thách). Các con chuột được thử thách bốn tuần sau lần gây miễn dịch cuối cùng bằng liều gây chết (25xLD50) của H1N1 A/Puerto Rico/8/34 và được theo dõi trong thời gian 21 ngày. Cột sai số chỉ ra khoảng tin cậy 95% (B) hoặc khoảng tứ phân vị (C)

Hình 10. Sự sống sót (A), sự giảm khối lượng cơ thể (B) và điểm lâm sàng (C) đối với các nhóm thí nghiệm được gây miễn dịch (3 lần gây miễn dịch mỗi lần cách nhau 3 tuần) bằng 10 µg s127H1-t2, trong sự có mặt hoặc vắng mặt của 10 µg Chất nền-M. Chuột bị thử thách bốn tuần sau lần gây miễn dịch cuối cùng bằng liều gây chết (25xLD50) của H1N1 A/Puerto Rico/8/34 và được theo dõi trong thời gian 21 ngày. Để so sánh, nhóm đối chứng âm (PBS) cũng được thể hiện. Cột sai số chỉ ra khoảng tin cậy 95% (B) hoặc khoảng tứ phân vị (C)

Hình 11. Kết quả Elisa đối với huyết thanh của nhóm đối chứng âm và nhóm thí nghiệm sử dụng s127H1-t2 (A) hoặc dạng hòa tan của HA Nguyên chiều dài (B) làm kháng nguyên. Các cột thể hiện trung vị.

Hình 12. Các kháng thể được cảm ứng sau khi gây miễn dịch bằng polypeptit được bổ trợ theo sáng chế s127H1-t2 có khả năng cạnh tranh với CR9114 để liên kết với HA nguyên chiều dài từ H1N1 A/Brisbane/59/07 trong ELISA cạnh tranh (A). Để so sánh, các mức độ cạnh tranh bằng CR9114 không được gắn nhãn (tức là tự cạnh tranh) và kháng thể đơn dòng không liên kết CR8020 và CR-JB, cả hai được pha loãng theo dãy từ nồng độ bắt đầu 5 µg/ml, được chỉ ra ở đồ thị riêng rẽ.

Hình 13. Sự sống sót (A), sự giảm khối lượng cơ thể tương đối (B) và điểm lâm sàng (C) đối với các nhóm đối chứng âm (PBS, 3 lần gây miễn dịch mỗi lần cách nhau 3 tuần) và đối chứng dương (15 mg/kg CR6261, 1 ngày trước khi thử thách). Các con chuột được thử thách bốn tuần sau lần gây miễn dịch cuối cùng bằng liều gây chết (25xLD50) của H1N1 A/Puerto Rico/8/34 và được theo dõi trong thời gian 21 ngày. Cột sai số chỉ ra khoảng tin cậy 95% (B) hoặc khoảng tứ phân vị (C).

Hình 14. Sự sống sót đối với các nhóm được gây miễn dịch 1 lần (A), 2 lần (B) hoặc 3 lần (C) bằng 30 µg s127H1-t2-cl18dài trong sự có mặt của 10 µg Chất nền-M. Các con chuột bị thử thách bốn tuần sau lần gây miễn dịch cuối cùng bằng liều gây

chết (25xLD50) của H1N1 A/Puerto Rico/8/34 và được theo dõi trong thời gian 21 ngày. Để so sánh nhóm đối chứng âm (PBS) cũng được thể hiện.

Hình 15. Sự thay đổi khối lượng cơ thể tương đối đối với các nhóm được gây miễn dịch 1 lần (A), 2 lần (B) hoặc 3 lần bằng 30 µg s127H1-t2-cl18dài trong sự có mặt của 10 µg Chất nền-M. Chuột bị thử thách bốn tuần sau lần gây miễn dịch cuối cùng bằng liều gây chết (25xLD50) của H1N1 A/Puerto Rico/8/34 và được theo dõi trong thời gian 21 ngày. Để so sánh nhóm đối chứng âm (PBS) cũng được thể hiện. Cột sai số chỉ ra khoảng tin cậy 95%.

Hình 16. Điểm lâm sàng đối với các nhóm được gây miễn dịch 1 lần (A), 2 lần (B) hoặc 3 lần bằng 30 µg s127H1-t2-cl18dài trong sự có mặt của 10 µg Chất nền-M. Các con chuột bị thử thách bốn tuần sau lần gây miễn dịch cuối cùng bằng liều gây chết (25xLD50) của H1N1 A/Puerto Rico/8/34 và được theo dõi trong thời gian 21 ngày. Để so sánh nhóm đối chứng âm (PBS) cũng được thể hiện. Cột sai số chỉ ra khoảng tứ phân vị.

Hình 17. Kết quả Elisa đối với huyết thanh trước thử thách (4 tuần sau lần gây miễn dịch cuối cùng) của nhóm đối chứng âm và nhóm thí nghiệm bằng cách sử dụng s127H1-t2-cl18dài (A) hoặc dạng hòa tan của HA nguyên chiều dài (B) làm kháng nguyên. Các cột thể hiện trung vị.

Hình 18. Các kháng thể được cảm ứng sau khi gây miễn dịch bằng polypeptit được bổ trợ Chất nền-M theo sáng chế s127H1-t2-cl18dài có khả năng cạnh tranh với CR9114 để liên kết với HA nguyên chiều dài từ H1N1 A/Brisbane/59/07 trong ELISA cạnh tranh (A). Để so sánh, các mức độ cạnh tranh bằng CR9114 không được gắn nhãn (tức là tự cạnh tranh) và kháng thể đơn dòng không liên kết CR8020, cả hai được pha loãng theo dãy từ nồng độ bắt đầu 5 µg/ml, được chỉ ra ở đồ thị riêng rẽ (B). Các cột thể hiện trung vị.

Hình 19. (A) Sự sống sót đối với nhóm đối chứng âm (PBS, 3 lần gây miễn dịch mỗi lần cách nhau 3 tuần) và nhóm đối chứng dương (15 mg/kg CR6261, 1 ngày trước khi thử thách). Các con chuột được thử thách bốn tuần sau lần gây miễn dịch cuối cùng bằng liều gây chết (12,5xLD50) của H5N1 A/Hong Kong/156/97. (B) Sự sống sót, (C) sự thay đổi khối lượng cơ thể tương đối và (D) điểm lâm sàng trung vị đối với nhóm được gây miễn dịch 3 lần bằng 30 µg s127H1-t2 trong sự có mặt của 10

μg Chất nền-M. Cột sai số chỉ ra khoảng tin cậy 95% (C) hoặc khoảng tứ phân vị (D). Các con chuột được thử thách bốn tuần sau lần gây miễn dịch cuối cùng bằng liều gây chết (12,5xLD50) của H5N1 A/Hong Kong/156/97 và được theo dõi trong thời gian 21 ngày. Để so sánh nhóm đối chứng âm (PBS) cũng được thể hiện trên B, C, D.

Hình 20. Kết quả Elisa đối với huyết thanh từ các con chuột được gây miễn dịch 3 lần bằng polypeptit theo sáng chế s127H1-t2 như mô tả trong ví dụ 5 bằng cách sử dụng HA's nguyên chiều dài từ một số chủng cúm nhóm 1 (H1, H5 và H9) và nhóm II (H3 và H7) làm kháng nguyên. Kháng thể được cảm ứng nhận diện tất cả các HA's FL được thử nghiệm từ nhóm 1.

Hình 21. (A) Sự sống sót đối với nhóm đối chứng âm (PBS, 3 lần gây miễn dịch mỗi lần cách nhau 3 tuần) và nhóm đối chứng dương (15 mg/kg CR6261, 1 ngày trước khi thử thách). Các con chuột được thử thách bốn tuần sau lần gây miễn dịch cuối cùng bằng liều gây chết (12,5xLD50) của H1N1 A/Brisbane/59/2007. (B) Sự sống sót, (C) sự thay đổi khối lượng cơ thể tương đối và (D) điểm lâm sàng trung vị đối với nhóm được gây miễn dịch 3 lần bằng 30 μg s127H1-t2 trong sự có mặt của 10 μg Chất nền-M. Cột sai số chỉ ra khoảng tin cậy 95% (C) hoặc khoảng tứ phân vị (D). Các con chuột được thử thách bốn tuần sau lần gây miễn dịch cuối cùng bằng liều gây chết (12,5xLD50) của H1N1 A/Brisbane/59/2007 và được theo dõi trong thời gian 21 ngày. Để so sánh nhóm đối chứng âm (PBS) cũng được thể hiện trên B, C, D.

Hình 22. Thử nghiệm trung hòa giả hạt bằng cách sử dụng huyết thanh từ các con chuột được gây miễn dịch bằng polypeptit theo sáng chế s127H1-t2 hoặc PBS.

Hình 23. Thử nghiệm thay thế Khả năng gây độc Tế bào Phụ thuộc Kháng thể (ADCC). Huyết thanh từ các con chuột được gây miễn dịch bằng polypeptit theo sáng chế s127H1-t2 thể hiện sự cảm ứng 30-40 lần của hoạt tính truyền tín hiệu FcγRIV ở nồng độ huyết thanh cao nhất bằng cách sử dụng tế bào đích được chuyển nạp bằng HA FL từ H5N1 A/Hong Kong/156/97 (A) hoặc H1N1 A/Brisbane/59/07 (B) làm nguồn kháng nguyên.

Hình 24. Sự sống sót (A) và % sự thay đổi khối lượng cơ thể (B) của các con chuột sau khi truyền huyết thanh và thử thách bằng H5N1 A/Hong Kong/156/97 như mô tả trong Ví dụ 9.

Hình 25. Độ chuẩn ELISA HA nguyên chiều dài (H1N1 A/Brisbane/59/2007) của các con chuột cho (D) vào ngày 70, và các con chuột nhận (R) trước khi truyền huyết thanh (ngày -4) hoặc thử thách (ngày 0). Dữ liệu được phân tích bằng cách sử dụng phương pháp bình quân khối lượng dựa trên hệ số góc. Ký hiệu mở dùng để chỉ số đo ở LOD. Các cột dùng để chỉ trung vị.

Hình 26. Sự sống sót (A) và % sự thay đổi khối lượng cơ thể (B) của các con chuột sau khi gây miễn dịch và thử thách bằng H1N1 A/NL/602/09 như mô tả trong Ví dụ 10.

Hình 27. (A): Độ chuẩn ELISA HA nguyên chiều dài (H1N1 A/Brisbane/59/2007) của các con chuột được gây miễn dịch như mô tả trong ví dụ 10. Dữ liệu được phân tích bằng cách sử dụng phương pháp bình quân khối lượng dựa trên hệ số góc. Ký hiệu mở dùng để chỉ số đo ở LOD. Các cột dùng để chỉ trung vị. (B): Liên kết cạnh tranh CR9114 IgG huyết thanh thu được sau khi gây miễn dịch các con chuột như mô tả trong ví dụ 10. HA FL từ H1N1 A/Brisbane/59/2007 được dùng làm kháng nguyên. Dữ liệu được thể hiện là trung vị nhóm, các cột sai số dùng để chỉ khoảng tứ phân vị. Dữ liệu đối với CR9114 và CR8020 bắt đầu từ dung dịch 5 µg/ml và được pha loãng theo cùng cách như các mẫu huyết thanh được chỉ ra.

Hình 28. Sàng lọc sơ cấp của tổng cộng 10472 dòng (5544 và 4928 lần lượt từ bộ 1 và 2). Dữ bao gồm trong thí nghiệm. Top 20% dòng trong thử nghiệm kẹp CR9114 (ô A) mà cũng thể hiện sự biểu hiện >50 % của sự biểu hiện HA FL và tín hiệu liên kết với CR6261 >80% tín hiệu quan sát được đối với HA FL (ô B) được coi như là kết quả thành công; quy trình này mang lại 703 kết quả thành công (596 và 107 lần lượt từ thư viện 1 và 2).

Hình 29. Kết quả Elisa kẹp CR9114 đối với polypeptit theo sáng chế (A) SEQ ID NO: từ 158 đến 162 tất cả đều chứa trình tự Flag-foldon-his đầu tận cùng C (B) SEQ ID NO: từ 163 đến 166, tất cả đều chứa trình tự TCS-his đầu tận cùng C.

Hình 30. Kết quả SEC MALS đối với SEQ ID NO: 158 trong sự có mặt và vắng mặt của mảnh Fab của CR9114 (được chỉ ra là CRF9114) hoặc CR6261 (được chỉ ra là CRF6261). Phân tử khối có nguồn gốc từ phân tích tán sắc ánh sáng đa góc được nêu trong ví dụ 12 và chỉ ra phức hợp tạo thành có 3 mảnh Fab ở mỗi trime của polypeptit theo sáng chế.

Hình 31. Sự sống sót (A) và % sự thay đổi khối lượng cơ thể (B) của các con chuột sau khi gây miễn dịch và thử thách bằng H1N1 A/Brisbane/59/07 như mô tả trong Ví dụ 13.

Hình 32. (A): Độ chuẩn ELISA HA nguyên chiều dài (H1N1 A/Brisbane/59/2007) của các con chuột được gây miễn dịch như mô tả trong ví dụ 13. Dữ liệu được phân tích bằng cách sử dụng phương pháp bình quân khối lượng dựa trên hệ số góc. Ký hiệu mở dùng để chỉ số đo ở LOD. Các cột dùng để chỉ trung vị. (B): Liên kết cạnh tranh CR9114 IgG huyết thanh thu được sau khi gây miễn dịch các con chuột như mô tả trong ví dụ 18. HA FL từ H1N1 A/Brisbane/59/2007 được dùng làm kháng nguyên. Dữ liệu được thể hiện là trung vị nhóm, các cột sai số dùng để chỉ khoảng tứ phân vị. Mức độ đối với CR9114 và CR8020 bắt đầu từ dung dịch 5 µg/ml và được pha loãng theo cùng cách như các mẫu huyết thanh được chỉ ra.

Hình 33. Sự sống sót (A) và % sự thay đổi khối lượng cơ thể (B) của các con chuột sau khi gây miễn dịch và thử thách bằng H5N1 A/Hon Kong/156/97 như mô tả trong Ví dụ 14.

Hình 34. (A): Độ chuẩn ELISA HA nguyên chiều dài (H1N1 A/Brisbane/59/2007) của các con chuột được gây miễn dịch như mô tả trong ví dụ 14. Dữ liệu được phân tích bằng cách sử dụng phương pháp bình quân khối lượng dựa trên hệ số góc. Ký hiệu mở dùng để chỉ số đo ở LOD. Các cột dùng để chỉ trung vị. (B): Liên kết cạnh tranh CR9114 IgG huyết thanh thu được sau khi gây miễn dịch các con chuột như mô tả trong ví dụ 18. HA FL từ H1N1 A/Brisbane/59/2007 được dùng làm kháng nguyên. Dữ liệu được thể hiện là trung vị nhóm, các cột sai số dùng để chỉ khoảng tứ phân vị. Mức độ đối với CR9114 và CR8020 bắt đầu từ dung dịch 5 µg/ml và được pha loãng theo cùng cách như các mẫu huyết thanh được chỉ ra.

Hình 35. Sự sống sót (A) và % sự thay đổi khối lượng cơ thể (B) của các con chuột sau khi gây miễn dịch và bị thử thách bằng H1N1 A/Puerto Rico/8/1934 như mô tả trong Ví dụ 15.

Hình 36. (A): Độ chuẩn ELISA HA nguyên chiều dài (H1N1 A/Brisbane/59/2007) của các con chuột được gây miễn dịch như mô tả trong ví dụ 15. Dữ liệu được phân tích bằng cách sử dụng phương pháp bình quân khối lượng dựa trên hệ số góc. Ký hiệu mở dùng để chỉ số đo ở LOD. Các cột dùng để chỉ trung vị. (B):

Liên kết cạnh tranh CR9114 IgG huyết thanh thu được sau khi gây miễn dịch các con chuột như mô tả trong ví dụ 18. HA FL từ H1N1 A/Brisbane/59/2007 được dùng làm kháng nguyên. Dữ liệu được thể hiện là trung vị nhóm, các cột sai số dùng để chỉ khoảng tứ phân vị. Mức độ đối với CR9114 và CR8020 bắt đầu từ dung dịch 5 µg/ml và được pha loãng theo cùng cách như các mẫu huyết thanh được chỉ ra.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các định nghĩa

Định nghĩa các thuật ngữ được sử dụng trong bản mô tả được đưa ra như sau.

Axit amin theo sáng chế có thể là axit amin bất kỳ trong số hai mươi axit amin có trong tự nhiên (hay axit amin 'tiêu chuẩn') hoặc biến thể của chúng, ví dụ như D-prolin (chất đồng phân đối ảnh D của prolin), hoặc biến thể bất kỳ mà không được tìm thấy trong tự nhiên ở protein, ví dụ như norleuxin. Axit amin chuẩn có thể được chia thành một số nhóm dựa trên các đặc tính của chúng. Các yếu tố quan trọng là đặc tính tích điện, ưa nước hoặc kỵ nước, các nhóm chức và kích thước. Các đặc tính này là quan trọng đối với cấu trúc protein và tương tác protein–protein. Một số axit amin có các đặc tính đặc biệt như xystein, có thể tạo thành liên kết đisulfit cộng hóa trị (hoặc cầu đisulfit) với các gốc xystein khác, prolin có thể tạo vòng bộ khung polypeptit, và glyxin linh động hơn các axit amin khác. Bảng 2 thể hiện các chữ viết tắt và đặc tính của các axit amin chuẩn.

Thuật ngữ "độ tương đồng về trình tự axit amin" chỉ mức độ tương đồng hoặc giống nhau giữa một cặp trình tự axit amin được so sánh, thường được biểu hiện dưới dạng phần trăm. Tỷ lệ phần trăm tương đồng là tỷ lệ phần trăm của các gốc axit amin trong trình tự ứng cử mà tương đồng hoặc giống nhau (tức là, các gốc axit amin ở vị trí đưa ra trong việc sắp xếp và so sánh là cùng axit amin) hoặc tương tự (tức là, thay thế axit amin ở vị trí đưa ra trong việc sắp xếp và so sánh là sự thế bảo toàn, như được thảo luận dưới đây), với gốc axit amin tương ứng trong peptit sau khi sắp xếp và so sánh các trình tự này và đưa vào các khoảng trống, nếu cần, để đạt được mức độ tương đồng về trình tự lớn nhất. Tính tương đồng về trình tự, bao gồm tỷ lệ phần trăm của trình tự tương đồng và trình tự tương tự, được xác định bằng các kỹ thuật so sánh trình tự đã biết trong lĩnh vực, như bằng cách kiểm tra bằng mắt thường và tính toán toán học, hoặc tốt hơn, việc so sánh được thực hiện bằng cách so sánh thông tin về trình tự

nhờ sử dụng chương trình máy tính. Chương trình máy tính ví dụ được ưu tiên là gói Genetics Computer Group (GCG; Madison, Wis.) Wisconsin chương trình phiên bản 10.0, 'GAP' (Devereux et al. (1984)).

"Sự thế bảo toàn" để chỉ sự thay thế một axit amin của một nhóm bằng một axit amin khác của cùng nhóm đó. Theo các phương án cụ thể, sự thế bảo toàn không làm thay đổi cấu trúc hoặc chức năng, hoặc cả cấu trúc và chức năng của polypeptit. Các nhóm axit amin để thế bảo toàn bao gồm nhóm kỵ nước (ví dụ Met, Ala, Val, Leu), nhóm ưa nước trung tính (ví dụ Cys, Ser, Thr), nhóm axit (ví dụ Asp, Glu), nhóm bazơ (ví dụ Asn, Gln, His, Lys, Arg), nhóm phá vỡ cấu hình (ví dụ Gly, Pro) và nhóm thơm (ví dụ Trp, Tyr, Phe).

Như được sử dụng ở đây, các thuật ngữ "bệnh" và "rối loạn" được sử dụng thay thế nhau để chỉ tình trạng bệnh lý ở đối tượng. Theo một số phương án, tình trạng bệnh lý này là nhiễm virut, cụ thể là nhiễm virut cúm. Theo các phương án cụ thể, thuật ngữ "bệnh" chỉ trạng thái bệnh lý có nguyên nhân từ sự có mặt của virut trong tế bào hoặc đối tượng, hoặc do sự xâm lấn của virut vào tế bào hoặc đối tượng. Theo một số phương án, tình trạng bệnh lý là bệnh ở đối tượng, mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh lý giảm do gây đáp ứng miễn dịch ở đối tượng thông qua việc sử dụng chế phẩm gây miễn dịch.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "lượng hữu hiệu" trong việc sử dụng chất điều trị bệnh cho đối tượng để chỉ lượng chất điều trị bệnh có (các) hiệu quả phòng và/hoặc điều trị bệnh. Theo một số phương án, "lượng hữu hiệu" trong việc sử dụng chất điều trị bệnh cho đối tượng chỉ lượng chất điều trị đủ để đạt được sự giảm hoặc làm thuyên giảm mức độ trầm trọng của nhiễm virut cúm, bệnh hoặc rối loạn đi kèm với nhiễm virut cúm, như, nhưng không chỉ giới hạn ở giảm thời gian kéo dài của nhiễm virut cúm, bệnh hoặc rối loạn đi kèm với nhiễm virut cúm, phòng ngừa sự tiến triển của nhiễm virut cúm, bệnh hoặc rối loạn đi kèm với nhiễm virut cúm, phòng ngừa sự phát triển, khởi phát hoặc tái diễn của nhiễm virut cúm, bệnh hoặc rối loạn đi kèm với nhiễm virut cúm, phòng ngừa hoặc làm giảm sự phát tán của virut cúm đối tượng này sang đối tượng khác, làm giảm việc phải nằm viện cho đối tượng và/hoặc thời gian nằm viện, tăng khả năng sống sót của đối tượng nhiễm virut cúm hoặc bệnh đi kèm với nhiễm virut cúm, loại bỏ nhiễm virut cúm hoặc bệnh đi kèm với nhiễm virut cúm, ức chế hoặc làm giảm sự sao chép của virut cúm, làm giảm độ chuẩn của virut cúm;

và/hoặc tăng cường và/hoặc cải thiện các tác dụng phòng hoặc chữa bệnh của chất điều trị bệnh khác. Theo một số phương án, lượng hữu hiệu không mang lại sự bảo vệ hoàn toàn trước bệnh nhiễm virut cúm nhưng có tác dụng làm giảm độ chuẩn hoặc giảm số lượng virut cúm so với đối tượng không được điều trị. Lợi ích của việc làm giảm độ chuẩn, số lượng hoặc tổng gánh nặng của virut cúm bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, làm giảm các triệu chứng nghiêm trọng của nhiễm virut cúm, làm giảm các triệu chứng của nhiễm virut cúm và giảm thời gian của bệnh đi kèm với nhiễm virut cúm.

Thuật ngữ "vật chủ", như được dùng trong bản mô tả này, nhằm để chỉ sinh vật hoặc tế bào mà vật truyền chẳng hạn như vật truyền tách dòng hoặc vật truyền biểu hiện được đưa vào. Sinh vật hoặc tế bào có thể là nhân sơ hoặc nhân thật. Tốt hơn, vật chủ bao gồm tế bào chủ được phân lập, ví dụ tế bào chủ trong môi trường nuôi cấy. Thuật ngữ "tế bào chủ" chỉ biểu thị rằng tế bào được cải biến để biểu hiện (quá mức) các polypeptit theo sáng chế. Cần phải hiểu rằng thuật ngữ vật chủ không chỉ nhằm đề cập đến đối tượng là sinh vật hoặc tế bào cụ thể mà còn bao gồm thế hệ con của sinh vật hoặc tế bào này. Vì các cải biến nhất định chỉ xảy ra ở các thế hệ liên tiếp do đột biến hoặc ảnh hưởng môi trường, trên thực tế con cháu có thể không giống hệt với sinh vật hoặc tế bào bố mẹ, nhưng vẫn được bao gồm trong phạm vi của thuật ngữ "vật chủ" như được dùng trong bản mô tả này.

Thuật ngữ "được bao gồm" hoặc "bao gồm" như được dùng trong bản mô tả này được cho là sẽ kèm theo cụm từ "nhưng không giới hạn ở" ở phía sau.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "nhiễm" chỉ sự xâm lấn bởi, sự nhân lên và/hoặc sự có mặt của virut trong tế bào hoặc đối tượng. Theo một phương án, sự nhiễm là sự nhiễm "hoạt động", tức là, sự nhiễm mà trong đó virut đang sao chép trong tế bào hoặc đối tượng. Sự nhiễm này được đặc trưng bởi sự phát tán của virut sang tế bào, mô và/hoặc cơ quan khác, từ từ tế bào, mô và/hoặc cơ quan bị nhiễm virut ban đầu. Sự nhiễm cũng có thể là sự nhiễm tiềm ẩn, tức là, sự nhiễm mà trong đó virut không sao chép. Theo một số phương án, sự nhiễm chỉ trạng thái bệnh lý bắt nguồn từ sự có mặt của virut trong tế bào hoặc đối tượng, hoặc do sự xâm lấn của virut vào tế bào hoặc đối tượng.

Virut cúm được phân loại thành các kiểu phụ virut cúm: chi A, B và C. Thuật ngữ "kiểu phụ virut cúm" như được dùng trong bản mô tả này dùng để chỉ biến thể virut cúm A mà đặc trưng ở sự kết hợp của các protein bề mặt virut hemagglutinin (H) và neuramiđaza (N). Theo sáng chế kiểu phụ virut cúm có thể được thể hiện bằng số lượng H của chúng, chẳng hạn như ví dụ "virut cúm có chứa HA thuộc kiểu phụ H3", "virut cúm thuộc kiểu phụ H3" hoặc "cúm H3", hoặc bằng dạng kết hợp của số lượng H và số lượng N, chẳng hạn như ví dụ "kiểu phụ virut cúm H3N2" hoặc "H3N2". Thuật ngữ "kiểu phụ" đặc biệt bao gồm tất cả các "chủng" cụ thể, trong mỗi kiểu phụ, mà thường bắt nguồn từ các đột biến và thể hiện các biên dạng gây bệnh khác nhau, bao gồm các thể phân lập tự nhiên cũng như là các thể đột biến do con người tạo ra hoặc thể tái hợp và dạng tương tự. Các chủng này có thể còn được gọi là các "thể phân lập" khác nhau của kiểu phụ virut. Theo đó, như được dùng trong bản mô tả này, các thuật ngữ "chủng" và "thể phân lập" có thể được dùng thay thế lẫn nhau. Danh pháp hiện nay đối với các chủng virut cúm hoặc các thể phân lập được từ người bao gồm typ (chi) virut, tức là A, B hoặc C, vị trí địa lý lần đầu tiên phân lập được, số chủng và năm phân lập được, thường với việc mô tả kháng nguyên của HA và NA được đưa ra trong ngoặc đơn, ví dụ A/Moscow/10/00 (H3N2). Các chủng không gây bệnh cho người cũng bao gồm vật chủ có nguồn gốc trong danh pháp này. Kiểu phụ của virut cúm A có thể còn được phân loại bằng cách viện dẫn đến nhóm phát sinh loài của chúng. Phân tích phát sinh loài đã chứng minh việc chia nhỏ các hemagglutinin thành hai nhóm chính: *không kể những cái khác* các kiểu phụ H1, H2, H5 và H9 trong nhóm phát sinh loài 1 (virut cúm "nhóm 1") và *không kể những cái khác* các kiểu phụ H3, H4, H7 và H10 trong nhóm phát sinh loài 2 (virut cúm "nhóm 2").

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "bệnh do virut cúm" chỉ trạng thái bệnh lý bắt nguồn từ sự có mặt của virut cúm, ví dụ virut cúm A hoặc B trong tế bào hoặc đối tượng hoặc sự xâm lấn của virut cúm vào tế bào hoặc đối tượng. Theo các phương án cụ thể, thuật ngữ này chỉ bệnh ở đường hô hấp do virut cúm gây ra.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "axit nucleic" được dự định bao gồm các phân tử ADN (ví dụ, cADN hoặc ADN hệ gen) và các phân tử ARN (ví dụ, mARN) và các phân tử tương tự ADN hoặc ARN được tạo ra bằng cách sử dụng các phân tử tương tự axit nucleic. Axit nucleic có thể là sợi đơn hoặc sợi đôi. Các phân tử axit nucleic có thể được cải biến về mặt hóa học hoặc hóa sinh học hoặc có thể chứa các

bazơ nucleotit không có trong tự nhiên hoặc dẫn xuất bazơ nucleotit, như được hiểu dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Các cải biến này bao gồm, ví dụ, đánh dấu, metyl hóa, thay thế một hoặc nhiều nucleotit có trong tự nhiên bằng chất tương tự, cải biến bên trong nucleotit như các liên kết không tích điện (ví dụ, metyl phosphonat, phosphotrieste, phosphoramidat, carbamat, etc.), các liên kết tích điện (ví dụ, phosphorothioat, phosphorodithioat, etc.), các gốc nhô ra (ví dụ, các polypeptit), các chất xen vào (ví dụ, acridin, psoralen, etc.), các chất càng hóa, các chất alkyl hóa, và các liên kết được cải biến (ví dụ, axit nucleic alpha anomeric, v.v.). Việc đề cập đến trình tự axit nucleic bao hàm trình tự bổ sung của nó trừ khi được qui định khác. Do đó, đề cập đến phân tử axit nucleic có trình tự cụ thể cần được hiểu là bao hàm sợi bổ sung của nó, với trình tự bổ sung của nó. Các sợi bổ sung cũng hữu dụng, ví dụ, trong liệu pháp điều trị đối nghĩa, các mẫu dò lai hóa và các mồi trong PCR.

Như được sử dụng ở đây, theo một số phương án số lượng axit amin trong HA là dựa trên số lượng axit amin trong HA0 virut cúm kiểu dại, ví dụ số lượng axit amin của chủng virut cúm H1N1 A/Brisbane/59/2007 (SEQ ID NO: 1). Như được dùng trong sáng chế, cụm từ "axit amin ở vị trí "x" trong HA" do đó có nghĩa là axit amin tương ứng với axit amin ở vị trí x trong HA0 của virut cúm kiểu dại cụ thể, ví dụ A/Brisbane/59/2007 (SEQ ID NO: 1; trong đó axit amin của vùng HA2 được thể hiện bằng chữ in nghiêng). Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực cần phải hiểu rằng các axit amin tương đương ở các chủng và/hoặc các kiểu phụ virut cúm khác có thể được xác định bằng cách so sánh nhiều trình tự. Lưu ý rằng, trong hệ thống đánh số được sử dụng trong toàn bộ đơn yêu cầu cấp patent này 1 chỉ axit amin đầu tận cùng N của protein HA0 chưa trưởng thành (SEQ ID NO: 1). Trình tự trưởng thành bắt đầu ví dụ ở vị trí 18 của trình tự SEQ ID NO: 1. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực cần phải hiểu rằng trình tự dẫn đầu (hoặc trình tự tín hiệu) mà điều khiển việc vận chuyển của protein trong quá trình sản sinh (ví dụ tương ứng với axit amin 1-17 của trình tự SEQ ID NO: 1), thường không có mặt trong polypeptit cuối cùng, ví dụ được sử dụng trong vacxin. Theo một số phương án, polypeptit theo sáng chế do đó bao gồm trình tự axit amin không có trình tự dẫn đầu, tức là trình tự axit amin này dựa trên trình tự axit amin của HA0 không có trình tự tín hiệu.

"Polypeptit" chỉ polyme gồm các axit amin được liên kết với nhau bằng liên kết amit mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực đã biết. Như được sử dụng ở đây,

thuật ngữ này có thể chỉ một chuỗi polypeptit được liên kết bằng các liên kết amit cộng hóa trị. Thuật ngữ này cũng có thể chỉ nhiều chuỗi polypeptit được liên kết bằng các mối tương tác không cộng hóa trị như liên kết ion, liên kết hydro, liên kết Van der Waals và liên kết kỵ nước. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận ra rằng thuật ngữ này bao gồm các polypeptit đã được cải biến, ví dụ bằng quá trình xử lý sau dịch mã như sự phân cắt peptit tín hiệu, sự tạo ra liên kết disulfit, quá trình glycosyl hóa (ví dụ, glycosyl hóa liên kết với N và glycosyl hóa liên kết với O), sự phân cắt bằng proteaza và sự cải biến lipit (ví dụ quá trình palmitoyl hóa S).

"Polypeptit vùng gốc" chỉ polypeptit mà bao gồm một hoặc nhiều chuỗi polypeptit tạo ra vùng gốc của hemagglutinin (HA) có trong tự nhiên (hoặc kiểu dại). Thông thường, polypeptit vùng gốc là một chuỗi polypeptit (tức là tương ứng với vùng gốc của polypeptit hemagglutinin HA0) hoặc hai chuỗi polypeptit (tức là tương ứng với vùng gốc của polypeptit hemagglutinin HA1 trong mối liên hợp với polypeptit hemagglutinin HA2). Theo sáng chế, polypeptit vùng gốc chứa một hoặc nhiều đột biến khi so với phân tử HA kiểu dại, cụ thể là một hoặc nhiều gốc axit amin của HA kiểu dại có thể đã được thay thế bằng các axit amin khác, không xảy ra trong tự nhiên ở vị trí tương ứng trong HA kiểu dại cụ thể. Polypeptit vùng gốc theo sáng chế có thể còn chứa một hoặc nhiều trình tự kết nối, như được mô tả dưới đây.

Thuật ngữ "vật truyền" biểu thị phân tử axit nucleic mà phân tử axit nucleic thứ hai có thể được cài xen vào đó để đưa vào vật chủ ở đó nó sẽ được sao chép, và trong một số trường hợp được biểu hiện. Nói cách khác, vật truyền có khả năng vận chuyển phân tử axit nucleic mà nó được liên kết. Vật truyền tách dòng cũng như là vật truyền biểu hiện được bao hàm bởi thuật ngữ "vật truyền", như được dùng trong bản mô tả này. Các vật truyền bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, plasmit, cosmit, nhiễm sắc thể vi khuẩn nhân tạo (bacterial artificial chromosome -BAC) và nhiễm sắc thể nấm nhân tạo (yeast artificial chromosome - YAC) và các vật truyền có nguồn gốc từ thực khuẩn thể hoặc các virut thực vật và động vật (bao gồm người). Các vật truyền bao gồm điểm khởi đầu sao chép được nhận diện bởi vật chủ được đề xuất và trong trường hợp các vật truyền biểu hiện, trình tự khởi đầu phiên mã và các vùng điều hòa khác được nhận diện bằng vật chủ. Một số vật truyền có thể tự sao chép trong vật chủ mà chúng được đưa vào (ví dụ, các vật truyền có điểm khởi đầu sao chép của vi khuẩn có thể sao chép trong vi khuẩn). Các vật truyền khác có thể được tích hợp vào bộ gen của

vật chủ khi được đưa vào vật chủ, và do đó được sao chép cùng với bộ gen của vật chủ.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "kiểu dại" để chỉ chỉ virut cúm lưu hành phổ biến trong tự nhiên và gây ra sự bùng phát bệnh dịch điển hình.

Virut cúm có tác động đáng kể đến sức khỏe cộng đồng toàn cầu, gây ra hàng triệu ca bệnh trầm trọng mỗi năm, hàng nghìn ca tử vong, và thiệt hại đáng kể về kinh tế. Vacxin cúm tam liên hiện nay kích thích các kháng thể trung hòa tiềm năng đáp ứng với các chủng trong vacxin và các chủng phân lập có quan hệ gần, nhưng ít khi mở rộng đối với các chủng khác nhau thuộc một kiểu phụ hoặc các kiểu phụ khác. Ngoài ra, việc chọn lọc chủng làm vacxin thích hợp gặp phải nhiều thách thức và thường dẫn đến sự phòng ngừa chưa được tối ưu. Hơn nữa, việc dự đoán kiểu phụ của virut có thể gây dại dịch trong mùa tới, bao gồm thời gian và địa điểm chúng sẽ xuất hiện hiện nay là điều không thể.

Hemagglutinin (HA) là glycoprotein chính của vỏ ngoài từ virut cúm A là đích chủ yếu của các kháng thể trung hòa. Hemagglutinin có hai chức năng chính trong quá trình xâm nhập của virut. Thứ nhất, hemagglutinin làm trung gian cho sự bám dính của virut lên bề mặt của tế bào đích thông qua tương tác với thụ thể axit sialic. Thứ hai, sau quá trình nhập bào của virut, tiếp theo hemagglutinin khởi động quá trình dung hợp của màng virut và màng endosom để giải phóng bộ gen của nó vào tế bào chất của tế bào đích. HA bao gồm vùng ngoài lớn gồm khoảng 500 axit amin được phân cắt bởi enzym của vật chủ tạo ra 2 polypeptit mà vẫn được liên kết bằng liên kết đisulfit. Phần lớn của đoạn đầu tận cùng N (HA1, 320-330 axit amin) tạo ra vùng đầu hình cầu xa tâm màng chứa vị trí liên kết thụ thể và hầu hết các yếu tố quyết định được nhận diện bởi các kháng thể trung hòa virut. Phần đầu tận cùng C nhỏ hơn (HA2, khoảng 180 axit amin) tạo ra cấu trúc tương tự cuống giữ vùng đầu hình cầu gắn vào màng tế bào hoặc màng virut. Mức độ tương đồng về trình tự giữa các kiểu phụ nhỏ hơn trong các polypeptit HA1 (độ tương đồng 34% - 59% giữa các typ) so với trong polypeptit HA2 (độ tương đồng 51%- 80%). Vùng bảo thủ nhất là trình tự xung quanh vị trí phân cắt, cụ thể là 23 axit amin đầu tận cùng N của HA2, được bảo thủ trong số các kiểu phụ của virut cúm A (Lorieau et al., 2010). Một phần của vùng này được bộc lộ dưới dạng vòng trên bề mặt trong phân tử HA tiền thân (HA0), nhưng trở nên không thể xâm nhập được khi HA0 được cắt thành HA1 và HA2.

Hầu hết các kháng thể trung hòa liên kết với các vòng quanh vị trí liên kết thụ thể và cản trở sự liên kết với thụ thể và bám dính. Do các vòng này có tính biến đổi cao, hầu hết kháng thể hướng đích các vùng này là đặc hiệu chủng, điều này giải thích tại sao vacxin hiện nay kích thích hệ miễn dịch giới hạn, đặc hiệu chủng này. Tuy nhiên, gần đây, kháng thể đơn dòng hoàn toàn của người hemagglutinin của kháng virut cúm có khả năng trung hòa chéo ở phạm vi rộng được tạo ra. Phân tích chức năng và cấu trúc đã phát hiện ra rằng các kháng thể này gây trở ngại cho quy trình dung hợp màng và được định hướng chống lại epitop bảo thủ cao trong miền gốc của protein HA cúm (Throsby et al., 2008; Ekiert et al. 2009, WO 2008/028946, WO2010/130636, WO 2013/007770).

Polypeptit vùng gốc trình diện ổn định các epitop của các kháng thể này được mô tả trong đơn yêu cầu cấp patent đang theo đuổi PCT/EP2012/073706. Ít nhất một số trong các polypeptit vùng gốc được mô tả ở đây trình diện ổn định epitop của CR6261 và/hoặc CR9114 và là gây miễn dịch ở chuột. Các polypeptit miền gốc gây miễn dịch bổ sung mà trình diện ổn định epitop CR6261 và/hoặc CR9114 đã được mô tả trong đơn sáng chế đồng tồn tại PCT/EP2014/060997.

Theo sáng chế các polypeptit vùng gốc HA mới được thiết kế trình diện các epitop này. Các polypeptit này có thể được sử dụng để tạo ra vacxin trên cơ sở epitop phổ biến gây ra sự bảo vệ kháng lại phổ rộng các chủng virut cúm. Như trong các polypeptit miền gốc đã được mô tả từ trước, phần trội miễn dịch và biến đổi cao, tức là miền đầu, trước hết được loại bỏ khỏi phân tử HA nguyên chiều dài để tạo ra polypeptit miền gốc, còn được gọi là mini-HA, để tái định hướng đáp ứng miễn dịch về phía miền gốc là nơi định vị epitop đối với kháng thể trung hòa rộng. Các kháng thể trung hòa rộng được đề cập trên đây được sử dụng để thăm dò sự cuộn gập chính xác của các phân tử mới được tạo ra, và để xác nhận sự có mặt của các epitop trung hòa.

Các polypeptit miền gốc mới theo sáng chế thể hiện sự liên kết tăng lên của các kháng thể, cụ thể là CR6261 và/hoặc CR9114, và/hoặc xu hướng multime hóa tăng lên và độ ổn định tăng lên, khi so với sự liên kết của các kháng thể này với polypeptit gốc được mô tả trước đây (PCT/EP2012/073706 và PCT/EP2014/060997).

Polypeptit vùng gốc theo sáng chế có khả năng trình diện các epitop bảo thủ của phân tử HA vùng cuống gần gốc màng cho hệ miễn dịch khi không có mặt các epitop

trội mà có trong vùng đầu ở xa màng. Vì vậy, một phần của trình tự sơ cấp của protein HA0 tạo nên miền đầu bị loại bỏ và được nối lại, trực tiếp hoặc, theo một số phương án, bằng cách đưa vào trình tự liên kết linh hoạt ngắn ('cầu nối') để khôi phục tính liên tục của chuỗi polypeptit. Trình tự polypeptit thu được còn được cải biến bằng cách đưa vào các đột biến đặc hiệu làm ổn định cấu trúc ba chiều tự nhiên của phần còn lại của phân tử HA0.

Sáng chế đề cập cụ thể đến polypeptit vùng gốc của ngưng kết tố hồng cầu cúm có chứa:

(a) miền HA1 hemagglutinin cúm mà có chứa mảnh gốc đầu tận cùng N HA1, được liên kết cộng hóa trị bằng trình tự liên kết có 0-50 gốc axit amin với mảnh gốc đầu tận cùng C HA1, mảnh đầu tận cùng C HA1 này được liên kết với (b) miền HA2 hemagglutinin cúm, trong đó miền HA1 và miền HA2 có nguồn gốc từ kiểu phụ virut cúm A có chứa HA của kiểu phụ H1;

(c) trong đó polypeptit không chứa vị trí phân cắt proteaza ở chỗ tiếp giáp giữa miền HA1 và miền HA2;

(d) trong đó mảnh đầu tận cùng N HA1 này có chứa các axit amin 1-x của HA1, tốt hơn là các axit amin p-x của HA1, và trong đó mảnh gốc đầu tận cùng C HA1 có chứa các axit amin y- axit amin đầu tận cùng C của HA1, trong đó x= axit amin ở vị trí 52 của SEQ ID NO: 1 (hoặc vị trí tương đương ở hemagglutinin của chủng virut cúm khác), p= axit amin ở vị trí 18 của SEQ ID NO: 1 (hoặc vị trí tương đương ở hemagglutinin của virut cúm khác) và y=axit amin ở vị trí 321 của SEQ ID NO: 1 (hoặc vị trí tương đương ở hemagglutinin khác);

(e) trong đó vùng có chứa các gốc axit amin 402-418 có chứa trình tự axit amin X_1NTQX_2TAX_3GKEX_4N(H/K)X_5E(K/R) (SEQ ID NO: 8), trong đó:

X_1, là axit amin được chọn từ nhóm gồm có M, E, K, V, R và T,

X_2 là axit amin được chọn từ nhóm gồm có F, I, N, T, H, L và Y, tốt hơn là I, L hoặc Y,

X_3 là axit amin được chọn từ nhóm gồm có V, A, G, I, R, F và S, tốt hơn là A, I hoặc F,

X_4 , là axit amin được chọn từ nhóm gồm có F, I, N, S, T, Y, E, K, M, và V, tốt hơn là I, Y, M hoặc V,

X_5, là axit amin được chọn từ nhóm gồm có L, H, I, N, R, tốt hơn là I;

(f) trong đó gốc axit amin ở vị trí 337 (miền HA1) được chọn từ nhóm gồm có: I, E, K, V, A, và T,

gốc axit amin ở vị trí 340 (miền HA1) được chọn từ nhóm gồm có: I, K, R, T, F, N, S và Y,

gốc axit amin ở vị trí 352 (miền HA2) được chọn từ nhóm gồm có: D, V, Y, A, I, N, S, và T, và

gốc axit amin ở vị trí 353 (miền HA2) được chọn từ nhóm gồm có: K, R, T, E, G, và V; và

(g) trong đó polypeptit còn chứa cầu đisulfua giữa axit amin ở vị trí 324 và axit amin ở vị trí 436; và

(h) trong đó trình tự axit amin RMKQIEDKIEEIESK (SEQ ID NO: 20) được đưa vào ở các vị trí 419-433 hoặc trong đó trình tự RMKQIEDKIEEIESKQK (SEQ ID NO: 21) được đưa vào ở các vị trí 417-433.

Do đó, sáng chế đề xuất polypeptit gốc hemagglutinin ổn định mà bắt chước hình dạng ba chiều của gốc của phân tử hemagglutinin tự nhiên.

Polypeptit theo sáng chế không chứa miền HA1 nguyên chiều dài.

Do đó polypeptit này về cơ bản nhỏ hơn HA0, tốt hơn là thiếu toàn bộ hoặc về cơ bản là toàn bộ đầu hình cầu của HA. Tốt hơn, các polypeptit gây miễn dịch có chiều dài không nhiều hơn 360, tốt hơn là không nhiều hơn 350, 340, 330, 320, 310, 305, 300, 295, 290, 285, 280, 275, hoặc 270 axit amin. Theo một số phương án, các polypeptit gây miễn dịch có chiều dài khoảng từ 250 đến 350, tốt hơn là từ 260 đến 340, tốt hơn là từ 270 đến 330, tốt hơn là từ 270 đến 330 axit amin.

Theo sáng chế, "mảnh đầu tận cùng N HA1" dùng để chỉ mảnh polypeptit tương ứng với phần đầu tận cùng amino của miền HA1 của phân tử hemagglutinin (HA) cúm. Mảnh polypeptit đầu tận cùng N HA1 có chứa các axit amin từ vị trí 1 đến vị trí x của miền HA1, trong đó axit amin ở vị trí x là gốc axit amin ở trong HA1. Thuật ngữ

"mảnh đầu tận cùng C HA1" dùng để chỉ mảnh polypeptit tương ứng với phần đầu tận cùng carboxy của miền HA1 hemagglutinin cúm. Mảnh polypeptit đầu tận cùng C HA1 có chứa các axit amin từ vị trí y đến và bao gồm axit amin đầu tận cùng C của miền HA1, trong đó axit amin ở vị trí y là gốc axit amin ở trong HA1. Theo sáng chế y lớn hơn x, do đó một đoạn của vùng HA1 giữa đoạn đầu tận cùng N của HA1 và đoạn đầu tận cùng C của HA1, tức là giữa axit amin ở vị trí x và axit amin ở vị trí y của HA1, được loại bỏ, và theo một số phương án, được thay thế bằng trình tự nối. Do đó, theo một số phương án, việc loại bỏ đoạn HA1 chứa trình tự axit amin từ axit amin ở vị trí x+1 đến và bao gồm axit amin ở vị trí y-1.

Theo một số phương án, polypeptit không chứa trình tự tín hiệu. Do đó theo một số phương án, đoạn gốc đầu tận cùng N của HA1 gồm axit amin p-x của HA1, trong đó p là axit amin đầu tiên của phân tử HA trưởng thành (ví dụ p=18 trong trường hợp trình tự SEQ ID NO: 1). Người có kiểu biết trung bình trong lĩnh vực có thể xác định được axit amin tương đương trong các hemagglutin khác và điều chế được polypeptit được mô tả trong bản mô tả này mà không cần peptit tín hiệu (ví dụ các axit amin 1-17 của SEQ ID NO: 1 hoặc vị trí tương đương ở chủng virut cúm H1 khác (xem ví dụ Bảng 2), đến vị trí x của miền HA1.

Theo sáng chế, mảnh đầu tận cùng N HA1 có chứa các axit amin 1-x, tốt hơn là p-x của miền HA1, trong đó x=52 và p=18 trong SEQ ID NO: 1 hoặc vị trí axit amin tương đương trong các trình tự HA khác của kiểu phụ H1.

Theo sáng chế, mảnh polypeptit đầu tận cùng C HA1 có chứa các axit amin từ vị trí y đến và bao gồm axit amin đầu tận cùng C của H1 miền HA1, trong đó y bằng 321 hoặc vị trí axit amin tương đương trong các trình tự HA khác của kiểu phụ H1.

Theo sáng chế, mảnh gốc đầu tận cùng N HA1 do đó có chứa các gốc axit amin 1-52 của HA1, tốt hơn là các gốc axit amin 18-52 của HA1, và mảnh gốc đầu tận cùng C HA1 có chứa các gốc axit amin 321-343 của HA1. Theo một số phương án, đoạn gốc đầu tận cùng N của HA1 gồm các gốc axit amin 1-52 của HA1, tốt hơn là các gốc axit amin 18-52 của HA1, và đoạn gốc đầu tận cùng C của HA1 gồm các gốc axit amin 321-343 của HA1.

Theo sáng chế, các polypeptit không chứa vị trí phân cắt proteaza ở chỗ tiếp giáp giữa miền HA1 và miền HA2. Do đó, polypeptit miền gốc hemagglutinin kháng

với sự phân cắt bằng proteaza ở chỗ tiếp giáp giữa HA1 và HA2. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực đã biết rằng trình tự Arg (R) - Gly (G) mở rộng HA1 và HA2 (tức là các vị trí axit amin 343 và 344 trong SEQ ID NO: 1) là vị trí nhận diện đối với trypsin và proteaza giống trypsin và thường bị phân cắt để hoạt hóa hemagglutinin. Do polypeptit vùng gốc của HA được mô tả ở đây không được hoạt hóa, các polypeptit vùng gốc hemagglutinin của virut cúm theo sáng chế kháng với sự phân cắt bằng proteaza. Theo sáng chế, do đó, vị trí phân cắt bằng proteaza bị loại bỏ để ngăn ngừa sự phân cắt của polypeptit ở vị trí phân cắt giữa miền HA1 và miền HA2. Theo các phương án nhất định, vị trí phân cắt bằng proteaza đã bị loại bỏ bằng sự đột biến của axit amin đầu tận cùng C của mảnh HA1 đầu tận cùng C và/hoặc sự đột biến của axit amin đầu tận cùng N của miền HA2 để thu được trình tự mà kháng với vị trí phân cắt bằng proteaza. Theo các phương án nhất định, việc loại bỏ vị trí phân cắt giữa HA1 và HA2 theo các phương án nhất định có thể đạt được bằng sự đột biến của R (trong số lượng nhỏ các trường hợp là K) thành Q ở vị trí P1 (xem tài liệu ví dụ Sun et al, 2010 giải thích về danh pháp của vị trí phân cắt (vị trí 343 trong SEQ ID NO: 1). Do đó, theo các phương án nhất định, gốc axit amin đầu tận cùng C của mảnh gốc đầu tận cùng C HA1 là axit amin bất kỳ không phải là arginin (R) hoặc lysin (K). Theo một số phương án, axit amin đầu tận cùng C của HA1 là glutamin (Q), serin (S), treonin (T), asparagin (N), axit aspartic (D) hoặc axit glutamic (E). Theo một số phương án, gốc axit amin đầu tận cùng C của đoạn gốc đầu tận cùng C của HA1 là glutamin (Q).

Theo sáng chế, polypeptit có nguồn gốc từ hoặc dựa trên HA H1, tức là HA có chứa trình tự axit amin từ virut cúm thuộc kiểu phụ H1. Theo phương án cụ thể, polypeptit chứa các vùng gốc hemagglutinin từ hoặc dựa trên HA của virut cúm A chứa HA của kiểu phụ H1, như từ virut cúm A/Brisbane/59/2007 (H1N1) (SEQ ID NO:1), như được mô tả dưới đây. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực cần phải hiểu rằng virut cúm A chứa HA thuộc kiểu phụ H1 khác cũng có thể được sử dụng theo sáng chế. Theo các phương án nhất định, polypeptit có chứa miền gốc hemagglutinin có nguồn gốc từ hoặc dựa trên HA của virut cúm A H1 được chọn từ Bảng 2. “Có nguồn gốc từ” hoặc "dựa trên" có nghĩa là mảnh đầu tận cùng N, và/hoặc mảnh đầu tận cùng C của miền HA1 và/hoặc miền HA2 có độ tương đồng trình tự axit amin ít nhất là 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% so với mảnh đầu tận cùng N và/hoặc mảnh đầu tận cùng C của HA1 và/hoặc miền HA2 tương

ứng của hemagglutinin cúm có trong tự nhiên thuộc kiểu phụ H1 đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hoặc được phát hiện ra sau đó.

Theo sáng chế, miền HA2 có chứa một hoặc nhiều đột biến trong trình tự axit amin HA2 nối gốc đầu tận cùng C của xoắn A với gốc đầu tận cùng N của xoắn CD (Hình 1). Trình tự axit amin HA2 của H1 nối gốc đầu tận cùng C của chuỗi xoắn A và gốc đầu tận cùng N của chuỗi xoắn CD gồm trình tự axit amin chứa các gốc 402-418 của HA của virut cúm (đánh số theo SEQ ID NO: 1), chứa trình tự axit amin MNTQFTAVGKEFN(H/K)LE(K/R) (SEQ ID NO: 7).

Theo một số phương án, trình tự axit amin nối gốc đầu tận cùng C của chuỗi xoắn A với gốc đầu tận cùng N của chuỗi xoắn CD, tức là vùng chứa gốc axit amin 402-418 của HA của virut cúm thuộc kiểu phụ huyết thanh H1 (đánh số theo SEQ ID NO: 1) gồm trình tự axit amin

X_1NTQX_2TAX_3GKEX_4N(H/K)X_5E(K/R) (SEQ ID NO: 8).

Theo sáng chế, một hoặc nhiều axit amin ở vị trí 402, 406, 409, 413 và 416 (đánh số theo SEQ ID NO: 1), tức là, một hoặc nhiều axit amin X_1, X_2, X_3, X_4 và X_5 đã được gây đột biến, tức là chứa axit amin không có ở các vị trí này trong virut cúm kiểu dại mà polypeptit vùng gốc dựa trên.

Theo một số phương án, axit amin được gây đột biến ở vị trí 402, tức là X_1, là axit amin được chọn từ nhóm gồm có M, E, K, V, R và T.

Theo các phương án nhất định, axit amin bị đột biến ở vị trí 406, tức là X_2, là axit amin được chọn từ nhóm gồm có F, I, N, T, H, L và Y, tốt hơn là I, L hoặc Y.

Theo một số phương án, axit amin được gây đột biến ở vị trí 409, tức là X_3, là axit amin được chọn từ nhóm gồm có V, A, G, I, R, F và S, tốt hơn là A, I hoặc F.

Theo một số phương án, axit amin được gây đột biến ở vị trí 413, tức là X_4, là axit amin được chọn từ nhóm gồm có F, I, N, S, T, Y, E, K, M, và V, tốt hơn là I, Y, M hoặc V.

Theo các phương án nhất định, axit amin bị đột biến ở vị trí 416, tức là X_5, là axit amin được chọn từ nhóm gồm có L, H, I, N, R, tốt hơn là I.

Cũng có thể là sự kết hợp của các đột biến này.

Theo các phương án nhất định, X_1 là M, X_2 là Y, X_3 là I, X_4 là Y và X_5 là S.

Theo sáng chế, các polypeptit gốc có chứa một hoặc nhiều đột biến bổ sung, tức là sự thế axit amin, trong miền HA1 và/hoặc miền HA2, khi so với trình tự axit amin của miền HA1 và/hoặc HA2 virut cúm kiểu dại tương ứng, tức là virut cúm mà trên đó các polypeptit gốc được dựa trên.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều gốc axit amin gần vị trí phân cắt của HA0 (gốc 343 trong trình tự SEQ ID NO: 1) đã được gây đột biến. Theo một số phương án, một hoặc nhiều gốc axit amin ở vị trí 337, 340, 352, hoặc 353 của trình tự: 1, hoặc các vị trí tương đương trong các virut cúm khác, đã được gây đột biến, tức là được thế bằng axit amin mà không có trong vị trí tương đương trong trình tự axit amin của HA của virut cúm kiểu dại mà polypeptit vùng gốc dựa trên. Bảng 6 thể hiện sự biến đổi axit amin có trong tự nhiên.

Theo một số phương án, polypeptit theo sáng chế chứa ít nhất một đột biến ở vị trí 352 của trình tự: 1, hoặc trên vị trí tương đương của virut cúm khác.

Theo một số phương án, polypeptit theo sáng chế chứa ít nhất một đột biến ở vị trí 353 của trình tự: 1, hoặc trên vị trí tương đương của virut cúm khác.

Theo một số phương án, polypeptit theo sáng chế chứa ít nhất một đột biến ở vị trí 337 của trình tự: 1, hoặc trên vị trí tương đương của virut cúm khác.

Theo một số phương án, polypeptit theo sáng chế chứa ít nhất một đột biến ở vị trí 340 của trình tự: 1, hoặc trên vị trí tương đương của virut cúm khác.

Theo các phương án nhất định, gốc axit amin đột biến ở vị trí 337 (miền HA1) được chọn từ nhóm gồm có: I, E, K, V, A, và T.

Theo các phương án nhất định, gốc axit amin đột biến ở vị trí 340 (miền HA1) được chọn từ nhóm gồm có: I, K, R, T, F, N, S và Y.

Theo các phương án nhất định, gốc axit amin đột biến ở vị trí 352 (miền HA2) được chọn từ nhóm gồm có: D, V, Y, A, I, N, S, và T.

Theo các phương án nhất định, gốc axit amin đột biến ở vị trí 353 (miền HA2) được chọn từ nhóm gồm có: K, R, T, E, G, và V.

Theo các phương án nhất định axit amin bị đột biến đưa vào sự glycosyl hóa N liên ứng ví dụ N-X-T/S (trong đó x là axit amin có trong tự nhiên bất kỳ ngoại trừ P) trong trình ví dụ như trong trường hợp I340N trong SEQ ID NO: 6.

Theo một số phương án, axit amin được gây đột biến là axit amin không có trong tự nhiên trong trình tự của cùng kiểu phụ.

Theo các phương án nhất định, gốc axit amin bị đột biến ở vị trí 337 (miền HA1) là K.

Theo các phương án nhất định, gốc axit amin bị đột biến ở vị trí 340 (miền HA1) là K.

Theo các phương án nhất định, gốc axit amin bị đột biến ở vị trí 352 (miền HA2) là F.

Theo các phương án nhất định, gốc axit amin bị đột biến ở vị trí 353 (miền HA2) là T.

Cũng lưu ý rằng trong toàn bộ bản mô tả này việc đánh số của axit amin là dựa trên việc đánh số axit amin trong HA0 H1, cụ thể là việc đánh số của axit amin của chủng cúm H1N1 A/Brisbane/59/2007 (SEQ ID NO: 1). Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực có thể xác định được axit amin tương đương (hoặc tương ứng) trong HA của virut cúm khác và do đó có thể xác định được các đột biến tương đương, ví dụ xem Bảng 2 về sự sắp xếp thẳng hàng trình tự của các virut cúm H1 khác nhau.

Theo sáng chế, polypeptit còn chứa cầu đisulfua giữa axit amin ở vị trí 324 và axit amin ở vị trí 436. Do đó, theo sáng chế ít nhất là một cầu đisulfua được đưa vào trong các polypeptit miền gốc, tốt hơn là giữa các axit amin ở (hoặc vị trí tương đương của) vị trí 324 và 436 trong H1 A/Brisbane/59/2007 (SEQ ID NO: 1). Theo một số phương án, các polypeptit này do đó còn chứa đột biến R324C trong vùng HA1 và T436C trong vùng HA2. Các vị trí tương đương có thể được xác định dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực bằng cách sắp xếp và so sánh trình tự nhờ sử dụng thuật toán thích hợp như Clustal, Muscle etc. Cầu đisulfit được thiết kế được tạo ra bằng cách gây đột biến ít nhất một (nếu gốc còn lại là xystein rồi), nhưng thường là hai gốc gần nhau về không gian với xystein, mà sẽ tạo thành liên kết cộng

hóa trị một cách tự phát hoặc bằng phản ứng oxi hóa hoạt hóa giữa các nguyên tử lưu huỳnh của các gốc này.

Theo một số phương án, polypeptit còn chứa một hoặc nhiều đột biến khác trong vùng HA1 và/hoặc HA2, khi so với trình tự axit amin của HA mà các vùng HA1 và HA2 thu được từ đó.Do đó, độ ổn định của các polypeptit vùng gốc còn được gia tăng.

Các tác giả sáng chế đã xác định trước đó các kháng thể trung hòa rộng được phân lập từ tế bào B nguyên thủy của người từ những người đã được chủng ngừa, một vài trong số đó đặc hiệu đối với virut cúm nhóm 1 (ví dụ CR6261, như được mô tả trong WO 2008/028946) và một vài trong số đó đặc hiệu đối với virut cúm nhóm 2 (ví dụ CR8020 như được mô tả trong WO 2010/130636). Phân tích chi tiết các epitop của các kháng thể đơn dòng này đã cho thấy nguyên nhân của việc không có tính phản ứng chéo của các kháng thể đặc hiệu này. Trong cả hai trường hợp sự có mặt của các glycan trong các phân tử HA nhóm 1 và nhóm 2 ở các vị trí khác nhau ít nhất đã giải thích một phần rằng các kháng thể là đặc hiệu nhóm. Với việc nhận diện các kháng thể tương tự CR9114 mà phản ứng chéo với nhiều phân tử HA nhóm 1 và nhóm 2, như được mô tả dưới đây, đã rõ ràng rằng hệ miễn dịch của người có thể kích hoạt các kháng thể trung hòa phổ rộng kháng virut cúm. Tuy nhiên, nhu cầu được đưa ra đối với lịch chủng ngừa hàng năm các kháng thể này hầu như không hoặc chỉ được kích hoạt ở mức độ rất thấp sau khi nhiễm hoặc chủng ngừa bằng virut cúm (mùa) thuộc các kiểu phụ H1 và/hoặc H3.

Theo sáng chế các polypeptit được đề xuất bắt trước các epitop đặc hiệu của CR6261 và/hoặc CR9114, và do đó có thể được sử dụng làm các polypeptit gây miễn dịch, ví dụ để kích hoạt các kháng thể trung hòa chéo khi được sử dụng in vivo, riêng, hoặc kết hợp với các phép điều trị phòng bệnh và/hoặc chữa bệnh khác. Trong "kháng thể trung hòa chéo", kháng thể có khả năng làm trung hòa ít nhất là hai, tốt hơn là ít nhất là ba, bốn, hoặc năm kiểu phụ virut cúm A khác nhau của nhóm phát sinh loài 1, và/hoặc ít nhất là hai, tốt hơn là ít nhất là ba, bốn, hoặc năm kiểu phụ virut cúm A khác nhau của nhóm phát sinh loài 2, và/hoặc ít nhất là hai, kiểu phụ virut cúm B khác nhau, cụ thể là ít nhất là tất cả các chủng virut mà bị trung hòa bởi CR6261 và CR9114.

Polypeptit theo sáng chế có chứa epitop của các kháng thể trung hòa cúm liên kết gốc CR6261 và/hoặc CR9114. Theo các phương án nhất định, do đó, polypeptit liên kết chọn lọc với các kháng thể CR6261 và/hoặc CR9114. Theo các phương án nhất định, polypeptit theo sáng chế không liên kết với các kháng thể CR8020 và/hoặc CR8057. Như được dùng trong sáng chế, CR6261 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 9 và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của trình tự: 10; CR9114 chứa vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 11 và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của trình tự: 12. CR8057 có vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của trình tự: 13 và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của trình tự: 14. CR8020 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 17 và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của trình tự: 18.

Như được mô tả trên đây, polypeptit chứa vùng HA1 của hemagglutinin của virut cúm mà bao gồm đoạn gốc đầu tận cùng N của HA1 được liên kết cộng hóa trị bằng trình tự nối gồm 0- 50 gốc axit amin với đoạn gốc đầu tận cùng C của HA1. Trình tự liên kết, nếu có, không có trong tự nhiên, hoặc kiểu dại, HA. Theo một số phương án, cầu nối là peptit mà bao gồm một gốc axit amin, hai gốc axit amin hoặc ít hơn, ba gốc axit amin hoặc ít hơn, bốn gốc axit amin hoặc ít hơn, năm gốc axit amin hoặc ít hơn, mười gốc axit amin hoặc ít hơn, 15 gốc axit amin hoặc ít hơn, hoặc 20 gốc axit amin hoặc ít hơn hoặc 30 gốc axit amin hoặc ít hơn hoặc 40 gốc axit amin hoặc ít hơn hoặc 50 gốc axit amin hoặc ít hơn. Theo phương án cụ thể, trình tự nối là trình tự được chọn từ nhóm gồm có G, GS, GGG, GSG, GSA, GSGS, GSAG, GGGG, GSAGS, GSGSG, GSAGSA, GSAGSAG, và GSGSGSG.

Theo một số phương án, đoạn đầu tận cùng N của HA1 được liên kết trực tiếp với đoạn đầu tận cùng C của HA1, tức là các polypeptit này không chứa trình tự liên kết.

HA của virut cúm trong dạng tự nhiên của nó tồn tại dưới dạng trime trên màng tế bào hoặc virut. Theo một số phương án trình tự nội bào và xuyên màng được loại bỏ do đó polypeptit được tiết ra (hòa tan được) được sản sinh sau khi biểu hiện trong tế bào. Phương pháp để biểu hiện và tinh sạch các vùng ngoài của HA được tiết ra đã được mô tả (xem ví dụ Dopheide et al 2009; Ekiert et al 2009, 2011; Stevens et al

2004, 2006; Wilson et al 1981). Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rằng các phương pháp này cũng có thể được áp dụng trực tiếp đối với polypeptit vùng gốc theo sáng chế để đạt được sự biểu hiện của polypeptit được tiết ra (hòa tan được). Do đó các polypeptit này cũng được bao hàm trong sáng chế.

Theo các phương án nhất định, các polypeptit có chứa miền HA2 đầy đủ, do đó bao gồm các trình tự xuyên màng và nội bào. Theo các án khác, polypeptit theo sáng chế không chứa trình tự nội bào của HA và vùng xuyên màng. Theo các phương án nhất định, các polypeptit có chứa miền HA2 bị cắt cụt. Theo các phương án nhất định, trình tự nội bào và xuyên màng, ví dụ trình tự axit amin từ vị trí (hoặc vị trí tương đương) 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 526, 528, 529, hoặc 530 của miền HA2 đến đầu tận cùng C của miền HA2 (đánh số theo SEQ ID NO: 1) được loại bỏ để tạo ra polypeptit hòa tan sau khi biểu hiện trong tế bào.

Theo các phương án nhất định, phần đầu tận cùng C của miền HA2 từ vị trí 519 đến axit amin đầu tận cùng C đã bị loại bỏ. Theo các phương án khác nữa, phần đầu tận cùng C của miền HA2 từ axit amin vị trí 530 đến axit amin đầu tận cùng C đã bị loại bỏ.

Tùy ý, trình tự đuôi his (HHHHHH (SEQ ID NO: 15) hoặc HHHHHHH (SEQ ID NO: 16)) có thể được liên kết với miền HA2 (tùy ý bị cắt cụt), nhằm mục đích tinh chế, tùy ý được nối thông qua cầu nối. Tùy ý, cầu nối này có thể chứa vị trí phân cắt phân giải protein để loại bỏ nhờ enzym đuôi his sau khi tinh chế.

Theo các phương án nhất định, các polypeptit được làm ổn định thêm bằng cách đưa vào trình tự đã biết để tạo thành cấu trúc trime, tức là GYIPEAPRDGQAYVRKDGEWVLLSTFL (SEQ ID NO: 3) ở đầu tận cùng C của HA2, tùy ý được nối thông qua cầu nối. Do đó, theo các phương án nhất định, phần đầu tận cùng C của miền HA2 được thay thế bởi trình tự axit amin GYIPEAPRDGQAYVRKDGEWVLLSTFL (SEQ ID NO: 3), tùy ý được nối thông qua cầu nối. Cầu nối này có thể tùy ý chứa vị trí phân cắt để xử lý sau đó theo quy trình mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực đã biết. Để làm thuận lợi cho sự tinh chế dạng hòa tan trình tự đuôi có thể được thêm vào, ví dụ đuôi his (HHHHHH (SEQ ID NO: 15) hoặc HHHHHHH (SEQ ID NO: 16)) hoặc đuôi FLAG

(DYKDDDDK) (SEQ ID NO: 22) hoặc kết hợp các trình tự này, tùy ý được nối thông qua cầu nối ngắn. Cầu nối có thể tùy ý có chứa (một phần của) vị trí cắt phân giải protein, ví dụ IEGR (SEQ ID NO: 24) (Yếu tố X) hoặc LVPRGS (SEQ ID NO: 23) (thrombin) để xử lý về sau theo quy trình đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Các protein đã được xử lý cũng được bao hàm trong sáng chế.

Theo một số phương án, phần đầu tận cùng C của vùng HA2 từ vị trí 519-565 được loại bỏ (đánh số theo SEQ ID NO: 1) và thay bằng

SGRDYKDDDDKLVPRGSPGSGYIPEAPRDGQAYVRKDGEWVLLSTFLGHHHH HH (SEQ ID NO: 4).

Theo một số phương án, phần đầu tận cùng C của vùng HA2 từ vị trí 530-565 được loại bỏ (đánh số theo SEQ ID NO: 1) và được thay thế bằng SGRDYKDDDDKLVPRGSPGSGYIPEAPRDGQAYVRKDGEWVLLSTFLGHHHH HH (SEQ ID NO: 4).

HA tự nhiên tồn tại ở dạng trime trên bề mặt tế bào. Hầu hết tương tác nằm giữa các monome đơn mà giữ trime với nhau nằm ở vùng đầu trong khi sự trime hóa trong vùng gốc là do sự hình thành môtyp trime cuộn xoắn. Sau khi loại bỏ vùng đầu, cấu trúc bậc ba được khử ổn định và do đó các cải biến là cần thiết để làm tăng tính ổn định của protein. Bằng cách tăng cường xu hướng xoắn ốc của chuỗi xoắn CD, có thể tạo ra protein ổn định hơn.

Trong các polypeptit đã mô tả trong đơn đồng tồn tại PCT/EP2014/060997, trình tự MKQIEDKIEEIESKQ (SEQ ID NO: 5), có nguồn gốc từ protein hoạt hóa phiên mã nấm men GCN4 và đã biết là làm trime hóa được đưa vào trong CD xoắn ở (vị trí tương đương của) vị trí 419-433. Trình tự này có xu hướng cao để tạo thành cấu trúc xoắn bậc hai và có thể tăng cường theo cách này độ ổn định chung của các polypeptit theo sáng chế.

Theo sáng chế, đã bất ngờ thấy rằng độ ổn định và trạng thái multime hóa của polypeptit phụ thuộc vào vị trí chính xác và trình tự của trình tự có nguồn gốc từ GCN4 trong trình tự sơ cấp của các polypeptit theo sáng chế.

Do đó, theo sáng chế, trình tự RMKQIEDKIEEIESK (SEQ ID NO: 20) được đưa vào ở vị trí 419-433 (đánh số theo SEQ ID NO: 1), hoặc trình tự RMKQIEDKIEEIESKQK (SEQ ID NO: 21) được đưa vào tại vị trí 417-433 .

Theo một số phương án, polypeptit được glycosyl hóa.

Trong nghiên cứu dẫn đến sáng chế này, ví dụ như s74H9 (SEQ ID NO: 65), s127H1(SEQ ID NO: 66), s71H2 (SEQ ID NO: 71), s86B4 (SEQ ID NO: 67), s115A1 (SEQ ID NO: 70), s2201C9 (SEQ ID NO: 77), s55G7 (SEQ ID NO: 68), s113E7 (SEQ ID NO: 78), s6E12 (SEQ ID NO: 69), s181H9 (SEQ ID NO: 76), được mô tả trong đơn sáng chế đồng tồn tại PCT/EP2014/060997 được cải biến, bằng cách sử dụng các kỹ thuật sinh học phân tử đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, để tạo ra các trình tự s74H9-t2 (SEQ ID NO: 93), s127H1-t2 (SEQ ID NO: 91), s71H2-t2 (SEQ ID NO: 97), s86B4-t2 (SEQ ID NO: 92), s115A1-t2 (SEQ ID NO: 96), s220C9-t2 (SEQ ID NO: 99), s55G7-t2 (SEQ ID NO: 95), s113E7-t2 (SEQ ID NO: 100), s6E12-t2 (SEQ ID NO: 94), s181H9-t2 (SEQ ID NO: 98) có chứa trình tự RMKQIEDKIEEIESK (SEQ ID NO: 20) ở các vị trí 419-433.

Theo cách tương tự, các polypeptit s74H9-t3 (SEQ ID NO: 123), s127H1-t3 (SEQ ID NO: 121), s71H2-t3 (SEQ ID NO: 127), s86B4-t3 (SEQ ID NO: 122), s115A1-t3 (SEQ ID NO: 126), s2201C9-t3 (SEQ ID NO: 129), s55G7-t3 (SEQ ID NO: 125), s113E7-t3 (SEQ ID NO: 130), s6E12-t3 (SEQ ID NO: 124), s181H9-t3 (SEQ ID NO: 128) có chứa trình tự RMKQIEDKIEEIESKQK (SEQ ID NO: 21) ở các vị trí 417-433 được tạo ra.

Polypeptit theo sáng chế thể hiện sự liên kết tăng lên của các kháng thể cúm, cụ thể là CR6261 và/hoặc CR9114, và/hoặc xu hướng multime hóa tăng lên và/hoặc độ ổn định tăng lên, khi so với polypeptit gốc được mô tả trước đây (PCT/EP2012/073706 và PCT/EP2014/060997).

Theo một số phương án, các polypeptit này chứa trình tự axit amin:

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLRMVTG
LRNX_1PSX_2QSQGLFGAIAGX_3X_4EGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQ
KSTQNAINGITNKVNSVIEKX_5NTQX_6TAX_7GKEX_8NKX_9ERRMKQIEDKIEEIES
KIWCYNAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFY

HKCNDECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVSGRDYKDDDDKLVPRG
SPGSGYIPEAPRDGQAYVRKDGEWVLLSTFLGHHHHHH (SEQ ID NO: 145),

trong đó X_1 là axit amin được chọn từ nhóm gồm có E, I, K, V, A, và T; X_2 là axit amin được chọn từ nhóm gồm có I, K, R, T, F, N, S và Y;

X_3 là axit amin được chọn từ nhóm gồm có D, F, V, Y, A, I, N, S, và T;

X_4 là axit amin được chọn từ nhóm gồm có I, K, R, T, E, G và V;

X_5 là axit amin được chọn từ nhóm gồm có M, E, K, V, R, T;

X_6 là axit amin được chọn từ nhóm gồm có F, I, N, S, T, Y, H, và L;

X_7 là axit amin được chọn từ nhóm gồm có A, G, I, R, T, V, F, và S;

X_8 là axit amin được chọn từ nhóm gồm có F, I, N, S, T, Y, G, E, K, M, và V; và

X_9 là axit amin được chọn từ nhóm gồm có H, I, L, N, R, và S.

Theo một số phương án, các polypeptit này chứa trình tự axit amin:

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLRMVTG
LRN**X**$_1$PS**X**$_2$QSQGLFGAIAG**X**$_3$**X**$_4$EGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQ
KSTQNAINGITNKVNSVIEK**X**$_5$NTQ**X**$_6$TA**X**$_7$GKE**X**$_8$NK**X**$_9$ERRMKQIEDKIEEIES
KIWCYNAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFY
HKCNDECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDG (SEQ ID NO: 146),

trong đó X_1 là axit amin được chọn từ nhóm gồm có E, I, K, V, A, và T; X_2 là axit amin được chọn từ nhóm gồm có I, K, R, T, F, N, S và Y;

X_3 là axit amin được chọn từ nhóm gồm có D, F, V, Y, A, I, N, S, và T;

X_4 là axit amin được chọn từ nhóm gồm có I, K, R, T, E, G và V;

X_5 là axit amin được chọn từ nhóm gồm có M, E, K, V, R, T;

X_6 là axit amin được chọn từ nhóm gồm có F, I, N, S, T, Y, H, và L;

X_7 là axit amin được chọn từ nhóm gồm có A, G, I, R, T, V, F, và S;

X_8 là axit amin được chọn từ nhóm gồm có F, I, N, S, T, Y, G, E, K, M, và V; và

X_9 là axit amin được chọn từ nhóm gồm có H, I, L, N, R, và S.

Theo một số phương án, các polypeptit này chứa trình tự axit amin:

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLRMVTG LRN**X**$_1$PS**X**$_2$QSQGLFGAIAG**X**$_3$**X**$_4$EGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQ KSTQNAINGITNKVNSVIEK**X**$_5$NTQ**X**$_6$TA**X**$_7$GKE**X**$_8$NK**X**$_9$ERRMKQIEDKIEEIES KIWCYNAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFY HKCNDECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQIEG (SEQ ID NO: 147),

trong đó X_1 là axit amin được chọn từ nhóm gồm có E, I, K, V, A, và T; X_2 là axit amin được chọn từ nhóm gồm có I, K, R, T, F, N, S và Y;

X_3 là axit amin được chọn từ nhóm gồm có D, F, V, Y, A, I, N, S, và T;

X_4 là axit amin được chọn từ nhóm gồm có I, K, R, T, E, G và V;

X_5 là axit amin được chọn từ nhóm gồm có M, E, K, V, R, T;

X_6 là axit amin được chọn từ nhóm gồm có F, I, N, S, T, Y, H, và L;

X_7 là axit amin được chọn từ nhóm gồm có A, G, I, R, T, V, F, và S;

X_8 là axit amin được chọn từ nhóm gồm có F, I, N, S, T, Y, G, E, K, M, và V; và

X_9 là axit amin được chọn từ nhóm gồm có H, I, L, N, R, và S.

Theo một số phương án, các polypeptit này chứa trình tự axit amin:

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLRMVTG LRN**X**$_1$PS**X**$_2$QSQGLFGAIAG**X**$_3$**X**$_4$EGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQ KSTQNAINGITNKVNSVIEK**X**$_5$NTQ**X**$_6$TA**X**$_7$GKE**X**$_8$NK**X**$_9$ERRMKQIEDKIEEIES KIWCYNAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFY HKCNDECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQILAIYSTV ASSLVLLVSLGAISFWMCSNGSLQCRICI (SEQ ID NO: 148),

trong đó X_1 là axit amin được chọn từ nhóm gồm có E, I, K, V, A, và T; X_2 là axit amin được chọn từ nhóm gồm có I, K, R, T, F, N, S và Y;

X_3 là axit amin được chọn từ nhóm gồm có D, F, V, Y, A, I, N, S, và T;

X_4 là axit amin được chọn từ nhóm gồm có I, K, R, T, E, G và V;

X_5 là axit amin được chọn từ nhóm gồm có M, E, K, V, R, T;

X_6 là axit amin được chọn từ nhóm gồm có F, I, N, S, T, Y, H, và L;

X_7 là axit amin được chọn từ nhóm gồm có A, G, I, R, T, V, F, và S;

X_8 là axit amin được chọn từ nhóm gồm có F, I, N, S, T, Y, G, E, K, M, và V; và

X_9 là axit amin được chọn từ nhóm gồm có H, I, L, N, R, và S.

Theo các phương án nhất định, X_1 là K, X_2 là K, X_3 là F, X_4 là T, X_5 là M, X_6 là Y, X_7 là I, X_8 là Y, và X_9 là S trong SEQ ID NO: 145-148.

Các polypeptit vùng gốc hemagglutinin của virut cúm này có thể được điều chế theo kỹ thuật bất kỳ được xem là phù hợp với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, bao gồm các kỹ thuật mô tả dưới đây.

Do đó, các polypeptit gây miễn dịch theo sáng chế có thể được tổng hợp dưới dạng trình tự ADN bằng các phương pháp chuẩn đã biết trong lĩnh vực và được tách dòng và sau đó được biểu hiện, *in vitro hoặc in vivo*, sử dụng enzym giới hạn và phương pháp phù hợp đã biết trong lĩnh vực. Do đó sáng chế cũng đề cập đến các phân tử axit nucleic mã hóa các polypeptit được mô tả trên đây. Sáng chế còn đề cập đến các vật truyền chứa axit nucleic mã hóa polypeptit theo sáng chế. Theo một số phương án, phân tử axit nucleic theo sáng chế là một phần của vật truyền, ví dụ plasmit. Các vật truyền này có thể được thao tác dễ dàng bằng các phương pháp mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực đã biết, và có thể thể ví dụ được thiết kế để có khả năng sao chép trong tế bào nhân sơ và/hoặc tế bào nhân thật. Ngoài ra, nhiều vật truyền có thể trực tiếp hoặc ở dạng phân đoạn mong muốn được phân lập từ đó được sử dụng để biến đổi tế bào nhân thật và sẽ tích hợp toàn bộ hoặc một phần trong bộ gen của các tế bào này, tạo ra tế bào chủ thích hợp chứa axit nucleic mong muốn trong bộ gen của chúng. Vật truyền được sử dụng có thể là vật truyền bất kỳ mà thích hợp để tách dòng ADN và có thể được sử dụng để phiên mã axit nucleic quan tâm. Khi tế bào chủ được sử dụng, vật truyền được ưu tiên là vật truyền tích hợp. Theo cách khác, vật truyền này có thể là vật truyền sao chép thể bổ sung.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực có khả năng lựa chọn các vật truyền biểu hiện phù hợp, và chèn các trình tự axit nucleic theo sáng chế theo cách có chức năng. Để thu được sự biểu hiện của các trình tự axit nucleic mã hóa polypeptit, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực đã biết rằng các trình tự có khả năng điều kiển sự biểu hiện có thể được nối theo cách có chức năng với các trình tự axit nucleic mã hóa polypeptit, tạo thành các phân tử axit nucleic tái tổ hợp mã hóa protein hoặc polypeptit ở dạng biểu hiện được. Nhìn chung, trình tự trình tự khởi đầu phiên mã được đặt phía trước các trình tự cần được biểu hiện. Nhiều vật truyền biểu hiện có sẵn trong lĩnh vực này, ví dụ hàng loạt vật truyền pcADN và pEF của hãng Invitrogen, pMSCV và pTK-Hyg của hãng BD Sciences, pCMV-Script của hãng Stratagene, v.v., có thể được sử dụng để thu được các trình tự khởi đầu và/hoặc kết thúc phiên mã phù hợp, trình tự polyA, và tương tự. Trong đó trình tự mã hóa polypeptit quan tâm được chèn vào thích hợp có dẫn đến các trình tự điều khiển quá trình phiên mã và dịch mã của polypeptit được mã hóa, cát xét biểu hiện thu được có tác dụng sản sinh ra polypeptit quan tâm, được gọi là sự biểu hiện. Các trình tự điều khiển sự biểu hiện có thể bao gồm trình tự khởi đầu phiên mã, trình tự tăng cường và tương tự, và sự kết hợp của chúng. Các trình tự này có khả năng hoạt động trong tế bào chủ, qua đó điều khiển sự biểu hiện của các trình tự axit nucleic mà được nối theo cách có chức năng với chúng. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực nhận thấy rằng các trình tự khởi đầu phiên mã khác nhau có thể được sử dụng để thu được sự biểu hiện của gen trong tế bào chủ. Các trình tự khởi đầu phiên mã có thể cấu thành hoặc được điều hòa, và có thể thu được từ các nguồn khác nhau, bao gồm nguồn virut, nhân sơ hoặc nhân thật, hoặc được thiết kế nhân tạo. Sự biểu hiện của các axit nucleic quan tâm có thể là từ trình tự khởi đầu phiên mã tự nhiên hoặc dẫn xuất của nó hoặc từ trình tự khởi đầu phiên mã hoàn toàn khác loài (Kaufman, 2000). Một số trình tự khởi đầu phiên mã đã biết và được sử dụng nhiều để biểu hiện trong tế bào nhân thật chứa các trình tự khởi đầu phiên mã có nguồn gốc từ virut, như ađenovirut, ví dụ trình tự khởi đầu phiên mã của E1A, các trình tự khởi đầu phiên mã có nguồn gốc từ cytomegalovirut (CMV), như trình tự khởi đầu phiên mã từ CMV ngay ban đầu (immediate early-IE) (còn được gọi là trình tự khởi đầu phiên mã CMV) (có thể thu được chẳng hạn từ pcADN, Invitrogen), các trình tự khởi đầu phiên mã có nguồn gốc từ Virut Simian 40 (SV40) (Das et al, 1985), và tương tự. Các trình tự khởi đầu phiên mã thích hợp cũng có thể có

nguồn gốc từ tế bào nhân thật, như các trình tự khởi đầu phiên mã methallothionein (MT), yếu tố kéo dài 1α (EF-1α) trình tự khởi đầu phiên mã (Gill et al., 2001), trình tự khởi đầu phiên mã ubiquitin C hoặc UB6 (Gill et al., 2001), trình tự khởi đầu phiên mã actin, trình tự khởi đầu phiên mã globulin miễn dịch, các trình tự khởi đầu phiên mã sốc nhiệt, và tương tự. Thử nghiệm về chức năng và chiều dài của trình tự khởi đầu phiên mã là vấn đề thông thường đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, và nhìn chung có thể chẳng hạn bao gồm tách dòng gen thử nghiệm như lacZ, luxiferaza, GFP, etc. nằm sau trình tự trình tự khởi đầu phiên mã, và thử nghiệm về sự biểu hiện của gen thử nghiệm. Tất nhiên, các trình tự khởi đầu phiên mã có thể được làm thay đổi bằng cách loại bỏ, thêm, gây đột biến về trình tự trong đó, và được thử nghiệm về chức năng, để tìm ra các trình tự khởi đầu phiên mã mới, được làm yếu hoặc được cải thiện. Theo sáng chế, việc chọn lựa các trình tự khởi đầu phiên mã mạnh tạo ra mức độ phiên mã cao trong tế bào nhân thật được ưu tiên.

Các cấu trúc này có thể được chuyển nhiễm vào tế bào nhân thật (ví dụ tế bào thực vật, nấm, nấm men hoặc động vật) hoặc hệ biểu hiện nhân sơ phù hợp như *E. coli* bằng các phương pháp mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực đã biết. Trong một số trường hợp trình tự 'đuôi' thích hợp (chẳng hạn như ví dụ, nhưng không chỉ giới hạn ở, đuôi his, đuôi myc, đuôi strep, hoặc đuôi flag) hoặc protein hoàn chỉnh (chẳng hạn như ví dụ, nhưng không chỉ giới hạn ở, protein liên kết maltoza hoặc glutathion S transferaza) có thể được bổ sung vào các trình tự theo sáng chế để cho phép tinh chế và/hoặc nhận dạng các polypeptit từ tế bào hoặc dịch nổi bề mặt. Tùy ý, trình tự chứa vị trí phân giải protein đặc hiệu có thể được bao gồm để sau đó loại bỏ đuôi bằng cách phân giải protein.

Các polypeptit tinh sạch có thể được phân tích bằng phương pháp quang phổ đã biết trong lĩnh vực (ví dụ phương pháp quang phổ lượng sắc vòng, phương pháp quang phổ hồng ngoại biến đổi Fourier và phương pháp quang phổ NMR hoặc tinh thể học tia X) để kiểm tra sự có mặt của cấu trúc mong muốn như chuỗi cuộn xoắn và dải beta. ELISA, Octet và FACS và phương pháp tương tự có thể được sử dụng để kiểm tra liên kết của polypeptit theo sáng chế với các kháng thể trung hòa phổ rộng được mô tả trước (CR6261, CR9114, CR8057). Do đó, các polypeptit theo sáng chế có cấu hình chính xác có thể được chọn lọc.

Sáng chế còn đề cập đến các chế phẩm gây miễn dịch chứa lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của ít nhất một polypeptit và/hoặc axit nucleic theo sáng chế. Tốt hơn, chế phẩm gây miễn dịch còn chứa chất mang dược dụng. Trong ngữ cảnh này, thuật ngữ "dược dụng" có nghĩa là chất mang , ở liều lượng và nồng độ được sử dụng, sẽ không gây ra tác dụng không mong muốn hoặc có hại ở đối tượng sử dụng chúng. Các chất mang và tá dược dược dụng này là đã biết trong lĩnh vực (xem Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, A. R. Gennaro, Ed., Mack Publishing Company [1990]; Pharmaceutical Formulation Development of Peptides and Proteins, S. Frokjaer và L. Hovgaard, Eds., Taylor & Francis [2000]; và Handbook of Pharmaceutical Excipients, tái bản lần thứ 3, A. Kibbe, Ed., Pharmaceutical Press [2000]). Thuật ngữ "chất mang" chỉ chất pha loãng, chất bổ trợ, tá dược, hoặc chất dẫn thuốc mà được sử dụng cùng với chế phẩm. Dung dịch nước muối và dung dịch nước dextroza và dung dịch glyxerol có thể ví dụ được sử dụng làm chất mang lỏng, cụ thể là làm các dung dịch tiêm được. Dạng bào chế chính xác cần phải phù hợp với đường sử dụng. Polypeptit và/hoặc các phân tử axit nucleic tốt hơn là được bào chế và sử dụng dưới dạng dung dịch vô trùng. Dung dịch vô trùng được điều chế bằng cách lọc vô trùng hoặc bằng các phương pháp khác mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực đã biết. Dung dịch này sau đó có thể được làm đông khô hoặc được nạp vào các vật chứa phân liều dược phẩm. Độ pH của dung dịch thường nằm trong khoảng pH 3,0 đến 9,5, ví dụ độ pH từ 5,0 đến 7,5.

Sáng chế còn đề cập đến cúm các polypeptit miền gốc HA, phân tử axit nucleic và/hoặc vật truyền như mô tả ở trên để sử dụng trong việc gây ra đáp ứng miễn dịch chống lại protein HA cúm. Sáng chế còn đề cập đến các phương pháp gây đáp ứng miễn dịch ở đối tượng, phương pháp này bao gồm sử dụng cho đối tượng, polypeptit, phân tử axit nucleic và/hoặc chế phẩm gây miễn dịch như được mô tả trên đây. Đối tượng theo sáng chế tốt hơn là động vật có vú mà có thể được gây nhiễm bằng tác nhân gây bệnh lây nhiễm, cụ thể là virut cúm, hoặc theo cách khác có thể có lợi từ việc gây đáp ứng miễn dịch, đối tượng này chẳng hạn là loài gặm nhấm, ví dụ chuột nhắt, chồn, hoặc vật nuôi trong nhà hoặc trang trại, hoặc động vật linh trưởng không phải người, hoặc người. Tốt hơn, đối tượng này là đối tượng người. Do đó sáng chế đề xuất các phương pháp gây đáp ứng miễn dịch đối với hemagglutinin (HA) của virut cúm, cụ thể là virut cúm A thuộc nhóm 1 và/hoặc nhóm 2, như virut cúm chứa HA thuộc

kiểu phụ H1, H2, H3, H4, H5, H7 và/hoặc H10, và/hoặc của virut cúm B, ở đối tượng sử dụng polypeptit, các axit nucleic và/hoặc các chế phẩm gây miễn dịch được mô tả ở đây. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp gây đáp ứng miễn dịch đối với virut cúm có chứa HA thuộc kiểu phụ H1, ở đối tượng bằng cách sử dụng các polypeptit, axit nucleic và/hoặc hợp phần gây miễn dịch đã mô tả ở đây.

Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch mà được gây ra hữu hiệu để ngăn ngừa và/hoặc điều trị chứng nhiễm virut cúm gây ra bởi kiểu phụ virut cúm A và/hoặc virut cúm B nhóm 1 và/hoặc nhóm 2. Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch được gây ra bởi polypeptit, các axit nucleic và/hoặc các chế phẩm gây miễn dịch được mô tả ở đây có hiệu quả phòng ngừa và/hoặc điều trị chứng nhiễm virut cúm A và/hoặc B gây ra bởi hai, ba, bốn, năm hoặc sáu kiểu phụ của virut cúm A và/hoặc B. Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch mà được gây ra hữu hiệu để ngăn ngừa và/hoặc điều trị chứng nhiễm virut cúm gây ra bởi virut cúm có chứa HA thuộc kiểu phụ H1.

Bởi vì đã biết rằng các protein và/hoặc các phân tử axit nucleic nhỏ luôn luôn không gây ra một cách hiệu quả đáp ứng miễn dịch có hiệu lực, có thể cần thiết để làm tăng tính gây miễn dịch của polypeptit và/hoặc các phân tử axit nucleic bằng cách bổ sung tá dược. Theo một số phương án, các chế phẩm gây miễn dịch được mô tả ở đây chứa, hoặc được sử dụng kết hợp với, tá dược. Tá dược để sử dụng kết hợp với chế phẩm được mô tả ở đây có thể được sử dụng trước, đồng thời, hoặc sau khi sử dụng chế phẩm này. Ví dụ về chất bổ trợ thích hợp bao gồm muối nhôm chẳng hạn như nhôm hyđroxit và/hoặc nhôm phosphat; hợp phần dầu-nhũ tương (hoặc hợp phần dầu-trong-nước), bao gồm nhũ tương squalen-nước, chẳng hạn như MF59 (ví dụ xem WO 90/14837); chế phẩm saponin, chẳng hạn như ví dụ QS21 và Phức hợp Kích thích miễn dịch (ISCOMS) (ví dụ xem US 5,057,540; WO 90/03184, WO 96/11711, WO 2004/004762, WO 2005/002620); dẫn xuất vi khuẩn hoặc vi sinh vật, ví dụ về chúng là monophosphoryl lipit A (MPL), MPL được 3-O-đeaxyl hóa (3dMPL), CpG-motif có chứa oligonucleotit, độc tố vi khuẩn ADP-ribosyl hóa hoặc các thể đột biến của chúng, chẳng hạn như độc tố trong ruột không bền nhiệt E. coli LT, độc tố tả CT, độc tố chứng ho lâu ngày PT, hoặc biến độc tố uốn ván TT, Chất nền M (Isconova). Ngoài ra, các kỹ thuật làm cho có khả năng miễn dịch đã biết có thể được sử dụng, như dung hợp polypeptit theo sáng chế với các protein đã biết trong lĩnh vực để tăng cường đáp

ứng miễn dịch (ví dụ độc tố uốn ván, CRM197, rCTB, flagellin từ vi khuẩn hoặc các protein khác) hoặc bao gồm polypeptit trong virosom, hoặc kết hợp các kỹ thuật này. Các ví dụ không làm giới hạn sáng chế khác mà có thể được sử dụng là các ví dụ được bộc lộ bởi Coffman và cộng sự (2010).

Theo một phương án, các polypeptit vùng gốc hemagglutinin của virut cúm này theo sáng chế được kết hợp vào vật truyền dạng hạt tương tự virut (VLP). VLP thường chứa (các) polypeptit của virut thông thường có nguồn gốc từ (các) polypeptit cấu trúc của virut. Tốt hơn, VLP không có khả năng sao chép. Theo một số phương án, VLP có thể không có bộ gen hoàn chỉnh của virut hoặc chứa một phần của bộ gen virut. Theo một số phương án, VLP không có khả năng gây nhiễm tế bào. Theo một số phương án, VLP biểu hiện trên bề mặt của chúng một hoặc nhiều gốc đích của virut (ví dụ, glycoprotein bề mặt của virut) hoặc không phải của virut (ví dụ, kháng thể hoặc protein) mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực đã biết.

Theo phương án cụ thể, polypeptit theo sáng chế được kết hợp vào virosom. Virosom chứa polypeptit theo sáng chế có thể được tạo ra bằng cách sử dụng các kỹ thuật mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực đã biết. Ví dụ, virosom có thể được tạo ra bằng cách phá vỡ virut tinh sạch, tách biết bộ gen, và lắp ghép lại các hạt bằng các protein của virut (ví dụ, polypeptit vùng gốc hemagglutinin của virut cúm) và lipit để tạo ra các hạt lipit chứa các protein của virut.

Sáng chế còn đề cập đến các polypeptit được mô tả trên đây, các axit nucleic và/hoặc các chế phẩm gây miễn dịch để gây đáp ứng miễn dịch ở đối tượng kháng HA của virut cúm, cụ thể là được sử dụng làm vacxin. Các polypeptit vùng gốc hemagglutinin của virut cúm này, các axit nucleic mã hóa các polypeptit này, hoặc các vật truyền chứa các axit nucleic này hoặc các polypeptit được mô tả ở đây do đó có thể được sử dụng để kích hoạt các kháng thể trung hòa kháng virut cúm, ví dụ, kháng vùng gốc của virut hemagglutinin cúm. Cụ thể, sáng chế đề cập đến các polypeptit, các axit nucleic, và/hoặc các chế phẩm gây miễn dịch như được mô tả trên đây được sử dụng làm vacxin trong việc phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý gây ra bởi virut cúm A thuộc nhóm phát sinh loài 1 và/hoặc nhóm phát sinh loài 2 và/hoặc virut cúm B. Theo một phương án, vacxin có thể được sử dụng trong việc phòng ngừa và/hoặc điều trị các bệnh gây ra bởi hai, ba, bốn, năm, sáu hoặc nhiều hơn kiểu phụ khác nhau của nhóm phát sinh loài 1 và/hoặc 2 và/hoặc virut cúm B. Theo

một phương án, vacxin có thể được sử dụng trong ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh nhiễm cúm gây ra bởi virut cúm có chứa HA thuộc kiểu phụ H1.

Polypeptit theo sáng chế có thể được sử dụng sau khi tổng hợp*in vitro* hoặc trong hệ biểu hiện tế bào thích hợp, bao gồm tế bào vi khuẩn và tế bào nhân thật, hoặc theo cách khác, có thể được biểu hiện *in vivo* ở đối tượng cần, bằng cách biểu hiện axit nucleic mã hóa polypeptit gây miễn dịch. Vacxin axit nucleic này có thể ở dạng bất kỳ, bao gồm và trần, plasmit, hoặc các vật truyền virut bao gồm các vật truyền ađenovirut.

Việc sử dụng polypeptit, các phân tử axit nucleic, và/hoặc các chế phẩm gây miễn dịch theo sáng chế có thể được thực hiện bằng các đường dùng tiêu chuẩn. Các ví dụ không giới hạn bao gồm sử dụng ngoài đường tiêu hóa, như trong mạch, trong da, qua da, trong cơ, dưới da, v.v., hoặc sử dụng ở niêm mạc, ví dụ trong mũi, miệng và tương tự. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực có thể xác định các khả năng khác nhau để sử dụng polypeptit, các phân tử axit nucleic, và/hoặc các chế phẩm gây miễn dịch theo sáng chế, để gây đáp ứng miễn dịch. Theo một số phương án, polypeptit, phân tử axit nucleic, và/hoặc chế phẩm gây miễn dịch (hoặc vacxin) được sử dụng nhiều hơn một lần, tức là trong phác đồ được gọi là khơi mào-thúc đẩy cùng loài. Theo một số phương án trong đó polypeptit, phân tử axit nucleic, và/hoặc chế phẩm gây miễn dịch được sử dụng nhiều hơn một lần, việc sử dụng liều thứ hai có thể được thực hiện sau một khoảng thời gian, ví dụ, một tuần hoặc lâu hơn sau khi sử dụng liều thứ nhất, hai tuần hoặc lâu hơn sau khi sử dụng liều thứ nhất, ba tuần hoặc lâu hơn sau khi sử dụng liều thứ nhất, một tháng hoặc lâu hơn sau khi sử dụng liều thứ nhất, sáu tuần hoặc lâu hơn sau khi sử dụng liều thứ nhất, hai tháng hoặc lâu hơn sau khi sử dụng liều thứ nhất, 3 tháng hoặc lâu hơn sau khi sử dụng liều thứ nhất, 4 tháng hoặc lâu hơn sau khi sử dụng liều thứ nhất, v.v., đến vài năm sau khi sử dụng liều thứ nhất của polypeptit, phân tử axit nucleic, và/hoặc chế phẩm gây miễn dịch. Cũng có thể sử dụng vacxin nhiều hơn hai lần, ví dụ ba lần, bốn lần, v.v., do đó việc sử dụng khơi mào đầu tiên được theo sau bởi nhiều hơn một lần sử dụng tăng cường. Theo các phương án khác, polypeptit, phân tử axit nucleic, và/hoặc chế phẩm gây miễn dịch theo sáng chế được sử dụng chỉ một lần.

Polypeptit, các phân tử axit nucleic, và/hoặc các chế phẩm gây miễn dịch cũng có thể được sử dụng, hoặc ở dạng khơi mào, hoặc ở dạng tăng cường, trong phác đồ khơi mào-tăng cường khác loài.

Sáng chế còn đề xuất các phương pháp phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh do virut cúm ở đối tượng sử dụng polypeptit, các axit nucleic và/hoặc các chế phẩm được mô tả ở đây. Theo phương án cụ thể, phương pháp phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh do virut cúm gây ra ở đối tượng bao gồm việc sử dụng cho đối tượng cần điều trị lượng hữu hiệu của polypeptit, axit nucleic và/hoặc chế phẩm gây miễn dịch, như được mô tả trên đây. Lượng hữu hiệu để điều trị dùng để chỉ lượng của polypeptit, axit nucleic, và/hoặc hợp phần như xác định trong bản mô tả này, mà hữu hiệu để ngăn ngừa, làm thuyên giảm và/hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh bắt nguồn từ sự nhiễm virut cúm A, và/hoặc virut cúm B nhóm 1 hoặc 2, tốt hơn là bệnh bắt nguồn từ sự nhiễm virut cúm A có chứa HA thuộc kiểu phụ H1. Phòng ngừa bao gồm việc làm ức chế hoặc làm giảm sự phát tán của virut cúm hoặc ức chế hoặc làm giảm sự khởi phát, phát triển hoặc tiến triển của một hoặc nhiều triệu chứng đi kèm với nhiễm virut cúm. Việc làm thuyên giảm như được sử dụng ở đây có thể chỉ việc làm thuyên giảm các triệu chứng bệnh nhìn thấy được hoặc quan sát được, sự xâm nhiễm và phát triển trong máu của virut (viremia), hoặc sự biểu hiện khác có thể đánh giá được của nhiễm virut cúm.

Những người cần điều trị bao gồm những người đã bị nhiễm có tình trạng bệnh lý do nhiễm virut cúm nhóm 1 hoặc nhóm 2, hoặc virut cúm B, cũng như những người đã được phòng ngừa lây nhiễm virut cúm. Polypeptit, các axit nucleic và/hoặc các chế phẩm theo sáng chế do đó có thể được sử dụng cho đối tượng chưa từng phơi nhiễm, tức là, đối tượng không mắc bệnh gây ra bởi nhiễm virut cúm hoặc chưa từng và hiện không bị nhiễm virut cúm, hoặc cho đối tượng hiện đang nhiễm và/hoặc đã từng nhiễm virut cúm.

Theo một phương án, phòng ngừa và/hoặc điều trị có thể hướng đến nhóm người bệnh dễ bị nhiễm virut cúm. Các nhóm người bệnh này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở ví dụ, người già (ví dụ $\geq$ 50 tuổi, $\geq$ 60 tuổi, và tốt hơn $\geq$ 65 tuổi), người trẻ (ví dụ $\leq$ 5 tuổi, $\leq$ 1 tuổi), người bệnh nằm viện và người bệnh đã từng được điều trị bằng hợp chất kháng virut nhưng có biểu hiện đáp ứng kháng virut không đầy đủ.

Theo phương án khác, polypeptit, các axit nucleic và/hoặc các chế phẩm gây miễn dịch có thể được sử dụng cho đối tượng kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân hoạt tính khác, như vacxin cúm hiện có hoặc trong tương lai, kháng thể đơn dòng và/hoặc tác nhân kháng virut, và/hoặc tác nhân kháng khuẩn, và/hoặc tác nhân điều

biến miễn dịch. Một hoặc nhiều tác nhân hoạt tính khác có thể có lợi trong điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh do virut cúm hoặc có thể làm thuyên giảm triệu chứng hoặc tình trạng bệnh lý đi kèm với bệnh do virut cúm. Theo một số phương án, một hoặc nhiều tác nhân hoạt tính khác là thuốc giảm đau, thuốc chống sốt, hoặc các thuốc điều trị làm giảm hoặc hỗ trợ thở.

Chế độ liều dùng của polypeptit và/hoặc các phân tử axit nucleic theo sáng chế có thể được điều chỉnh để mang lại đáp ứng tối ưu mong muốn (*ví dụ*, đáp ứng điều trị bệnh). Khoảng liều dùng thích hợp có thể chẳng hạn là từ 0,1-100 mg/kg khối lượng cơ thể, tốt hơn là từ 1 đến 50 mg/kg khối lượng cơ thể, tốt hơn là từ 0,5-15 mg/kg khối lượng cơ thể. Liều dùng chính xác của polypeptit và/hoặc các phân tử axit nucleic để được sử dụng sẽ ví dụ phụ thuộc vào đường sử dụng, và mức độ trầm trọng của tình trạng nhiễm hoặc bệnh gây ra bởi nhiễm virut, và phải được quyết định theo hướng dẫn của bác sỹ và tình trạng của đối tượng. Ví dụ, liều có hiệu quả phụ thuộc nhiều vào vị trí đích, trạng thái sinh lý của người bệnh (bao gồm độ tuổi, khối lượng cơ thể, sức khỏe), và việc điều trị là dự phòng hoặc chữa bệnh. Thông thường, người bệnh là người nhưng cũng có thể là động vật có vú không phải người bao gồm động vật có vú chuyển gen cũng có thể được sử dụng. Liều điều trị được chuẩn độ tối ưu để tối ưu hiệu lực và độ an toàn.

Polypeptit theo sáng chế cũng có thể được sử dụng để xác nhận liên kết của kháng thể đơn dòng được xác định là ứng viên có tiềm năng chữa bệnh. Ngoài ra, polypeptit theo sáng chế có thể được sử dụng làm công cụ chẩn đoan, ví dụ để kiểm tra tình trạng miễn dịch của cá thể bằng cách chứng minh liệu có kháng thể trong huyết thanh của các thể này có khả năng liên kết với polypeptit theo sáng chế. Do đó, sáng chế còn đề xuất phương pháp chẩn đoán in vitro để phát hiện sự có mặt của nhiễm virut cúm ở người bệnh, phương pháp này bao gồm các bước sau a) cho mẫu sinh học thu được từ người bệnh này tiếp xúc với polypeptit theo sáng chế; và b) phát hiện sự có mặt của phức hợp kháng thể-kháng nguyên.

Polypeptit theo sáng chế cũng có thể được sử dụng để nhận diện các phân tử liên kết mới hoặc cải thiện các phân tử liên kết hiện có, như kháng thể đơn dòng và tác nhân kháng virut.

Sáng chế được minh họa cụ thể hơn bằng các ví dụ và hình vẽ sau đây. Các ví dụ không nhằm làm giới hạn phạm vi bảo hộ của sáng chế theo cách bất kỳ.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: *Các polypeptit dựa trên gốc như được mô tả trong PCT/EP2014/060997*

PCT/EP2012/073706 bộc lộ các polypeptit vùng gốc hemagglutinin của virut cúm, chế phẩm và vacxin và phương pháp sử dụng chúng trong lĩnh vực phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh cúm. PCT/EP2014/060997 bộc lộ các trình tự khác nữa của các polypeptit miền gốc có nguồn gốc từ HA nguyên chiều dài của H1N1 A/Brisbane/59/2007 (SEQ ID NO: 1), mà thu được bằng cách gây đột biến định hướng vị trí của H1-mini2-cụm1+5+6-GCN4 (SEQ ID NO: 2) và mà cũng trình diện một cách ổn định epitop trung hòa rộng của CR6261 (Throsby et al, 2009; Ekiert et al 2010) và/hoặc CR9114.

H1-mini2-cụm1+5+6-GCN4 (SEQ ID NO: 2) có nguồn gốc từ HA nguyên chiều dài của chủng A/Brisbane/59/2007 H1N1 (SEQ ID NO: 1) bằng cách thực hiện các bước sau:

1. Loại bỏ vị trí phân cắt trong HA0. Sự phân cắt HA kiểu dại ở vị trí này tạo ra HA1 và HA2. Có thể đạt được sự loại bỏ này bằng cách gây đột biến R đến Q ở vị trí P1 (xem ví dụ Sun et al, 2010 về việc giải thích danh pháp của vị trí phân cắt (vị trí 343 trong SEQ ID NO: 1).

2. Việc loại bỏ vùng đầu hình cầu bằng cách loại bỏ các axit amin từ 53 đến 320 từ SEQ ID NO; 1. Các phần còn lại đầu tận cùng N và đầu tận cùng C của trình tự này được nối bằng cầu nối linh hoạt gồm 4 gốc, GGGG.

3. Làm tăng độ hòa tan của vòng (giữa chuỗi cuộn xoắn A và chuỗi cuộn xoắn CD) được tạo thành bởi (tương đương của) các gốc 402 đến 418 trong chủng H1 A/Brisbane/59/2007 (SEQ ID NO: 1) Để vừa làm tăng độ ổn định của cấu hình trước dung hợp và vừa khử ổn định cấu hình sau dung hợp của HA được cải biến. Trong H1-mini2-cụm1+5+6-GCN4 (SEQ ID NO: 2) các đột biến F406S, V409T, F413G và L416S (đánh số đề cập đến SEQ ID NO: 1) được đưa vào

4. Đưa vào cầu đisulfit giữa axit amin ở vị trí 324 và 436 trong chủng A/Brisbane/59/2007 H1; điều này đạt được bằng cách đưa vào các đột biến R324C và Y436C. (đánh số đề cập đến SEQ ID NO: 1)

5. Đưa trình tự MKQIEDKIEEIESKQ (SEQ ID NO: 5) có nguồn gốc từ GCN4, được biết là để trime hóa, ở vị trí 419-433 (đánh số đề cập đến SEQ ID NO: 1).

Theo các phương án nhất định, trình tự của miền xuyên màng và nội bào được loại bỏ khỏi vị trí (hoặc vị trí tương đương của chúng, như được xác định từ sự sắp xếp thẳng hàng trình tự) 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 526, 527, 528, 529, hoặc 530 của HA2 đến đầu tận cùng C của HA2 (đánh số theo SEQ ID NO: 1) sao cho polypeptit tiết (hòa tan) được sản xuất ra sau khi biểu hiện ở tế bào. Polypeptit hòa tan được làm ổn định thêm bằng cách đưa vào trình tự đã biết để tạo thành cấu trúc trime, tức là trình tự foldon GYIPEAPRDGQAYVRKDGEWVLLSTFL (SEQ ID NO: 3), tùy ý được nối thông qua cầu nối ngắn, như được mô tả trên đây. Cầu nối này có thể tùy ý chứa vị trí phân cắt để xử lý sau đó theo quy trình mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực đã biết. Để làm thuận lợi cho quá trình tinh chế và dò dạng hòa tan được, trình tự đuôi tùy ý có thể được thêm vào, ví dụ đuôi histidin (HHHHHH (SEQ ID NO: 15) hoặc HHHHHHH (SEQ ID NO: 16) hoặc đuôi FLAG (DYKDDDDK; SEQ ID NO: 22) hoặc kết hợp các đuôi này, tùy ý được nối thông qua các cầu nối ngắn. Cầu nối này có thể tùy ý chứa (một phần của) vị trí phân cắt phân giải protein, ví dụ LVPRGS (SEQ ID NO: 23) (thrombin) hoặc IEGR (SEQ ID NO: 24) (Yếu tố X) để xử lý sau đó theo quy trình chuẩn mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực đã biết. Các protein đã được xử lý cũng được bao hàm trong sáng chế.

Ví dụ về trình tự đầu tận cùng C kết hợp đuôi FLAG, vị trí cắt của thrombin, vùng cuộn gập, và trình tự His là SEQ ID NO: 4 FLAG- thrombin-vùng cuộn gập-His. Trình tự này được kết hợp với dạng hòa tan được của trình tự H1-mini2-cụm1+5+6-GCN4 (SEQ ID NO: 2) tạo ra trình tự gốc (SEQ ID NO: 6) được sử dụng để tạo ra các polypeptit mới theo sáng chế bằng phương pháp gây đột biến. Trình tự này không chứa trình tự dẫn đầu tương ứng với các axit amin từ 1 đến 17 của trình tự: 1 và 2.

Các polypeptit miền gốc do đó được tạo ra bằng cách loại bỏ một phần trình tự hemagglutinin mà mã hóa cho miền đầu của phân tử và nối lại các phần đầu tận cùng

N và đầu tận cùng C của trình tự trên một phía của chỗ loại bỏ thông qua cầu nối như mô tả trong PCT/2012/073706 và ở trên. Việc loại bỏ vùng đầu hình cầu để lại phần phân tử mà trước đó được che chắn từ dung môi chứa nước được để lộ, có khả năng khử ổn định cấu trúc polypeptit theo sáng chế. Vì lý do này, các gốc trong vòng B (cụ thể là gốc axit amin 406 (F và S trong SEQ ID NO: 1 và 2, tương ứng), 409 (V và T) 413 (F và G) và 416 (L và S) được gây đột biến trong nhiều dạng kết hợp khác nhau nhờ sử dụng trình tự gốc SEQ ID NO: 6 là điểm bắt đầu. SEQ ID NO: 6 được tạo ra từ H1-mini2-cụm1+5+6-GCN4 (SEQ ID NO: 2) bằng cách loại bỏ trình tự dẫn đầu, và thay thế các gốc 520-565 bằng trình tự Flag-thrombin-vùng cuộn gập--his (SEQ ID NO: 4).

Tương tự, trong khu vực xung quanh peptit dung hợp một số lượng các gốc kỵ nước được bộc lộ với dung môi, gây ra bởi thực tế rằng, không giống như HA nguyên chiều dài tự nhiên, các polypeptit không thể bị phân cắt và trải qua sự thay đổi hình dạng kết hợp mà che giấu peptit dung hợp kỵ nước ở bên trong của protein. Để giải quyết vấn đề này, một số hoặc tất cả các gốc I337, I340, F352 và I353 trong SEQ ID NO: 2 đều được gây đột biến.

Bằng cách này, dạng hòa tan của các polypeptit gốc HA 74H9 (SEQ ID NO: 57), 127H1(SEQ ID NO: 55), 71H2 (SEQ ID NO: 61), 86B4 (SEQ ID NO: 56), 115A1 (SEQ ID NO: 60), 2201C9 (SEQ ID NO: 63), 55G7 (SEQ ID NO: 59), 113E7 (SEQ ID NO: 64), 6E12 (SEQ ID NO: 58), 181H9 (SEQ ID NO: 62) được tạo ra.

Các trình tự ADN mã hóa cho các polypeptit đã mô tả ở trên được biến nạp vào Pichia pastoris hoặc được chuyển nạp vào tế bào HEK293F bằng cách sử dụng quy trình đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Các cấu trúc được sử dụng để biểu hiện trong tế bào động vật có vú chứa trình tự dẫn đầu HA (gốc 1-17 trong SEQ ID NO: 1 và 2), trong khi trong các cấu trúc được sử dụng để biểu hiện trong P. Pastoris, trình tự dẫn đầu HA được thay thế bằng trình tự dẫn đầu yếu tố alpha của nấm men (SEQ ID NO: 7). Theo cách này, protein được biểu hiện hướng tới môi trường nuôi cấy tế bào do đó cho phép liên kết và biểu hiện được xác định mà không cần tinh chế polypeptit theo sáng chế thêm. Tất cả các trình tự chứa FLAG-vùng cuộn gập-trình tự HIS đầu tận cùng C (SEQ ID NO: 4).

Kháng thể đơn dòng liên kết (CR6261, CR9114, CR8020) với polypeptit được xác định bằng ELISA. Vì vậy đĩa ELISA được xử lý qua đêm bằng dung dịch kháng thể đơn dòng 2 µg/ml (20 µl/giếng) ở nhiệt độ 4 °C. Sau khi loại bỏ dung dịch kháng thể, bề mặt còn lại được phong bế bằng dung dịch bột sữa khô tách béo 4% trong PBS trong ít nhất 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi rửa đĩa, 20 µl môi trường nuôi cấy tế bào (nguyên chất hoặc đã pha loãng) được bổ sung vào mỗi giếng và ủ trong thời gian ít nhất là 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó rửa đĩa ELISA và bổ sung 20 µl dung dịch kháng thể kháng FLAG-HRP (Sigma A8952, đã pha loãng 2000 lần trong sữa khô không béo 4% trong PBS-Tween). Sau khi ủ (1 giờ ở nhiệt độ trong phòng) rửa đĩa một lần nữa, và bổ sung 20 µl chất nền phát quang (Thermoscientific C#34078) để phát triển tín hiệu. Theo cách khác, phương pháp thăm dò so màu có thể được sử dụng để phát tín hiệu.

Sự biểu hiện của các polypeptit theo sáng chế được xác định từ thử nghiệm huỳnh quang phân giải theo thời gian đồng nhất (để biết mô tả tổng quan, xem ví dụ Degorce et al., Curr. Chem. Genomics 2009 3: 22-32). Vì vậy hỗn hợp của kháng thể đơn dòng kháng FLAG đã gắn nhãn Tecbi (Tb) (thể cho) và kháng thể đơn dòng kháng His đã gắn nhãn Alexa488 (thể nhận) (dung dịch HTRF) được điều chế bằng cách bổ sung 210,5 µl kháng FLAG-TB (dung dịch dự trữ 26 µg/ml) và 1,68 ml kháng HIS-488 (dung dịch dự trữ 50 µg/ml) vào 80 ml hỗn hợp 1:1 của môi trường nuôi cấy và HEPES 50 mM + BSA 0,1%. Bổ sung 19 µl dung dịch HTRF vào mỗi giếng của đĩa ELISA và bổ sung 1 µl môi trường nuôi cấy. Khi kích thích và sau khi làm chậm để cho phép gây nhiễu tín hiệu nền sống ngắn phát ra từ các hợp chất khác (protein, các thành phần môi trường, v.v.) để phân rã, tỷ số phát huỳnh quanh ở bước sóng 520 và 665nm được xác định. Đây là phép đo hàm lượng protein tổng số trong mẫu và được sử dụng để chuẩn hóa các tín hiệu liên kết với mAb giữa các thử nghiệm khác nhau.

Các polypeptit được liệt kê trong bảng 3 và 4 được biểu hiện ở P.Pastoris theo quy trình đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Môi trường nuôi cấy được thu gom và liên kết với CR6261 và sự biểu hiện của các polypeptit vùng gốc được xác định như được mô tả trên đây. Bởi vì đáp ứng trong quy mô thử nghiệm liên kết với nồng độ của protein được biểu hiện, tín hiệu liên kết ELISA được chuẩn hóa đối với sự biểu hiện của protein bằng cách so sánh tỷ lệ tín hiệu liên kết so với tín hiệu trong thử nghiệm HTRF đối với mỗi trình tự được biểu hiện. Tất cả các polypeptit

được biểu hiện thể hiện tỷ lệ cao hơn của CR6261 liên kết với tín hiệu HTRF so với trình tự bố mẹ nêu trong SEQ ID NO: 6.

Ngoài ra, tỷ lệ của CR6261 liên kết với tín hiệu HTRF được tính và so với tỷ lệ tính được đối với trình tự bố mẹ SEQ ID NO: 6. Kết quả được liệt kê ở cột 5 của bảng 3 và bảng 4; tất cả các protein được biểu hiện thể hiện tỷ lệ cao hơn, chỉ ra rằng các polypeptit gốc đã mô tả ở trên thể hiện sự liên kết CR6261 tăng lên.

Ví dụ 2: *Thiết kế và xác định đặc điểm của các polypeptit theo sáng chế*

Polypeptit theo sáng chế chứa trình tự RMKQIEDKIEEIESK (SEQ ID NO: 20) hoặc RMKQIEDKIEEIESKQK (SEQ ID NO: 21) có nguồn gốc từ protein hoạt hóa phiên mã ở nấm men GCN4, trong xoắn CD. Trình tự này có xu hướng cao để tạo thành cấu trúc xoắn bậc hai và có thể tăng cường theo cách này độ ổn định chung của polypeptit theo sáng chế. Theo sáng chế, đã bất ngờ phát hiện ra rằng độ ổn định và trạng thái kết tụ của polypeptit theo sáng chế phụ thuộc vào vị trí chính xác và trình tự của trình tự có nguồn gốc từ GCN4 trong trình tự sơ cấp của các polypeptit theo sáng chế.

Do đó, ở đây chúng tôi mô tả bộ polypeptit mới theo sáng chế trong đó trình tự RMKQIEDKIEEIESK (SEQ ID NO: 20) được đưa vào ở vị trí 419-433 (đánh số theo SEQ ID NO: 1; ví dụ SEQ ID NO. từ 81 đến 110) hoặc trình tự RMKQIEDKIEEIESKQK (SEQ ID NO: 21) được đưa vào tại vị trí 417-433 (ví dụ SEQ ID NO từ 111 đến 140).

Vì vậy, các polypeptit đã mô tả trong ví dụ 1, tức là 74H9 (SEQ ID NO: 57), 127H1(SEQ ID NO: 55), 71H2 (SEQ ID NO: 61), 86B4 (SEQ ID NO: 56), 115A1 (SEQ ID NO: 60), 2201C9 (SEQ ID NO: 63), 55G7 (SEQ ID NO: 59), 113E7 (SEQ ID NO: 64), 6E12 (SEQ ID NO: 58), 181H9 (SEQ ID NO: 62) được cải biến, bằng cách sử dụng các kỹ thuật sinh học phân tử đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, để tạo ra các trình tự 74H9-t2 (SEQ ID NO: 83), 127H1-t2 (SEQ ID NO: 81), 71H2-t2 (SEQ ID NO: 87), 86B4-t2 (SEQ ID NO: 82), 115A1-t2 (SEQ ID NO: 86), 220C9-t2 (SEQ ID NO: 89), 55G7-t2 (SEQ ID NO: 85), 113E7-t2 (SEQ ID NO: 90), 6E12-t2 (SEQ ID NO: 84), 181H9-t2 (SEQ ID NO: 88) có chứa trình tự RMKQIEDKIEEIESK (SEQ ID NO: 20) ở các vị trí 419-433.

Theo cách tương tự các trình tự 74H9-t3 (SEQ ID NO: 113), 127H1-t3 (SEQ ID NO: 111), 71H2-t3 (SEQ ID NO: 117), 86B4-t3 (SEQ ID NO: 112), 115A1-t3 (SEQ ID NO: 116), 2201C9-t3 (SEQ ID NO: 119), 55G7-t3 (SEQ ID NO: 115), 113E7-t3 (SEQ ID NO: 120), 6E12-t3 (SEQ ID NO: 114), 181H9-t3 (SEQ ID NO: 118) có chứa trình tự RMKQIEDKIEEIESKQK (SEQ ID NO: 21) ở các vị trí 417-433 được tạo ra.

Các polypeptit theo sáng chế có thể được tạo ra trên cơ sở trình tự của phân tử HA từ các chủng virut khác nhau. SEQ ID NO: 149-155 ví dụ mô tả polypeptit theo sáng chế dựa trên trình tự HA của chủng H1N1 A/California/07/09.

Như đã mô tả ở trên, các polypeptit hòa tan có thể được tạo ra bằng cách loại bỏ phần đầu tận cùng C của các trình tự gốc HA ví dụ từ gốc 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 526, 528, 529, hoặc 530 của miền HA2 đến đầu tận cùng C của miền HA2 (đánh số theo SEQ ID NO: 1).

Các polypeptit có thể còn được làm ổn định bằng cách đưa vào trình tự đã biết để tạo thành cấu trúc trime, tức là GYIPEAPRDGQAYVRKDGEWVLLSTFL (SEQ ID NO: 3), tùy ý được nối thông qua cầu nối. Cầu nối này có thể tùy ý chứa vị trí phân cắt để xử lý sau đó theo quy trình mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực đã biết. Để tạo thuận lợi cho quá trình tinh chế dạng hòa tan, có thể thêm vào trình tự đuôi, ví dụ đuôi his (HHHHHHH (SEQ ID NO: 16) hoặc HHHHHH (SEQ ID NO: 15)) hoặc đuôi FLAG (DYKDDDDK) (SEQ ID NO: 22) hoặc kết hợp các trình tự này, tùy ý được nối thông qua cầu nối ngắn. Cầu nối có thể tùy ý có chứa (một phần của) vị trí cắt phân giải protein, ví dụ IEGR (SEQ ID NO: 24) (Yếu tố X) hoặc LVPRGS (SEQ ID NO: 23) (thrombin) để xử lý về sau theo quy trình đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Các protein đã được xử lý cũng được bao hàm trong sáng chế.

Dạng hòa tan của các polypeptit của SEQ ID NO 55-64 và 81-90 được tạo ra bằng cách thay thế dạng tương đương của gốc 519-565 (đánh số dùng để chỉ SEQ ID NO: 1) bằng trình tự RSLVPRGSPGHHHHHH, có chứa cả vị trí phân cắt thrombin cải biến và đuôi 6 histiđin (SEQ ID NO: 15) và được biểu hiện ở tế bào HEK293F theo quy trình đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Để so sánh, dạng hòa tan của H1-mini2-cụm1+5+6-GCN4t2 (SEQ ID NO:52) và H1-mini2-cụm1+5+6-GCN4t3 (SEQ ID NO: 53). Môi trường nuôi cấy được thu lấy

và sự liên kết với CR6261, CR9114 được phát hiện bằng ELISA kẹp, bằng cách sử dụng mAb CR6261 hoặc CR9114 đã được phủ để bắt giữ polypeptit theo sáng chế trực tiếp từ môi trường nuôi cấy và kháng thể liên hợp Peroxiđaza Cây Cải Ngựa (HRP) định hướng chống lại đuôi his đầu tận cùng C nhằm mục đích phát hiện. Theo cách khác, CR9114 đã được biotinyl hóa kết hợp với streptaviđin liên hợp HRP được dùng để phát hiện các polypeptit được bắt giữ CR9114 theo sáng chế trong ELISA kẹp. Định dạng này cho phép phát hiện sự có mặt của các dạng multime của các polypeptit theo sáng chế. Tất cả các polypeptit theo sáng chế đã được thử nghiệm có khả năng liên kết với CR9114 (Hình 2 A và B, Hình 3 A và B và Hình 4A và B) và CR6261 (Hình 2 C và D, Hình 3 C và D, Hình 4 C và D) như xác định được bằng ELISA. Quan sát thấy mức độ multime hóa tăng lên như phát hiện được bằng ELISA kẹp phát hiện bắt giữ CR9114 – CR9114 đã được biotinyl hóa đối với s55G7-t2 (SEQ ID NO: 95), s86B4-t2 (SEQ ID NO: 92), s115A1-t2 (SEQ ID NO: 96), s127H1-t2 (SEQ ID NO: 91), s113E7-t2 (SEQ ID NO: 100), s220C9-t2 (SEQ ID NO: 99), s71H2-t3 (SEQ ID NO: 127), s127H1-t3 (SEQ ID NO: 121), s74H9-t3 (SEQ ID NO: 123) như được thể hiện trên Hình 2 E và F, Hình 3 E và F và Hình 4 E và F.

Để thu được chế phẩm có độ tinh khiết cao của các polypeptit theo sáng chế để xác định đặc điểm tiếp, tế bào HEK293F được chuyển nạp bằng vật truyền biểu hiện pcDNA2004 có chứa gen mã hóa cho dạng hòa tan của 127H1-t2 (SEQ ID NO: 81), 86B4-t2 (SEQ ID NO: 82) và 55G7-t2 (SEQ ID NO: 85). Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực cần phải hiểu rằng trình tự dẫn đầu (hoặc trình tự tín hiệu) mà điều khiển sự vận chuyển protein trong quá trình sản sinh (tương ứng với axit amin 1-17 của trình tự SEQ ID NO: 1) sẽ không có mặt trong polypeptit cuối cùng được tiết ra.

Để tạo ra polypeptit theo sáng chế 1,0* 10^6 vc/ml được tạo hạt bằng cách quay xoáy xuống tế bào HEK293F (Invitrogen) ở tốc độ 300 g trong 5 phút và tạo huyền phù lại trong 300 ml môi trường Freestyle™ đã được làm ấm trước mỗi bình SF1000. Dịch nuôi cấy này được ủ trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 37 °C, CO2 10% ở tốc độ 110 vòng/phút trong thiết bị ủ multitron. Sau 1 giờ, và plasmit được hút nhỏ giọt bằng pipet vào 9,9 ml môi trường Optimem để nồng nộ đạt 1,0 µg/ml trong 300 ml thể tích dịch nuôi cấy. Song song, 440 µl 293fectin® được hút bằng pipet trong 9,9 ml môi trường Optimem và ủ trong 5 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau 5 phút, hỗn hợp plasmit ADN/Optimem được bổ sung vào hỗn hợp 293fectin®/Optimem và ủ ở nhiệt

độ trong phòng trong 20 phút. Sau khi ủ, hỗn hợp plasmit ADN/293fectin® được bổ sung nhỏ giọt vào huyền phù tế bào. Dịch nuôi cấy được chuyển nhiễm được ủ ở nhiệt độ 37 °C, CO2 10% và 110 vòng/phút trong thiết bị ủ multitron. Vào ngày 7 tế bào được tách ra từ môi trường nuôi cấy bằng cách ly tâm (30 phút ở tốc độ 3000 g), trong khi đó dịch nổi chứa polypeptit hòa tan được theo sáng chế được lọc trên màng lọc kích thước 0,2 µm miệng chai để xử lý tiếp theo.

Nhằm mục đích tinh chế 1500 ml (s127H1_t2), 1800 ml (s86B4_t2), và 2400 ml (s55G7_t2) của dịch nổi bề mặt môi trường nuôi cấy được cho vào cột Ni Sepharoza HP loại 24 ml, được làm cân bằng trước trong chất đệm rửa (TRIS 20 mM, NaCl 500 mM, độ pH 7,8). Sau bước rửa bằng Imiđazol 10 mM trong chất đệm rửa polypeptit đã liên kết theo sáng chế được rửa giải bằng građien từng bước của Imiđazol 300 mM trong chất đệm rửa. Các đỉnh rửa giải được thu thập, được cô, và được cho vào cột loại trừ kích thước để tinh chế thêm (Superdex 200). Biên dạng rửa giải được thể hiện trên Hình 5. Đối với 55G7-t2 và 127H1-t2 các phân đoạn được thu thập, được gom lại như được chỉ ra trên hình vẽ và được phân tích bằng SDS-PAGE (Hình 6), ELISA và sắc ký loại trừ kích thước phân tích kết hợp với tán sắc ánh sáng đa góc để ước tính phân tử khối (SEC-MALS). Kết quả Elisa xác nhận liên kết của các polypeptit theo sáng chế với CR6261 và CR9114, chứ không phải là với CR8020. Kết quả SEC-MALS được tổng hợp trong bảng 8.

Hình 5 và Bảng 8 chỉ ra rằng polypeptit theo sáng chế s127H1-t2 có hiệu suất cao hơn (~30 mg protein/l dịch nổi bề mặt môi trường nuôi cấy) so với s55G7-t2 và s86B4-t2. Phần lớn protein thể hiện khối lượng phân tử bằng 62 kDa, nằm giữa giá trị được mong đợi đối với monome hoặc đime. Để xác nhận trạng thái kết tụ của protein thí nghiệm SEC-MALS được lặp lại trong sự có mặt của các mảnh Fab có nguồn gốc từ CR6261, CR9114 và CR8020. Kết quả được thể hiện trên hình 7 và được tổng kết trong Bảng 8.

Kết quả thể hiện rằng dạng hòa tan của polypeptit theo sáng chế s127H1-t2 tạo thành phức hợp (bằng chứng là sự dịch chuyển của đỉnh trong biểu đồ sắc ký SEC) trong sự có mặt của mảnh Fab từ CR6261 và CR9114, chứ không phải là với CR8020. Điều này thống nhất với tính đặc hiệu của phản ứng liên kết của mảnh Fab, vì CR6261 và CR9114 liên kết với HA có nguồn gốc từ nhóm 1, trong khi đó CR8020 thì không. Kích thước của phức hợp được liệt kê trong Bảng 8, và điều này chỉ ra rằng polypeptit

s127H1-t2 liên kết từ một đến hai mảnh Fab, chỉ ra rằng ít nhất là một phần của quần thể polypeptit đã tinh chế theo sáng chế s127H1-t2 ở dạng đime.

Để phân tích thêm phản ứng liên kết giữa polypeptit theo sáng chế 127H1-t2 và CR6261 và CR9114 của mAb, cũng như là để xác nhận sự có mặt của epitop cấu hình của CR6261 và CR9114 sự tạo thành phức hợp của các kháng thể này với protein đã tinh chế được nghiên cứu bằng phương pháp giao thoa lớp sinh học (Octet Red^{384}, Forte Bio). Vì vậy, CR6261, CR9114 và CR8020 đã được biotinyl hóa được giữ cố định trên cảm biến đã được phủ streptaviđin, mà tiếp đó được bộc lộ trước hết là với dung dịch của polypeptit đã tinh chế theo sáng chế để đo tốc độ kết hợp và sau đó với dung dịch rửa để đo tốc độ phân ly. Kết quả được thể hiện trên hình 8.

CR6261 và CR9114 đã được cố định đều nhận diện polypeptit theo sáng chế như được chứng minh bởi đáp ứng rõ ràng sau khi bộc lộ với dạng hòa tan của 127H1-t2 (Hình 8). Để đánh giá hệ số phân ly đối với tương tác liên kết, tiến hành chuẩn độ nhờ sử dụng dãy pha loãng 2 lần. Cảm biến có chứa CR6261 hoặc CR9114 đã được cố định được bộc lộ với dung dịch s127H1-t2 hòa tan lần lượt ở các nồng độ 40, 20, 10, 5, 2,5, 1,3 và 0,63 nM, và đáp ứng cuối cùng sau 6600 giây được ghi nhận. Đáp ứng được dựng đồ thị dưới dạng hàm của nồng độ polypeptit miền gốc, và sự điều chỉnh cho phù hợp với mẫu liên kết 1:1 trạng thái đứng yên được thực hiện, tạo ra hằng số phân ly K_d bằng 3,5 nM đối với phức hợp polypeptit miền gốc/CR6261 và 2,3 nM đối với phức hợp CR9114 (Hình 8).

Tóm lại polypeptit theo sáng chế s127H1-t2 (SEQ ID NO: 91 được tạo ra với lượng lớn và có khả năng liên kết rộng làm trung hòa kháng thể đơn dòng CR6261 và CR9114 với ái lực cao, xác nhận sự có mặt của epitop trung hòa tương ứng trong polypeptit miền gốc này. Polypeptit có xu hướng tạo thành cấu trúc đime.

Ví dụ 3: *Đánh giá hiệu quả bảo vệ của polypeptit theo sáng chế ở mẫu thử thách cúm gây chết*

Để đánh giá hiệu quả bảo vệ của các polypeptit theo sáng chế s127H1-t2 (SEQ ID NO: 91) ở mẫu thử thách cúm gây chết, các nhóm gồm 10 con chuột cái BALB/c (6-8 tuần tuổi) được gây miễn dịch 3 lần ở các khoảng cách 3 tuần bằng 10 µg s127H1-t2 đã tinh chế không được bổ trợ hoặc được bổ trợ bằng 10 µg Chất nền-M. Để làm đối chứng dương đối với mẫu thử thách, kháng thể trung hòa rộng kháng thể

đơn dòng CR6261 (15 mg/kg) được dùng trong cơ. Một ngày trước khi thử thách, gây miễn dịch trắng bằng PBS để làm đối chứng âm. Bốn tuần sau lần gây miễn dịch sau cùng, các con chuột được thử thách bằng 25xLD50 virut thử thách khác loài (H1N1 A/Puerto Rico/8/34) và theo dõi hàng ngày (sống sót, cân nặng, điểm lâm sàng) trong 3 tuần. Huyết thanh trước thử thách được thử nghiệm trong thử nghiệm ELISA về việc liên kết với polypeptit theo sáng chế s127H1-t2 mà được dùng để gây miễn dịch (để kiểm chứng sự gây miễn dịch đúng), liên kết với HA nguyên chiều dài H1N1 A/Brisbane/59/07 hòa tan (để kiểm chứng sự nhận diện của HA nguyên chiều dài) và sự cạnh tranh với kháng thể trung hòa rộng kháng thể đơn dòng CR9114 để liên kết với HA nguyên chiều dài (để xác định xem kháng thể được cảm ứng có liên kết ở khoảng cách gần với epitop CR9114 trung hòa rộng hay không). Kết quả được thể hiện trên các hình 9-12.

Kết quả thể hiện rằng thí nghiệm này có giá trị vì tất cả các con chuột trong nhóm đối chứng PBS không chịu được sự gây nhiễm vào ngày 7 sau thử thách, trong khi đó nhóm đối chứng dương (15 mg/kg CR6261, 1 ngày trước khi thử thách) được bảo vệ đầy đủ (hình 9). Ngược lại với chuột được điều trị bằng PBS, 3 trong số 10 con chuột được gây miễn dịch bằng polypeptit không được bổ trợ theo sáng chế s127H1-t2 (SEQ ID NO: 91) và 10 trong số 10 con chuột được gây miễn dịch bằng polypeptit được bổ trợ theo sáng chế sống sót sau thử thách gây chết (Xem Hình 10). So với nhóm đối chứng PBS, quan sát thấy tỷ lệ sống sót tăng lên, thời gian sống tăng lên và điểm lâm sàng giảm đi đối với các nhóm được gây miễn dịch bằng polypeptit theo sáng chế s127H1-t2. Sự khác nhau rõ ràng nhất đối với nhóm tiếp nhận polypeptit được bổ trợ theo sáng chế, nhưng cũng quan sát thấy đối với nhóm tiếp nhận polypeptit không được bổ trợ.

Dữ liệu ELISA sử dụng s127H1-t2 hoặc HA nguyên chiều dài hòa tan làm kháng nguyên chỉ ra rằng polypeptit theo sáng chế s127H1 gây miễn dịch và kích thích tạo ra các kháng thể mà có khả năng nhận diện HA nguyên chiều dài bất kể có sử dụng chất bổ trợ hay không (Hình 11 A và B).

Để tìm hiểu thêm về đáp ứng miễn dịch đối với việc gây miễn dịch, tiến hành thử nghiệm ELISA liên kết cạnh tranh. Vì vậy HA nguyên chiều dài liên kết với đĩa được ủ với các mẫu huyết thanh pha loãng theo dãy, sau đó CR9114-biotin ở nồng độ chuẩn độ định trước được bổ sung. Sau khi ủ thêm, đo lượng CR9114-biotin liên kết

bằng cách sử dụng peroxiđaza củ cải ngựa liên hợp với streptavin theo quy trình đã biết trong lĩnh vực này. Phân tích dữ liệu bằng cách sử dụng phương pháp hồi quy tuyến tính OD với loga độ pha loãng, được biểu thị dưới dạng 'đường dốc OD' (ΔOD/độ pha loãng 10 lần). Dữ liệu thể hiện rằng hàm lượng có thể phát hiện được của kháng thể mà có khả năng cạnh tranh để liên kết với kháng thể trung hòa rộng CR9114 được gây ra bởi sự gây miễn dịch bằng các polypeptit được bổ trợ theo sáng chế, như được chỉ ra bởi mức độ cạnh tranh tăng quan sát được trên Hình 12A. Để so sánh, các hàm lượng được cảm ứng bởi CR9114 không được gắn nhãn (tức là tự cạnh tranh) và kháng thể đơn dòng không liên kết CR8020 và CR-JB, cả hai được pha loãng theo dãy từ nồng độ bắt đầu 5 µg/ml, được chỉ ra ở đồ thị riêng rẽ.

Tóm lại chúng tôi đã chứng minh rằng sự gây miễn dịch bằng polypeptit theo sáng chế s127H1-t2 (SEQ ID NO: 91) có thể bảo vệ các con chuột chống lại sự nhiễm virut cúm gây chết. Polypeptit này gây miễn dịch và kích thích tạo ra kháng thể mà có thể liên kết với HA nguyên chiều dài. Khi polypeptit theo sáng chế được dùng kết hợp với chất bổ trợ, ít nhất là một phần của các kháng thể có thể phát hiện được được cảm ứng liên kết ở, hoặc ở gần, epitop của epitop trung hòa rộng của kháng thể đơn dòng CR9114.

Ví dụ 4: *Đánh giá hiệu quả bảo vệ của polypeptit theo sáng chế ở mẫu thử thách cúm gây chết*

Để đánh giá thêm nữa hiệu quả bảo vệ của các polypeptit theo sáng chế s127H1-t2 (SEQ ID NO: 91) ở mẫu thử thách cúm gây chết, các nhóm gồm 10 con chuột cái BALB/c (6-8 tuần tuổi) được gây miễn dịch 1, 2 và 3 lần ở các khoảng cách 3 tuần bằng 30 µg s127H1-t2 đã tinh chế được bổ trợ bằng 10 µg Chất nền-M. Để làm đối chứng dương cho mẫu thử thách, kháng thể trung hòa rộng kháng thể đơn dòng CR6261 (15 mg/kg) được dùng trong tĩnh mạch. Một ngày trước khi thử thách, gây miễn dịch trắng bằng PBS để làm đối chứng âm. Bốn tuần sau lần gây miễn dịch sau cùng, các con chuột được thử thách bằng 25xLD50 virut thử thách khác loài (H1N1 A/Puerto Rico/8/34) và theo dõi hàng ngày (sống sót, cân nặng, điểm lâm sàng) trong 3 tuần. Huyết thanh trước thử thách thu được 4 tuần sau lần gây miễn dịch cuối cùng được thử nghiệm trong thử nghiệm ELISA về việc liên kết với polypeptit theo sáng

chế s127H1-t2 mà được dùng để gây miễn dịch (để kiểm chứng sự gây miễn dịch đúng), liên kết với HA nguyên chiều dài H1N1 A/Brisbane/59/07 hòa tan (để kiểm chứng sự nhận diện của HA nguyên chiều dài) và sự cạnh tranh với kháng thể trung hòa rộng kháng thể đơn dòng CR9114 để liên kết với HA nguyên chiều dài (để xác định xem kháng thể được cảm ứng có liên kết ở khoảng cách gần với epitop CR9114 trung hòa rộng hay không). Kết quả được thể hiện trên các hình 13-18.

Kết quả thể hiện rằng thí nghiệm này có giá trị vì tất cả các con chuột trong nhóm đối chứng PBS không chịu được sự gây nhiễm vào ngày 7 sau thử thách, trong khi đó nhóm đối chứng dương (CR6261 15 mg/kg, 1 ngày trước khi thử thách) được bảo vệ đầy đủ (Hình 13A). Các con chuột được gây miễn dịch một lần bằng s127H1-t2 (SEQ ID NO: 91) đều không chịu được sự gây nhiễm giữa ngày 7 và ngày 9 (Hình 14A). Ngược lại, sau hai lần gây miễn dịch 8 trong số 10 con chuột sống sót, và sau 3 lần gây miễn dịch tất cả các con chuột (10 trong số 10) sống sót qua thử thách gây chết (hình 14B, C). Ngoài ra, sự giảm khối lượng cơ thể giảm đi đối với các nhóm được gây miễn dịch nhiều lần bằng tỷ lệ phần trăm thấp nhất quan sát được đối với các con vật được gây miễn dịch ba lần (Hình 15B, C). So với nhóm đối chứng PBS, quan sát thấy tỷ lệ sống sót tăng lên đáng để về mặt thống kê, thời gian sống tăng lên, sự giảm khối lượng cơ thể giảm đi và điểm lâm sàng giảm đi (xem Hình 16B, C) đối với các nhóm được gây miễn dịch hai hoặc ba lần bằng polypeptit theo sáng chế s127H1-t2

Dữ liệu ELISA từ thời điểm trước thử thách 4 tuần sau lần gây miễn dịch cuối cùng bằng cách sử dụng s127H1-t2 (Hình 17A) hoặc HA nguyên chiều dài hòa tan (Hình 17B) làm kháng nguyên chỉ ra rằng polypeptit theo sáng chế s127H1 gây miễn dịch và kích thích tạo ra kháng thể mà có khả năng nhận diện HA nguyên chiều dài ngay cả sau một lần gây miễn dịch, mặc dù hàm lượng cao hơn đáng kể sau hai và ba lần gây miễn dịch. Bằng cách sử dụng thử nghiệm liên kết cạnh tranh CR9114 được mô tả ở trên hàm lượng có thể phát hiện được các kháng thể mà có khả năng cạnh tranh để liên kết với kháng thể trung hòa rộng CR9114 được cảm ứng sau hai và ba lần gây miễn dịch bằng polypeptit theo sáng chế s127H1-t2 (SEQ ID NO: 91) (Hình 18A). Để so sánh, các hàm lượng được cảm ứng bởi CR9114 không được gắn nhãn (tức là tự cạnh tranh) và kháng thể đơn dòng không liên kết CR8020 và CR-JB, cả hai được pha loãng theo dãy từ nồng độ bắt đầu 5 µg/ml, được chỉ ra ở đồ thị riêng rẽ (Hình 18B).

Tóm lại chúng tôi đã chứng minh rằng sự gây miễn dịch hai hoặc ba lần bằng polypeptit theo sáng chế s127H1-t2 (SEQ ID NO: 91) có thể bảo vệ các con chuột chống lại sự nhiễm virut cúm gây chết. Polypeptit này gây miễn dịch và kích thích tạo ra kháng thể mà có thể liên kết với HA nguyên chiều dài. Ít nhất là một phần của kháng thể cảm ứng liên kết ở, hoặc ở gần, epitop của epitop trung hòa rộng của kháng thể đơn dòng CR9114.

Ví dụ 5: *Đánh giá hiệu quả bảo vệ của polypeptit theo sáng chế ở mẫu thử thách cúm H5N1 kiểu phụ khác loại gây chết*

Để đánh giá thêm nữa hiệu quả bảo vệ của các polypeptit theo sáng chế s127H1-t2- (SEQ ID NO: 91) ở mẫu thử thách cúm H5N1 gây chết, các nhóm gồm 8-12 con chuột cái BALB/c (6-8 tuần tuổi) được gây miễn dịch 3 lần ở các khoảng cách 3 tuần bằng 30 µg s127H1-t2 đã tinh chế được bổ trợ bằng 10 µg Chất nền-M. Để làm đối chứng dương đối với mẫu thử thách, kháng thể trung hòa rộng kháng thể đơn dòng CR6261 (15 mg/kg) được dùng trong tĩnh mạch. Một ngày trước khi thử thách, gây miễn dịch trắng bằng PBS để làm đối chứng âm. Bốn tuần sau lần gây miễn dịch cuối cùng các con chuột bị thử thách bằng 12,5xLD50 virut thử thách kiểu phụ khác loại (H5N1 A/Hong Kong/156/97) và được theo dõi hàng ngày (sự sống sót, khối lượng, điểm lâm sàng) trong thời gian 3 tuần.

Kết quả thể hiện rằng thí nghiệm này có giá trị vì tất cả các con chuột trong nhóm đối chứng PBS không chịu được sự gây nhiễm vào giữa các ngày 8-10 sau thử thách, trong khi đó nhóm đối chứng dương (15 mg/kg CR6261, 1 ngày trước khi thử thách) được bảo vệ đầy đủ (hình 19A). Tám trong số 10 (80%) con chuột được gây miễn dịch bằng s127H1-t2 (SEQ ID NO: 91) sống sót sau thử thách gây chết (hình 19B). Sự giảm khối lượng cơ thể trung bình là xấp xỉ 15% vào ngày 9, nhưng các con vật sống sót hồi phục và tăng khối lượng cơ thể (Hình 19C). Điểm lâm sàng trung vị là 1,5 vào ngày 3-6, nhưng từ ngày 8 trở đi không quan sát thấy triệu chứng lâm sàng nào đối với các con chuột sống sót (Hình 19D). So với nhóm đối chứng PBS, quan sát thấy tỷ lệ sống sót tăng lên đáng kể về mặt thống kê, thời gian sống tăng lên, sự giảm khối lượng giảm đi và điểm lâm sàng giảm đi đối với nhóm được gây miễn dịch bằng polypeptit theo sáng chế s127H1-t2. Tóm lại chúng tôi đã chứng minh rằng sự gây miễn dịch bằng polypeptit theo sáng chế s127H1-t2 (SEQ ID NO: 91) có thể bảo vệ các con chuột chống lại sự nhiễm gây chết bằng chủng cúm H5N1 kiểu phụ khác loại.

Ví dụ 6: *Đánh giá của độ rộng của liên kết của huyết thanh được tạo ra thông qua sự gây miễn dịch bằng polypeptit theo sáng chế*

Huyết thanh trước thử thách từ các con chuột được gây miễn dịch 3 lần như mô tả trong ví dụ 5 cũng được thử nghiệm về liên kết chống lại HA nguyên chiều dài từ một số chủng cúm nhóm 1 (H1, H5 và H9) và nhóm 2 (H3 và H7) khác bằng ELISA theo quy trình đã biết rõ trong lĩnh vực (Hình 20). Kết quả chứng tỏ rằng kháng thể mà được cảm ứng bằng polypeptit theo sáng chế s127H1-t2 (SEQ ID NO: 91) nhận diện một cách hiệu quả epitop có mặt trong các trình tự tự nhiên của HA FL và epitop mà các kháng thể liên kết với được bảo toàn giữa các chủng cúm nhóm 1 khác nhau bao gồm HA H1, H5 và H9.

Ví dụ 7: *Đánh giá hiệu quả bảo vệ của polypeptit theo sáng chế ở mẫu thử thách cúm H1N1 A/Brisbane/59/2007 gây chết*

Để đánh giá thêm nữa hiệu quả bảo vệ của s127H1-t2 (SEQ ID NO: 91) ở mẫu thử thách cúm H1N1 gây chết, các nhóm gồm 8-18 con chuột cái BALB/c (6-8 tuần tuổi) được gây miễn dịch 3 lần ở các khoảng cách 3 tuần bằng 30 µg s127H1-t2 đã tinh chế được bổ trợ bằng 10 µg Chất nền-M. Để làm đối chứng dương đối với mẫu thử thách, kháng thể trung hòa rộng kháng thể đơn dòng CR6261 (15 mg/kg) được dùng trong tĩnh mạch Một ngày trước khi thử thách, gây miễn dịch trắng bằng PBS để làm đối chứng âm. Bốn tuần sau lần gây miễn dịch cuối cùng các con chuột bị thử thách bằng 12,5xLD50 virut thử thách (H1N1 A/Brisbane/59/2007) và được theo dõi hàng ngày (sự sống sót, khối lượng, điểm lâm sàng) trong thời gian 3 tuần.

Kết quả thể hiện rằng thí nghiệm này có giá trị vì tất cả các con chuột trong nhóm đối chứng PBS không chịu được sự gây nhiễm vào giữa các ngày 7-10 sau thử thách, trong khi đó nhóm đối chứng dương (15 mg/kg CR6261, 1 ngày trước khi thử thách) được bảo vệ đầy đủ (hình 21A). Mười trong 10 con chuột được gây miễn dịch bằng s127H1-t2 (SEQ ID NO: 91) sống sót sau thử thách gây chết (Hình 21B). Ngoài ra sự giảm khối lượng cơ thể là ca 20% trong trung bình 5 ngày sau khi nhiễm (Hình 21C), nhưng các con vật hồi phục hoàn toàn trong thời gian theo dõi 21 ngày. Điểm lâm sàng trung vị đạt đỉnh ở giá trị bằng 3 giữa 2 và 9 ngày sau gây nhiễm nhưng trở lại mức đường cơ sở (0) từ ngày 16 sau gây nhiễm trở đi (Hình 21D). So với nhóm đối chứng PBS, quan sát thấy tỷ lệ sống sót tăng lên đáng kể về mặt thống kê, thời gian

sống tăng lên, sự giảm khối lượng giảm đi và điểm lâm sàng giảm đối với nhóm được gây miễn dịch bằng polypeptit theo sáng chế s127H1-t2

Tóm lại chúng tôi đã chứng minh rằng sự gây miễn dịch bằng polypeptit theo sáng chế s127H1-t2 (SEQ ID NO: 91) có thể bảo vệ các con chuột chống lại sự nhiễm gây chết bằng H1N1 A/Brisbane/59/2007.

Ví dụ 8: *Đánh giá của sự có mặt của kháng thể trung hòa cúm trong huyết thanh của các con chuột được gây miễn dịch bằng polypeptit theo sáng chế*

Để đánh giá thêm về cơ chế tác động qua trung gian kháng thể mà đóng vai trò trong sự bảo vệ chống lại cúm, huyết thanh trước thử thách được thử nghiệm trong thử nghiệm trung hòa giả hạt (Alberini et al 2009) bằng cách sử dụng giả hạt có nguồn gốc từ H5N1 A/Vietnam/1194/04 như mô tả dưới đây.

Thử nghiệm trung hòa giả hạt

Giả hạt biểu hiện HA FL được tạo ra như đã mô tả trước đây (Temperton et al., 2007). Kháng thể trung hòa được xác định bằng cách sử dụng chu kỳ chuyển nạp đơn lẻ của tế bào HEK293 với giả hạt H5 A/Vietnam/1194/04 mã hóa cho gen báo cáo luciferaza, như đã mô tả từ trước (Alberini et al 2009), có một ít cải biến. Một cách vắn tắt, mẫu huyết thanh trước thử thách đã bị bất hoạt bằng nhiệt (30 phút ở 56°C) được pha loãng theo dãy 3 lần trong môi trường sinh trưởng (MEM Eagle với EBSS (Lonza, Basel, Thụy Sĩ) có bổ sung L-Glutamin 2 mM (Lonza), Dung dịch Axit amin Không Thiết yếu 1% (Lonza), Pen/Strep 100 U/ml (Lonza) và FBS 10% (Euroclone, Pero, Italia)) trong ba bản sao trong đĩa nuôi cấy đáy phẳng 96 giếng và số lượng đã chuẩn độ của giả hạt H5 A/Vietnam/1194/04 (mang lại 10^6 Đơn vị Phát quang Tương đối (RLU) sau khi nhiễm) được bổ sung. Sau khi ủ 1 giờ ở nhiệt độ 37°C, CO_2 5% 10^4 tế bào HEK293 được bổ sung đối với mỗi giếng. Sau khi ủ 48 giờ ở nhiệt độ 37°C, CO_2 5% chất nền luciferaza (Britelie Plus, Perkin Elmer, Waltham, MA) được bổ sung và sự phát quang đo được bằng cách sử dụng thiết bị đo độ phát quang (Mithras LB 940, Berthold Technologies, Đức) theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Huyết thanh trước thử thách thu được từ các con vật được gây miễn dịch bằng polypeptit theo sáng chế s127H1-t2 (SEQ ID NO: 91) như mô tả trong các ví dụ 5, 6 và 7 thể hiện sự trung hòa có thể phát hiện được ở nồng độ huyết thanh cao bằng cách sử dụng thử nghiệm trung hòa giả hạt (hình 22). Điều này chứng tỏ khả năng của

polypeptit theo sáng chế để gây ra kháng thể trung hòa rộng khi dùng làm chất sinh miễn dịch.

Ngoài sự trung hòa virut trực tiếp, cơ chế tác động qua trung gian Fc, chẳng hạn như Khả năng gây độc Tế bào Phụ thuộc Kháng thể (ADCC) và Thực bào Tế bào Phụ thuộc Kháng thể (ADCP), về cơ bản góp phần vào sự bảo vệ chống lại cúm, với bnAb định hướng gốc đặc biệt hữu hiệu trong các cơ chế này (DiLillo et al., 2014). Để kiểm tra xem các kháng thể được tạo ra sau khi gây miễn dịch bằng polypeptit theo sáng chế s127H1-t2l18dài (SEQ ID NO: 186) có khả năng gây cảm ứng ADCC hay không, chúng tôi đã thử nghiệm huyết thanh trước thử thách bằng cách sử dụng thử nghiệm thay thế ADCC (Parekh et al., 2012; Schneuriger et al., 2012; Cheng et al., 2014), được làm cho phù hợp với chuột như mô tả dưới đây.

Thử nghiệm thay thế Khả năng Gây độc Tế bào Phụ thuộc Kháng thể (ADCC)

Tế bào biểu mô A549 có nguồn gốc từ carcinom phổi người (ATCC CCL-185) được nuôi trong môi trường eagle cải biến Dulbecco (DMEM) có bổ sung 10% huyết thanh thai bò bị bất hoạt bằng nhiệt ở nhiệt độ 37°C, CO2 10%. Hai ngày trước khi thí nghiệm, tế bào A549 được chuyển nạp bằng plasmit ADN mã hóa cho H5 A/Hong Kong/156/97 HA hoặc H1 A/Brisbane/59/2007 HA bằng cách sử dụng Lipofectamine 2000 (Invitrogen) trong Opti-MEM (Invitrogen). Một ngày trước khi thử nghiệm, tế bào đã được chuyển nạp được thu hoạch và được cấy trong đĩa 96 giếng màu trắng (Costar) để ADCC, và đĩa 96 giếng đáy trong màu đen (BD Falcon) để chụp ảnh. Sau 24 giờ, các mẫu được pha loãng trong chất thử nghiệm (FBS IgG cực thấp 4% (Gibco) trong RPMI 1640 (Gibco)) và bị bất hoạt bằng nhiệt trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ 56°C, sau đó là pha loãng theo dãy trong chất thử nghiệm. Đối với thử nghiệm sinh học ADCC, tế bào A549 được làm đầy lại bằng chất đệm thử nghiệm mới và dịch pha loãng kháng thể và tế bào tác động Jurkat thử nghiệm sinh học ADCC có biểu hiện Fc gamma thụ thể IV ở chuột (FcγRIV; Promega) được bổ sung vào tế bào và ủ trong thời gian 6 giờ ở nhiệt độ 37°C ở tỷ lệ đích-chất tác động bằng 1:4,5. Tế bào được làm cân bằng đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút trước khi bổ sung chất nền Bio-Glo luciferaza System (Promega). Sự phát quang xuất hiện sau 10 phút trên Synergy Neo (Biotek). Dữ liệu được biểu diễn dưới dạng số lần cảm ứng của tín hiệu trong sự vắng mặt của huyết thanh.

Bằng cách sử dụng thử nghiệm này huyết thanh trước thử thách thu được từ con vật được gây miễn dịch bằng polypeptit theo sáng chế s127H1-t2 (SEQ ID NO: 91) như mô tả trong các ví dụ 5, 6 và 7 được thử nghiệm về hoạt tính truyền tín hiệu FcγRIV bằng cách sử dụng tế bào đích được chuyển nạp bằng HA FL từ H5N1 A/Hong Kong/156/97 hoặc H1N1 A/Brisbane/59/07 làm nguồn kháng nguyên (hình 23). Trong cả hai trường hợp sự cảm ứng 30 lần ở nồng độ huyết thanh cao nhất được thử nghiệm được quan sát thấy chứng tỏ khả năng của polypeptit theo sáng chế để cảm ứng tạo ra kháng thể mà hoạt hóa tín hiệu FcγRIV, biểu thị chức năng tác động ADCC/ADCP ở chuột.

Các kết quả này thể hiện trong các ví dụ 5-8 thể hiện khả năng của polypeptit theo sáng chế s127H1-t2 (SEQ ID NO: 91) có thể kích thích tạo ra kháng thể hướng đích vào gốc, làm trung hòa và qua trung gian ADCC và bảo vệ các con chuột chống lại thử thách gây chết bằng các chủng cúm tương đồng, khác loại và kiểu phụ khác loại nhóm I.

Ví dụ 9: *Sự bảo vệ khỏi thử thách gây chết bằng H5N1 A/Hong Kong/156/97 bằng cách truyền chủ động huyết thanh từ các con chuột được gây miễn dịch bằng các polypeptit theo sáng chế*

Để xác định sự đóng góp của kháng thể mà được cảm ứng bởi các polypeptit theo sáng chế vào sự bảo vệ quan sát được, các nghiên cứu truyền được tiến hành. Mục đích của nghiên cứu này là để đánh giá xem việc truyền chủ động (đa liều) của huyết thanh từ con chuột được gây miễn dịch ba lần bằng s127H1-t2 (SEQ ID NO: 91) và s127H1-t2dài (SEQ ID NO: 101) chứa đuôi His bổ sung trong sự có mặt của chất bổ trợ (Chất nền-M) có mang lại sự bảo vệ đối với thử thách gây chết bằng H5N1 Influenza A/Hong Kong/156/97 hay không.

Các nhóm chuột cho cái BALB/c (6-8 tuần tuổi) được gây miễn dịch 3 lần ở khoảng cách thời gian 3 tuần bằng 30 µg s127H1-t2 (SEQ ID NO: 91) s127H1-t2dài (SEQ ID NO: 101) chứa đuôi His đầu tận cùng C được bổ trợ bằng 10 µg Chất nền-M hoặc PBS. Bốn tuần sau lần gây miễn dịch cuối cùng (d70) huyết thanh được phân lập, được gom lại đối với mỗi nhóm và được truyền trong các con chuột nhận (BALB/c cái, 6-8 tuần tuổi, n=10 đối với mỗi nhóm). Mỗi con chuột tiếp nhận 400 µl huyết thanh trong màng bụng vào ba ngày liên tiếp trước khi thử thách (ngày -3, -2 và -1).

Để làm đối chứng dương mẫu thử thách CR6261 (15 mg/kg) được dùng 1 ngày trước khi thử thách (n=8), trong khi tiêm bằng PBS để làm đối chứng âm (n=8). Vào ngày 0, các con chuột bị thử thách bằng 12,5xLD50 virut thử thách và theo dõi (sự sống sót, khối lượng, điểm lâm sàng) trong thời gian 3 tuần.

Để kiểm chứng khả năng gây miễn dịch của polypeptit theo sáng chế ở các con chuột cho và đánh giá hàm lượng kháng thể đặc hiệu HA sau khi truyền huyết thanh vào con chuột nhận, các mẫu huyết thanh được gom lại của lần lấy máu giai đoạn cuối (d70) của con chuột cho, các mẫu huyết thanh được gom lại của các con chuột nhận chưa từng được chủng ngừa trước khi truyền huyết thanh (d-4) cũng như là các mẫu huyết thanh cá thể của các con chuột nhận sau 3 lần truyền huyết thanh ngay trước khi thử thách (d0), được thử nghiệm trong ELISA về việc liên kết với HA FL từ H1N1 A/Brisbane/59/07.

Kết quả

Thử thách

- Thí nghiệm này có hiệu lực; tất cả các con chuột trong nhóm đối chứng PBS không chịu được sự gây nhiễm vào ngày hoặc trước ngày 13 sau thử thách (trung vị 9,5 ngày), trong khi đó nhóm đối chứng dương (CR6261 15 mg/kg, 1 ngày trước khi thử thách) được bảo vệ đầy đủ ($p<0,001$).

- Ba lần truyền huyết thanh của huyết thanh từ polypeptit được bổ trợ Chất nền-M của con chuột được gây miễn dịch bằng SEQ ID NO: 91 theo sáng chế vào con chuột nhận chưa quen thí nghiệm dẫn đến sự tăng lên đáng kể của thời gian sống ($p=0,007$) và sự giảm đi của điểm lâm sàng ($p=0,012$), so với nhóm đối chứng truyền huyết thanh PBS (Hình 24).

- Ba lần truyền huyết thanh của huyết thanh từ polypeptit được bổ trợ Chất nền-M của con chuột được gây miễn dịch bằng SEQ ID NO: 101 được gây miễn dịch chuột vào chuột nhận chưa quen thí nghiệm dẫn đến sự tăng lên đáng kể của tỷ lệ sống sót ($p=0,002$), sự tăng lên của thời gian sống ($p<0,001$), sự giảm đi của sự giảm khối lượng cơ thể ($p=0,002$) và sự giảm đi của điểm lâm sàng ($p<0,001$), so với nhóm đối chứng truyền huyết thanh PBS. (Hình 24)

- Đối với polypeptit theo sáng chế, độ chuẩn kháng thể đặc hiệu HA FL A/Brisbane/59/07 được thử nghiệm sau ba lần truyền huyết thanh là tương tự với hàm lượng thu được sau khi gây miễn dịch tích cực (Hình 25).

Kết luận

Các thành phần huyết thanh (hầu hết là kháng thể) được cảm ứng bằng 3 lần gây miễn dịch bằng polypeptit được bổ trợ Chất nền-M theo sáng chế SEQ ID NO: 91 và 101 có thể bảo vệ con chuột khỏi thử thách gây chết bằng H5N1 A/Hong Kong/156/97 (tỷ lệ phần trăm sống sót lần lượt là 30 và 78%).

Ví dụ 10: *Hiệu quả bảo vệ in vivo của polypeptit theo sáng chế trong mẫu thử thách H1N1 A/NL/602/09 ở chuột*

Hiệu quả bảo vệ của polypeptit theo sáng chế s127H1-t2 (SEQ ID NO: 91) và s127H1-t2dài (SEQ ID NO: 101) chứa đuôi His bổ sung với Chất nền-M trong mẫu thử thách H1N1 A/NL/602/09 so với nhóm đối chứng PBS được xác định.

Các nhóm gồm 10 con chuột cái BALB/c (6-8 tuần tuổi) được gây miễn dịch 3 lần ở khoảng cách thời gian 3 tuần bằng 30 µg polypeptit theo sáng chế với 10 µg Chất nền-M. Để làm đối chứng dương mẫu thử thách CR6261 (15 mg/kg) được dùng 1 ngày trước khi thử thách (n=8), trong khi việc tiêm bằng PBS phù hợp làm đối chứng âm (n=18). Bốn tuần sau lần gây miễn dịch cuối cùng các con chuột bị thử thách bằng 12,5xLD50 virut thử thách và theo dõi (sự sống sót, khối lượng, điểm lâm sàng) trong thời gian 3 tuần.

Để kiểm chứng khả năng gây miễn dịch của các polypeptit theo sáng chế, huyết thanh trước thử thách (ngày -1) được thử nghiệm trong thử nghiệm ELISA về việc liên kết với HA FL từ H1N1 A/Brisbane/59/07. Để xác định xem kháng thể được cảm ứng có liên kết ở đầu gần với epitop CR9114 hay không, ELISA cạnh tranh CR9114 được thực hiện. Dữ liệu cạnh tranh được biểu diễn bằng cách sử dụng đường dốc OD để có thể định lượng đáp ứng.

Kết quả

- Thí nghiệm này có hiệu lực; tất cả các con chuột trong nhóm đối chứng PBS không chịu được sự gây nhiễm vào ngày hoặc trước ngày 8 sau thử thách (trung

vị 5 ngày), trong khi đó nhóm đối chứng dương (CR6261 15 mg/kg, 1 ngày trước khi thử thách) được bảo vệ đầy đủ ($p<0,001$).

- Ba lần gây miễn dịch bằng s127H1-t2 được bổ trợ Chất nền-M (SEQ ID NO: 91) và s127H1-t2dài (SEQ ID NO: 101) chứa đuôi His bổ sung dẫn đến sự tăng lên đáng kể của tỷ lệ sống sót ($p<0,001$), sự tăng lên của thời gian sống ($p<0,001$) và sự giảm đi của điểm lâm sàng ($p<0,001$), so với nhóm đối chứng PBS (Hình 26).

- Ba lần gây miễn dịch bằng biến thể mini-HA H1 được bổ trợ Chất nền-M s127H1-t2 (SEQ ID NO: 91) dẫn đến sự giảm đáng kể của khối lượng cơ thể ($p<0,001$) so với nhóm đối chứng PBS (Hình 26).

- Độ chuẩn kháng thể IgG với H1N1 A/Brisbane/59/07 HA FL mà được cảm ứng bởi các polypeptit theo sáng chế cao hơn đáng kể so với PBS đối với tất cả các biến thể mini-HA H1 được thử nghiệm ($p\leq0,001$) (Hình 27A).

- Biến thể mini-HA H1 s127H1-t2 (SEQ ID NO: 91) có độ chuẩn kháng thể IgG cao hơn đáng kể với H1N1 A/Brisbane/59/07 HA FL so với s127H1-t2dài (SEQ ID NO: 101) chứa đuôi His bổ sung ($p=0,021$) (Hình 27A).

- Tất cả các polypeptit được bổ trợ Chất nền-M theo sáng chế được thử nghiệm có độ chuẩn cạnh tranh CR9114 cao hơn đáng kể so với PBS ($p<0,001$) (Hình 27B).

Kết luận:

Polypeptit được bổ trợ Chất nền-M theo sáng chế s127H1-t2 (SEQ ID NO: 91) và s127H1-t2dài (SEQ ID NO: 101) chứa đuôi His bổ sung mang lại sự bảo vệ chống lại thử thách gây chết bằng H1N1 A/NL/602/09, thể hiện dưới dạng sự tăng lên của tỷ lệ sống sót, thời gian sống và sự giảm đi của điểm lâm sàng. Ngoài ra, s127H1-t2 được bổ trợ Chất nền-M (SEQ ID NO: 91) cũng dẫn đến sự giảm khối lượng cơ thể giảm đi sau thử thách gây chết bằng H1N1 A/NL/602/09.

Ví dụ 11: *Sàng lọc thư viện*

PCT/EP2012/073706 bộc lộ các polypeptit vùng gốc hemagglutinin của virut cúm, chế phẩm và vacxin và phương pháp sử dụng chúng trong lĩnh vực phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh cúm. Ở đây, các tác giả mô tả các trình tự polypeptit vùng gốc

khác có nguồn gốc từ HA nguyên chiều dài của chủng A/Brisbane/59/2007 H1N1 (SEQ ID NO: 1). Polypeptit miền gốc thu được bằng sự đột biến định hướng vị trí của H1-mini2-cụm1+5+6-GCN4t2 (SEQ ID NO: 52) và trình diện epitop trung hòa virut phổ rộng của CR6261 (Throsby et al, 2009; Ekiert et al 2010) và/hoặc CR9114.

H1-mini2-cụm1+5+6-GCN4t2 (SEQ ID NO: 52) có nguồn gốc từ HA nguyên chiều dài của chủng A/Brisbane/59/2007 H1N1 (SEQ ID NO: 1) bằng cách thực hiện các bước sau:

- Loại bỏ vị trí phân cắt ở HA0. Sự phân cắt HA kiểu dại ở vị trí này tạo ra HA1 và HA2. Có thể đạt được sự loại bỏ này bằng cách gây đột biến R đến Q ở vị trí P1 (xem ví dụ Sun et al, 2010 về việc giải thích danh pháp của vị trí phân cắt (vị trí 343 trong SEQ ID NO: 1).

Việc loại bỏ vùng đầu hình cầu bằng cách loại bỏ các axit amin từ 53 đến 320 từ SEQ ID NO; 1. Các phần còn lại đầu tận cùng N và đầu tận cùng C của trình tự này được nối bằng cầu nối linh hoạt gồm 4 gốc, GGGG.

Làm tăng độ hòa tan của vòng (giữa chuỗi cuộn xoắn A và chuỗi cuộn xoắn CD) được tạo thành bởi (tương đương của) các gốc 402 đến 418 trong chủng H1 A/Brisbane/59/2007 (SEQ ID NO: 1) Để vừa làm tăng độ ổn định của cấu hình trước dung hợp và vừa khử ổn định cấu hình sau dung hợp của HA được cải biến. Trong H1-mini2-cụm1+5+6-GCN4 (SEQ ID NO: 2) các đột biến F406S, V409T, F413G và L416S (đánh số đề cập đến SEQ ID NO: 1) được đưa vào.

Đưa vào cầu đisulfit giữa axit amin ở vị trí 324 và 436 trong chủng A/Brisbane/59/2007 H1; điều này đạt được bằng cách đưa vào các đột biến R324C và Y436C. (đánh số đề cập đến SEQ ID NO: 1).

- Việc đưa vào trình tự có nguồn gốc GCN4 RMKQIEDKIEEIESK (SEQ ID NO: 20) có nguồn gốc từ GCN4, được biết là để trime hóa, ở vị trí 419-433 (đánh số đề cập đến SEQ ID NO: 1).

Theo một số phương án, polypeptit theo sáng chế chứa trình tự nội bào của HA và vùng xuyên màng. Theo các phương án khác, trình tự vùng xuyên màng và vùng nội bào được loại bỏ khỏi vị trí (hoặc vị trí tương đương của nó, như được xác định từ việc so sánh trình tự) 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 526, 527, 528, 529, hoặc

530 của HA2 đến đầu tận cùng C của HA2 (đánh số theo SEQ ID NO: 1) do đó polypeptit (hòa tan được) được tiết ra được tạo ra sau khi biểu hiện trong tế bào. Polypeptit hòa tan được có thể được làm ổn định hơn bằng cách đưa trình tự đã biết để tạo ra cấu trúc trime, tức là trình tự cuộn gập AYVRKDGEWVLL (SEQ ID NO: 3), tùy ý được nối thông qua cầu nối ngắn, như được mô tả trên đây. Cầu nối này có thể tùy ý chứa vị trí phân cắt để xử lý sau đó theo quy trình mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực đã biết. Để làm thuận lợi cho quá trình tinh chế và dò dạng hòa tan được, trình tự đuôi tùy ý có thể được thêm vào, ví dụ đuôi histidin (HHHHHHH (SEQ ID NO: 16) hoặc HHHHHH (SEQ ID NO: 15) hoặc đuôi FLAG (DYKDDDDK; SEQ ID NO: 22) hoặc kết hợp các đuôi này, tùy ý được nối thông qua các cầu nối ngắn. Cầu nối này có thể tùy ý chứa (một phần của) vị trí phân cắt phân giải protein, ví dụ LVPRGS (SEQ ID NO: 23) (thrombin) hoặc IEGR (SEQ ID NO: 24) (Yếu tố X) để xử lý sau đó theo quy trình chuẩn mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực đã biết. Các protein đã được xử lý cũng được bao hàm trong sáng chế.

Ví dụ về trình tự đầu tận cùng C kết hợp đuôi FLAG, vị trí cắt của thrombin, vùng cuộn gập, và trình tự His là SEQ ID NO: 4 FLAG- thrombin-vùng cuộn gập-His. Trình tự này được kết hợp với dạng hòa tan của H1-mini2-cụm1+5+6-GCN4t2 (SEQ ID NO: 51) tạo ra trình tự gốc (SEQ ID NO: 156) được sử dụng để tạo ra các polypeptit mới theo sáng chế bằng phương pháp gây đột biến. Trình tự này không chứa trình tự dẫn đầu tương ứng với các axit amin từ 1 đến 17 của trình tự: 1 và 2.

Các polypeptit vùng gốc được tạo ra bằng cách loại bỏ một phần của trình tự hemagglutinin mã hóa vùng đầu của phân tử và nối lại các phần đầu tận cùng N và đầu tận cùng C của trình tự về phía cắt thông qua cầu nối như được mô tả trong PCT/2012/073706 và trên đây. Việc loại bỏ vùng đầu hình cầu để lại phần phân tử mà trước đó được che chắn từ dung môi chứa nước được để lộ, có khả năng khử ổn định cấu trúc polypeptit theo sáng chế. Vì lý do này, các gốc trong vòng B (cụ thể là gốc axit amin 406 (F và S trong SEQ ID NO: 1 và 2, tương ứng), 409 (V và T) 413 (F và G) và 416 (L và S) được gây đột biến trong nhiều dạng kết hợp khác nhau nhờ sử dụng trình tự gốc SEQ ID NO: 156 là điểm bắt đầu. SEQ ID NO: 156 được tạo ra từ H1-mini2-cụm1+5+6-GCN4t2 (SEQ ID NO: 52) bằng cách loại bỏ trình tự dẫn đầu, và thay thế các gốc 520-565 bằng trình tự Flag-thrombin-vùng cuộn gập--his (SEQ ID NO: 4).

Tương tự, trong vùng xung quanh peptit dung hợp, một số gốc kỵ nước được tiếp xúc với dung môi, do thực tế là, không giống như HA nguyên thể nguyên chiều dài, polypeptit theo sáng chế không thể được phân cắt và trải qua biến đổi cấu hình liên quan mà che giấu peptit dung hợp kỵ nước bên trong protein. Để giải quyết vấn đề này, một số hoặc tất cả các gốc I337, I340, F352 và I353 trong SEQ ID NO: 156 đều được gây đột biến.

Hai bộ khác nhau gồm các polypeptit đột biến được bộc lộ trong Bảng 9. Trong tất cả các trường hợp, các polypeptit này chứa SEQ ID NO: 20 tại vị trí 419-433 (đánh số theo SEQ ID NO: 1).

Ví dụ 12: *Sự nhận diện, sự tinh chế và sự xác định đặc điểm của polypeptit trime theo sáng chế.*

Thư viện của polypeptit như được mô tả trong ví dụ 11 (bộ 1 và bộ 2) chứa SEQ ID NO: 20) ở các vị trí 419-433 được tạo ra. Các dòng đơn lẻ vào tế bào HEK293F và môi trường nuôi cấy sàng lọc đối với multime (ELISA kẹp CR9114), liên kết CR6261 (ELISA) và sự biểu hiện protein (thử nghiệm HTRF) được chuyển nhiễm riêng lẻ. Các kết quả thành công dựa trên thử nghiệm kẹp CR9114, ELISA CR9114, ELISA CR6261, và ELISA CR8020, và thử nghiệm HTRF được xác nhận và được xếp hạng.

Sự multime hóa bằng cách liên kết chéo với chất liên kết chéo đặc hiệu amin bậc một (có ở gốc lysin) BS3 sau đó là SDS-PAGE (xem dưới đây) được đánh giá. Do sự multime hóa rộng rãi, trình tự đuôi Flag-Foldon-His (FFH) đầu tận cùng C được thay thế bằng vị trí phân cắt thrombin và trình tự đuôi his (TCShis). Sau đó, sự multime hóa của trình tự chứa TCS-his (thử nghiệm kẹp CR9114, liên kết chéo BS3) được xác nhận lại, và các dòng được phân hạng và chọn lọc. Các dòng được chọn được biểu hiện, tinh chế và xác định đặc điểm.

Thử nghiệm liên kết chéo được tiến hành như sau:

- Bổ sung chất liên kết chéo BS3 (bis(sulfosucxinimidyl)suberat) trực tiếp vào môi trường nuôi cấy
- Ủ trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng.

- Thu lấy môi trường và phân tích bằng SDS-PAGE/ Thẩm tách Western trong điều kiện khử (R, 5 mM DTT) và không khử (NR)
- Trong điều kiện khử chỉ các loại được liên kết với BS3 vẫn còn được liên kết cộng hóa trị
- Phát hiện mini-HA thông qua Thẩm tách Western bằng cách sử dụng mAb đặc hiệu đuôi his

Các kết quả:

1. Hai thư viện có chất lượng cao (ORF hiệu chỉnh >90%) chứa SEQ ID NO: 20 tại vị trí 419-433 và sự thay đổi trình tự mong đợi (độ ngẫu nhiên >97%) được tạo ra thành công

2. Tổng cộng 10472 dòng (5544 và 4928 lần lượt từ bộ 1 và bộ 2) được đánh giá trong sàng lọc sơ cấp (Hình 28)

3. Các dòng có sự biểu hiện >50 % sự biểu hiện HA FL và tín hiệu liên kết với CR6261 >80% tín hiệu quan sát được đối với HA FL được coi như là kết quả thành công; quy trình này mang lại 703 kết quả thành công (596 và 107 lần lượt từ thư viện 1 và thư viện 2)

4. 658 trong số 703 kết quả thành công được giữ lại sau sàng lọc xác nhận

5. Thử nghiệm liên kết chéo của top 20% kết quả thành công (111) chỉ ra sự có mặt của multime bậc cao hơn mà có khả năng gây trở ngại cho sự tinh chế của các loại trime.

6. Top 20% kết quả thành công đã được xác nhận (111) được tách dòng thành công để thay thế đầu tận cùng C FFH bằng trình tự TCS-his, sau đó là ELISA kẹp CR9114 và đánh giá thử nghiệm liên kết chéo

7. Thử nghiệm liên kết chéo mang lại 9 dòng mà được coi như là các ứng viên trime hứa hẹn nhất (SEQ ID NO: từ 158 đến 166, Bảng 11). Dựa trên ELISA kẹp CR9114 (Hình 29) ba ứng viên (2 với TCS-his, 1 với đầu tận cùng C FFH) được chọn để biểu hiện và tinh chế

8. Hai trong số các ứng viên được chọn không biểu hiện tốt và không tiến hành tinh chế. Ứng viên GW1.5E2.FFH (SEQ ID NO: 158) được tinh chế đến đồng

nhất (7,6 mg protein tổng số; độ tinh sạch >95%, HP-SEC), các quy trình sau đây như được mô tả trong Ví dụ 4.

9. Sự xác định đặc điểm của GW1.5E2.FFH (SEQ ID NO: 158) bằng phân tích SEC-MALS chỉ ra sự tạo thành trime trong dung dịch, với 3 mảnh Fab của liên kết CR9114 hoặc CR6261 trong mỗi trime (Hình 30 và Bảng 10 dưới đây). K_d^{app} như được xác định từ phép đo giao thoa hai lớp (Octet) là 1 nM đối với cả CR6261 và CR9114. Như mong đợi, việc liên kết của CR8020 (đối chứng âm) không thể phát hiện ra được bằng phương pháp nào.

Kết luận: Polypeptit trime không cộng hóa trị theo sáng chế (GW1.5E2.FFH, SEQ ID NO: 158) mà liên kết bnAbs CR6261 và CR9114 với ái lực cao trong tỷ lượng 3:1 đã được xác định.

Ví dụ 13: Hiệu quả bảo vệ *của polypeptit theo sáng chế mini-HA sH1 GW1.5E2-FFH (SEQ ID NO: 158) ở mẫu chuột H1N1 A/Brisbane/59/07*

Hiệu quả bảo vệ của mini-HA sH1 GW1.5E2-FFH (SEQ ID NO: 158) được bổ trợ bằng Chất nền-M ở mẫu thử thách H1N1 A/Brisbane/59/07 so với nhóm đối chứng PBS được xác định.

Các nhóm gồm 10 con chuột cái BALB/c (6-8 tuần tuổi) được gây miễn dịch 3 lần ở khoảng cách thời gian 3 tuần bằng 30 µg mini-HA sH1 GW1.5E2-FFH (SEQ ID NO: 158) được bổ trợ bằng 10 µg Chất nền-M. Để làm đối chứng dương cho mẫu thử thách CR6261 (15 mg/kg) được dùng 1 ngày trước khi thử thách (n=8), trong khi tiêm PBS để làm đối chứng âm (n=16). Bốn tuần sau lần gây miễn dịch cuối cùng các con chuột bị thử thách bằng 12,5xLD50 virut thử thách và theo dõi (sự sống sót, khối lượng, điểm lâm sàng) trong thời gian 3 tuần.

Để xác nhận khả năng gây miễn dịch của mini-HA sH1 GW1.5E2-FFH (SEQ ID NO: 158), huyết thanh trước thử thách (ngày -1) được thử nghiệm trong thử nghiệm ELISA về việc liên kết với HA FL từ H1N1 A/Brisbane/59/07. Để xác định xem polypeptit theo sáng chế mini-HA sH1 GW1.5E2-FFH (SEQ ID NO: 158) kháng thể được cảm ứng liên kết ở đầu gần với epitop CR9114, ELISA cạnh tranh CR9114 được tiến hành. Dữ liệu cạnh tranh được biểu diễn dưới dạng '% sự cạnh tranh', được xác định theo (A-P)/Ax100), trong đó A là tín hiệu OD lớn nhất của CR9114 liên kết với HA FL khi không có huyết thanh và P là tín hiệu OD của CR9114 liên kết với HA FL

trong sự có mặt của huyết thanh ở độ pha loãng nhất định hoặc được biểu diễn bằng cách sử dụng số đo OD hệ số góc để có thể định lượng đáp ứng; đối với các dung dịch CR9114 và CR8020 (nồng độ bắt đầu 5 mg/ml) tham chiếu được bao gồm.

Các kết quả:

- Thí nghiệm này có hiệu lực; tất cả các con chuột trong nhóm đối chứng PBS (n=16) không chịu được sự gây nhiễm vào hoặc trước ngày 10 sau thử thách (trung vị 8 ngày), trong khi đó nhóm đối chứng dương (n=8, 15 mg/kg CR6261, 1 ngày trước khi thử thách) được bảo vệ đầy đủ ($p<0,001$).

- Ba lần gây miễn dịch bằng mini-HA sH1 GW1.5E2-FFH (SEQ ID NO: 158) được bổ trợ bằng Chất nền-M dẫn đến sự tăng lên đáng kể của tỷ lệ sống sót ($p<0,001$), sự tăng lên của thời gian sống ($p<0,001$), sự giảm đi của sự giảm khối lượng cơ thể ($p<0,001$) và sự giảm đi của điểm lâm sàng ($p<0,001$), so với nhóm đối chứng PBS (Hình 31).

- Độ chuẩn kháng thể IgG trước thử thách với H1N1 A/Brisbane/59/07 HA FL được cảm ứng bằng mini-HA sH1 GW1.5E2-FFH (SEQ ID NO: 158) cao hơn đáng kể so với PBS ($p\leq0,001$) (Hình 32A).

- Độ chuẩn kháng thể IgG với HA FL H1N1 A/Brisbane/59/07 ổn định sau hai lần gây miễn dịch.

- Polypeptit được bổ trợ Chất nền-M theo sáng chế mini-HA sH1 GW1.5E2-FFH (SEQ ID NO: 158) cảm ứng tạo ra độ chuẩn cạnh tranh CR9114 cao hơn đáng kể so với PBS ($p<0,001$) (Hình 32B).

Kết luận: Polypeptit được bổ trợ Chất nền-M theo sáng chế mini-HA sH1 GW1.5E2-FFH (SEQ ID NO: 158) mang lại sự bảo vệ chống lại thử thách gây chết bằng H1N1 A/Brisbane/59/07.

Ví dụ 14: *Hiệu quả bảo vệ của polypeptit theo sáng chế mini-HA sH1 GW1.5E2-FFH (SEQ ID NO: 158) ở mẫu chuột H5N1 A/Hong Kong/156/97*

Hiệu quả bảo vệ của biến thể mini-HA H1 dẫn đầu được bổ trợ bằng Chất nền-M trong mẫu thử thách H5N1 A/Hong Kong/156/97 so với nhóm đối chứng PBS được xác định.

Các nhóm gồm 10 con chuột cái BALB/c (6-8 tuần tuổi) được gây miễn dịch 3 lần ở khoảng cách thời gian 3 tuần bằng 30 µg polypeptit theo sáng chế mini-HA sH1 GW1.5E2-FFH (SEQ ID NO: 158) được bổ trợ bằng 10 µg Chất nền-M. Để làm đối chứng dương cho mẫu thử thách CR6261 (15 mg/kg) được dùng 1 ngày trước khi thử thách (n=8), trong khi tiêm PBS để làm đối chứng âm (n=16). Bốn tuần sau lần gây miễn dịch cuối cùng các con chuột bị thử thách bằng 12,5xLD50 virut thử thách và theo dõi (sự sống sót, khối lượng, điểm lâm sàng) trong thời gian 3 tuần.

Để xác nhận khả năng gây miễn dịch của polypeptit theo sáng chế mini-HA sH1 GW1.5E2-FFH (SEQ ID NO: 158), huyết thanh trước thử thách (ngày -1) được thử nghiệm trong thử nghiệm ELISA về việc liên kết với HA FL từ H1N1 A/Brisbane/59/07. Để xác định xem mini-HA mà kích thích tạo ra kháng thể có liên kết ở đầu gần với epitop CR9114 hay không, ELISA cạnh tranh CR9114 được thực hiện. Dữ liệu cạnh tranh được biểu diễn dưới dạng '% sự cạnh tranh', được xác định theo (A-P)/Ax100), trong đó A là tín hiệu OD lớn nhất của CR9114 liên kết với HA FL khi không có huyết thanh và P là tín hiệu OD của CR9114 liên kết với HA FL trong sự có mặt của huyết thanh ở độ pha loãng nhất định hoặc được biểu diễn bằng cách sử dụng số đo đường dốc OD để có thể định lượng đáp ứng; đối với các dung dịch CR9114 và CR8020 (nồng độ bắt đầu 5 µg/ml) tham chiếu được bao gồm.

Các kết quả:

- Thí nghiệm này có hiệu lực; 15 trong số 16 con chuột trong nhóm đối chứng PBS không chịu được sự gây nhiễm vào này hoặc trước ngày 9 sau thử thách (trung vị 9 ngày), trong khi đó nhóm đối chứng dương (n=8, CR6261 15 mg/kg, 1 ngày trước khi thử thách) được bảo vệ đầy đủ ($p<0,001$).

- Ba lần gây miễn dịch polypeptit theo sáng chế mini-HA sH1 GW1.5E2-FFH (SEQ ID NO: 158) được bổ trợ bằng Chất nền-M dẫn đến sự tăng lên đáng kể của tỷ lệ sống sót ($p<0,001$), sự tăng lên của thời gian sống ($p<0,001$), sự giảm đi của sự giảm khối lượng cơ thể ($p<0,001$) và sự giảm đi của điểm lâm sàng ($p<0,001$), so với nhóm đối chứng PBS (Hình 33).

- Độ chuẩn kháng thể IgG trước thử thách với H1N1 A/Brisbane/59/07 HA FL được cảm ứng bởi polypeptit theo sáng chế mini-HA sH1 GW1.5E2-FFH (SEQ ID NO: 158) cao hơn đáng kể so với PBS ($p\leq0,001$) (Hình 34A).

- Polypeptit được bổ trợ Chất nền-M theo sáng chế mini-HA sH1 GW1.5E2-FFH (SEQ ID NO: 158) cảm ứng tạo ra độ chuẩn cạnh tranh CR9114 cao hơn đáng kể so với PBS ($p<0,001$) (Hình 34B).

Kết luận: Polypeptit được bổ trợ Chất nền-M theo sáng chế mini-HA sH1 GW1.5E2-FFH (SEQ ID NO: 158) mang lại sự bảo vệ kiểu phụ khác loại chống lại thử thách gây chết bằng H5N1 A/Hong Kong/156/97.

Ví dụ 15: *Hiệu quả bảo vệ của polypeptit theo sáng chế mini-HA sH1 GW1.5E2-FFH (SEQ ID NO: 158) ở mẫu chuột H1N1 A/Puerto Rico/8/34*

Hiệu quả bảo vệ của polypeptit theo sáng chế mini-HA sH1 GW1.5E2-FFH (SEQ ID NO: 158) được bổ trợ bằng Chất nền-M trong mẫu thử thách H1N1 A/Puerto Rico/8/1934 so với nhóm đối chứng PBS được xác định.

Các nhóm gồm 10 con chuột cái BALB/c (6-8 tuần tuổi) được gây miễn dịch 3 lần ở khoảng cách thời gian 3 tuần bằng 30 µg polypeptit theo sáng chế mini-HA sH1 GW1.5E2-FFH (SEQ ID NO: 158) được bổ trợ bằng 10 µg Chất nền-M. Để làm đối chứng dương đối với mẫu thử thách CR6261 (15 mg/kg) được dùng 1 ngày trước thử thách (n=8), trong khi 3 lần gây miễn dịch bằng PBS phù hợp làm đối chứng âm (n=16). Bốn tuần sau lần gây miễn dịch cuối cùng các con chuột bị thử thách bằng 25xLD50 virut thử thách và theo dõi (sự sống sót, khối lượng, điểm lâm sàng) trong thời gian 3 tuần.

Để xác nhận khả năng gây miễn dịch polypeptit theo sáng chế mini-HA sH1 GW1.5E2-FFH (SEQ ID NO: 158), phuyết thanh trước thử thách (ngày -1) được thử nghiệm trong thử nghiệm ELISA đối với liên kết với HA FL từ H1N1 A/Brisbane/59/07. Để xác định xem mini-HA mà kích thích tạo ra kháng thể có liên kết ở đầu gần với epitop CR9114 hay không, ELISA cạnh tranh CR9114 được thực hiện. Dữ liệu cạnh tranh được biểu diễn dưới dạng '% sự cạnh tranh', được xác định theo (A-P)/Ax100), trong đó A là tín hiệu OD lớn nhất của CR9114 liên kết với HA FL khi không có huyết thanh và P là tín hiệu OD của CR9114 liên kết với HA FL trong sự có mặt của huyết thanh ở độ pha loãng nhất định hoặc được biểu diễn bằng cách sử dụng số đo đường dốc OD để có thể định lượng đáp ứng; đối với các dung dịch CR9114 và CR8020 (nồng độ bắt đầu 5 µg/ml) tham chiếu được bao gồm.

Kết quả

- Thí nghiệm này có hiệu lực; tất cả các con chuột trong nhóm đối chứng PBS (n=16) không chịu được sự gây nhiễm vào hoặc trước ngày 9 sau thử thách (trung vị 8 ngày), trong khi đó nhóm đối chứng dương (n=8, 15 mg/kg CR6261, 1 ngày trước khi thử thách) được bảo vệ đầy đủ ($p<0,001$).

- Ba lần gây miễn dịch polypeptit theo sáng chế mini-HA sH1 GW1.5E2-FFH (SEQ ID NO: 158), được bổ trợ bằng Chất nền-M dẫn đến sự tăng lên đáng kể của tỷ lệ sống sót ($p<0,001$), sự tăng lên của thời gian sống ($p<0,001$), sự giảm đi của sự giảm khối lượng cơ thể ($p<0,001$) và sự giảm đi của điểm lâm sàng ($p<0,001$), so với nhóm đối chứng PBS (Hình 35).

- Độ chuẩn kháng thể IgG trước thử thách với HA FL H1N1 A/Brisbane/59/07 được cảm ứng bởi polypeptit theo sáng chế mini-HA sH1 GW1.5E2-FFH (SEQ ID NO: 158) cao hơn đáng kể so với PBS ($p<0,001$) (Hình 36A).

- Polypeptit được bổ trợ Chất nền-M theo sáng chế mini-HA sH1 GW1.5E2-FFH (SEQ ID NO: 158) cảm ứng tạo ra độ chuẩn cạnh tranh CR9114 cao hơn đáng kể so với PBS ($p<0,001$) (Hình 36B).

Kết luận: Polypeptit được bổ trợ Chất nền-M theo sáng chế mini-HA sH1 GW1.5E2-FFH (SEQ ID NO: 158) mang lại sự bảo vệ chống lại thử thách gây chết bằng H1N1 A/Puerto Rico/8/34.

Bảng 1. Axit amin chuẩn, các chữ viết tắt và đặc tính

Axit amin	3-Chữ cái	1-Chữ cái	Tính phân cực của chuỗi bên	Điện tích của chuỗi bên (pH 7,4)
alanin	Ala	A	không phân cực	Trung hòa
arginin	Arg	R	phân cực	Điện tích dương

asparagin	Asn	N	phân cực	Trung hòa
axit aspartic	Asp	D	phân cực	Điện tích âm
xystein	Cys	C	không phân cực	Trung hòa
axit glutamic	Glu	E	phân cực	Điện tích âm
glutamin	Gln	Q	phân cực	Trung hòa
glyxin	Gly	G	không phân cực	Trung hòa
histidin	His	H	phân cực	Điện tích dương (10%) trung tính (90%)
isoleuxin	Ile	I	không phân cực	Trung hòa
leuxin	Leu	L	không phân cực	Trung hòa
lysin	Lys	K	phân cực	Điện tích dương
methionin	Met	M	không phân cực	Trung hòa
phenylalanin	Phe	F	không phân cực	Trung hòa
prolin	Pro	P	không phân cực	Trung hòa
serin	Ser	S	phân cực	Trung hòa
treonin	Thr	T	phân cực	Trung hòa
tryptophan	Trp	W	không phân cực	Trung hòa
tyrosin	Tyr	Y	phân cực	Trung hòa

valin	Val	V	không phân cực	Trung hòa

Bảng 2. Sắp xếp và so sánh trình tự của các trình tự H1 theo các phương án cụ thể theo sáng chế

1. A/Đảo Solomon/6/2003 (H1N1) (SEQ ID NO: 25)
2. A/Brisbane/59/2007 (H1N1) (SEQ ID NO: 1)
3. A/New Caledonia/20/1999(H1N1) (SEQ ID NO: 26)
4. A/California/07/2009 (H1N1) (SEQ ID NO: 27)
5. A/lợn/Hubei/S1/2009(H1N1) (SEQ ID NO: 28)
6. A/lợn/Haseluenne/IDT2617/2003(H1N1) (SEQ ID NO: 29)
7. A/NewYork/8/2006(H1N1) (SEQ ID NO: 30)
8. A/Đảo Solomon/3/2006(H1N1) (SEQ ID NO: 31)
9. A/NewYork/146/2000(H1N1) (SEQ ID NO: 32)
10. A/NewYork/653/1996(H1N1) (SEQ ID NO: 33)
11. A/Beijing/262/1995(H1N1) (SEQ ID NO: 34)
12. A/Texas/36/1991(H1N1) (SEQ ID NO: 35)
13. A/Singapore/6/1986(H1N1) (SEQ ID NO: 36)
14. A/Chile/1/1983(H1N1) (SEQ ID NO: 37)
15. A/Baylor/11515/1982(H1N1) (SEQ ID NO: 38)
16. A/Brazil/11/1978(H1N1) (SEQ ID NO: 39)
17. A/USSR/90/1977(H1N1) (SEQ ID NO: 40)
18. A/NewJersey/8/1976(H1N1) (SEQ ID NO: 41)
19. A/Denver/1957(H1N1) (SEQ ID NO: 42)
20. A/Albany/4835/1948(H1N1) (SEQ ID NO: 43)
21. A/FortMonmouth/1/1947(H1N1) (SEQ ID NO: 44)

22. A/Cameron/1946(H1N1) (SEQ ID NO: 45)

23. A/Weiss/1943(H1N1) (SEQ ID NO: 46)

24. A/Iowa/1943(H1N1) (SEQ ID NO: 47)

25. A/Bellamy/1942(H1N1) (SEQ ID NO: 48)

26. A/PuertoRico/8/1934(H1N1) (SEQ ID NO: 49)

27. A/WSN/1933(H1N1) (SEQ ID NO: 50)

28. A/SouthCarolina/1/1918(H1N1) (SEQ ID NO: 51)

1. MKVKLLVLLC TFTATYADTI CIGYHANNST DTVDTVLEKN VTVTHSVNLL EDSHNGKLCL 60

2. MKVKLLVLLC TFTATYADTI CIGYHANNST DTVDTVLEKN VTVTHSVNLL ENSHNGKLCL 60

3. MKAKLLVLLC TFTATYADTI CIGYHANNST DTVDTVLEKN VTVTHSVNLL EDSHNGKLCL 60

4. MKAILVVLLY TFATANADTL CIGYHANNST DTVDTVLEKN VTVTHSVNLL EDKHNGKLCK 60

5. MEAKLFVLFC AFTALKADTF CVGYHANYST HTVDTILEKN VTVTHSVNLL ENSHNGKLCS 60

6. MEAKLFVLFC AFTALKADTI CVGYHANNST DTVDTILEKN VTVTHSINLL ENNHNGKLCS 60

7. MKVKLLVLLC TFTATYADTI CIGYHANNST DTVDTVLEKN VTVTHSVNLL EDSHNGKLCL 60

8. MKVKLLVLLC TFTATYADTI CIGYHANNST DTVDTVLEKN VTVTHSVNLL EDSHNGKLCL 60

9. MKAKLLVLLC AFTATYADTI CIGYHANNST DTVDTVLEKN VTVTHSVNLL EDSHNGKLCR 60

10. MKAKLLVLLC AFTATYADTI CIGYHANNST DTVDTVLEKN VTVTHSVNLL EDSHNGKLCR 60

11. MKAKLLVLLC TFTATYADTI CIGYHANNST DTVDTVLEKN VTVTHSVNLL EDSHNGKLCL 60

12. MKAKLLVLLC AFTATYADTI CIGYHANNST DTVDTVLEKN VTVTHSVNLL EDSHNGKLCR 60

13. MKAKLLVLLC AFTATDADTI CIGYHANNST DTVDTVLEKN VTVTHSVNLL EDSHNGKLCR 60

14. MKAKLLVLLC ALSATDADTI CIGYHANNST DTVDTVLEKN VTVTHSVNLL EDNHNGKLCK 60

15. MKAKLLVLLC ALSATDADTI CIGYHANNST DTVDTVLEKN VTVTHSVNLL EDSHNGKLCR 60

16. MKAKLLVLLC ALSATDADTI CIGYHANNST DTVDTVLEKN VTVTHSVNLL EDSHNGKLCR 60

17. MKAKLLVLLC ALSATDADTI CIGYHANNST DTVDTVLEKN VTVTHSVNLL EDSHNGKLCR 60

18. MKAKLLVLLC AFTATDADTI CIGYHANNST DTVDTVLEKN VTVTHSVNLL EDSHNGKLCR 60

19. MKAKLLILLC ALSATDADTI CIGYHANNST DTVDTVLEKN VTVTHSVNLL EDSHNGKLCR 60

20. MKAKLLVLLC ALSATDADTI CIGYHANNST DTVDTVLEKN VTVTHSVNLL EDSHNGKLCR 60

21. MKAKLLILLC ALTATDADTI CIGYHANNST DTVDTVLEKN VTVTHSVNLL EDSHNGKLCR 60

22. MKAKLLILLC ALSATDADTI CIGYHANNST DTVDTVLEKN VTVTHSVNLL EDSHNGKLCR 60

23. MKARLLVLLC ALAATDADTI CIGYHANNST DTVDTILEKN VTVTHSVNLL EDSHNGKLCR 60

24. MKARLLVLLC ALAATDADTI CIGYHANNST DTVDTVLEKN VTVTHSVNLL EDSHNGKLCR 60

25. MKARLLVLLC AIAATDADTI CIGYHANNST DTVDTILEKN VTVTHSVNLL EDSHNGKLCR 60

26. MKANLLVLLC ALAAADADTI CIGYHANNST DTVDTVLEKN VTVTHSVNLL EDSHNGKLCR 60

27. MKAKLLVLLY AFVATDADTI CIGYHANNST DTVDTIFEKN VAVTHSVNLL EDRHNGKLCK 60

28. MEARLLVLLC AFAATNADTI CIGYHANNST DTVDTVLEKN VTVTHSVNLL EDSHNGKLCK 60

*:. *::** :: :: ***: ********** *****::*** *:******** *: ******

1. LKGIAPLQLG NCSVAGWILG NPECELLISR ESWSYIVEKP NPENGTCYPG HFADYEELRE 120

2. LKGIAPLQLG NCSVAGWILG NPECELLISK ESWSYIVEKP NPENGTCYPG HFADYEELRE 120

3. LKGIAPLQLG NCSVAGWILG NPECELLISK ESWSYIVETP NPENGTCYPG YFADYEELRE 120

4. LRGVAPLHLG KCNIAGWILG NPECESLSTA SSWSYIVETP SSDNGTCYPG DFIDYEELRE 120

5. LNGKIPLQLG NCNVAGWILG NPKCDLLLTA NSSSYIIETS KSKNGACYPG EFADYEELKE 120

6. LNGKAPLQLG NCNVAGWILG NPECDLLLTV DSWSYIIETS NSKNGACYPG EFADYEELRE 120

7. LKGIAPLQLG NCSVAGWILG NPECELLISK ESWSYIVETP NPENGTCYPG YFADYEELRE 120

8. LKGIAPLQLG NCSVAGWILG NPECELLISR ESWSYIVEKP NPENGTCYPG HFADYEELRE 120

9. LKGTAPLQLG NCSIAGWILG NPECESLFSK ESWSYIAETP NPKNGTCYPG YFADYEELRE 120

10. LKGTAPLQLG NCSVAGWILG NPECESLFSK ESWSYIAETP NPENGTCYPG YFADYEELRE 120

11. LKGIAPLQLG NCSVAGWILG NPECESLISK ESWSYIVETP NPENGTCYPG YFADYEELRE 120

12. LKGIAPLQLG NCSVAGWILG NPKCESLFSK ESWSYIAETP NPENGTCYPG YFADYEELRE 120

13. LKGIAPLQLG NCSIAGWILG NPECESLFSK KSWSYIAETP NSENGTCYPG YFADYEELRE 120

14. LKGIAPLQLG KCSIAGWILG NPECESLFSK KSWSYIAETP NSENGTCYPG YFADYEELRE 120

15. LKGIAPLQLG KCSIAGWILG NPECESLFSK KSWSYIAETP NSENGTCYPG YFADYEELRE 120

16. LKGIAPLQLG KCSIAGWILG NPECESLFSK KSWSYIAETP NSENGTCYPG YFADYEELRE 120

17. LKGIAPLQLG KCNIAGWILG NPECESLFSK KSWSYIAETP NSENGTCYPG YFADYEELRE 120

18. LKGIAPLQLG NCSIAGWILG NPECESLFSK KSWSYIAETP NSENGTCYPG YFADYEELRE 120

19. LKGKAPLQLG NCNIAGWVLG NPECESLLSN RSWSYIAETP NSENGTCYPG DFADYEELRE 120

20. LKGIAPLQLG KCNIAGWILG NPECESLFSK KSWSYIAETP NSENGTCYPG YFADYEELRE 120

21. LKGIAPLQLG KCNIAGWILG NPECESLLSK RSWSYIAETP NSENGACYPG DFADYEELRE 120

22. LKGIAPLQLG KCNIAGWILG NPECESLLSK RSWSYIAETP NSENGACYPG DFADYEELRE 120

23. LKGIAPLQLG KCNIAGWILG NPECESLLSE RSWSYIVEIP NSENGTCYPG DFTDYEELRE 120

24. LKGIAPLQLG KCNIAGWILG NPECESLLSE RSWSYIVETP NSENGTCYPG DFIDYEELRE 120

25. LKGIAPLQLG KCNIAGWILG NPECESLLSE RSWSYIVETP NSENGTCYPG DFIDYEELRE 120

26. LKGIAPLQLG KCNIAGWLLG NPECDPLLPV RSWSYIVETP NSENGICYPG DFIDYEELRE 120

27. LKGIAPLQLG KCNITGWLLG NPECDSLLPA RSWSYIVETP NSENGACYPG DFIDYEELRE 120

28. LKGIAPLQLG KCNIAGWLLG NPECDLLLTA SSWSYIVETS NSENGTCYPG DFIDYEELRE 120

: ***:** :*.::**:** **:*: * . *****.* .:..** **** * *******

1. QLSSVSSFER FEIFPKESSW PNHTTT-GVS ASCSHNGESS FYKNLLWLTG KNGLYPNLSK 179

2. QLSSVSSFER FEIFPKESSW PNHTVT-GVS ASCSHNGESS FYRNLLWLTG KNGLYPNLSK 179

3. QLSSVSSFER FEIFPKESSW PNHTVT-GVS ASCSHNGKSS FYRNLLWLTG KNGLYPNLSK 179

4. QLSSVSSFER FEIFPKTSSW PNHDSNKGVT AACPHAGAKS FYKNLIWLVK KGNSYPKLSK 180

5. QLSTVSSFER FEIFPKAISW PDHDATRGTT VACSHSGVNS FYRNLLSTVK KGNSYPKLSK 180

6. QLSTVSSFER FEIFPKATSW PNHDTTRGTT ISCSHSGANS FYRNLLWIVK KGNSYPKLSK 180

7. QLSSVSSFER FEIFPKESSW PNHTVT-GVS ASCSHNGKSS FYRNLLWLTG KNGLYPNLSK 179

8. QLSSVSSFER FEIFPKESSW PNHTTT-GVS ASCSHNGESS FYKNLLWLTG KNGLYPNLSK 179

9. QLSSVSSFER FEIFPKDSSW PNHTVTKGVT ASCSHNGKSS FYKNLLWLTE KNGLYPNLSK 180

10. QLSSVSSFER FEIFPKESSW PNHTVTKGVT ASCSHNGKSS FYKNLLWLTE KNGLYPNLSK 180

11. QLSSVSSFER FEIFPKESSW PNHTVT-GVT ASCSHNGKSS FYRNLLWLTE KNGLYPNLSN 179

12. QLSSVSSFER FEIFPKESSW PNHTVTKGVT TSCSHNGKSS FYRNLLWLTK KNGLYPNVSK 180

13. QLSSVSSFER FEIFPKESSW PNHTVTKGVT ASCSHKGRSS FYRNLLWLTK KNGSYPNLSK 180

14. QLSSVSSFER FEIFPKESSW PKHNVTKGVT AACSHKGKSS FYRNLLWLTE KNGSYPNLSK 180

15. QLSSVSSFER FEIFPKESSW PKHSVTRGVT ASCSHKGKSS FYRNLLWLTE KNGSYPNLSK 180

16. QLSSVSSFER FEIFPKERSW PKHNITRGVT ASCSHKGKSS FYRNLLWLTE KNGSYPNLSK 180

17. QLSSVSSFER FEIFPKERSW PKHNVTRGVT ASCSHKGKSS FYRNLLWLTE KNGSYPNLSK 180

18. QLSSVSSFER FEIFPKESSW PNHTVTKGVT ASCSHKGRSS FYRNLLWLTK KNGSYPNLSK 180

19. QLSSVSSFER FEIFPKERSW PNHTTR-GVT AACPHARKSS FYKNLVWLTE ANGSYPNLSR 179

20. QLSSVSSFER FEIFPKERSW PKHNITRGVT AACSHKGKSS FYRNLLWLTE KNGSYPNLNK 180

21. QLSSVSSFER FEIFPKERSW PKHNITRGVT AACSHAGKSS FYKNLLWLTE TDGSYPKLSK 180

22. QLSSVSSFER FEIFPKGRSW PEHNIDIGVT AACSHAGKSS FYKNLLWLTE KDGSYPNLNK 180

23. QLSSVSSFER FEIFPKESSW PKHNTARGVT AACSHAGKSS FYRNLLWLTE KDGSYPNLKN 180

24. QLSSVSSFER FEIFSKESSW PKHTTG-GVT AACSHAGKSS FYRNLLWLTE KDGSYPNLNN 179

25. QLSSVTSFER FEIFPKETSW PKHNTTKGVT AACSHAGKCS FYRNLLWLTE KDGSYPNLNN 180

26. QLSSVSSFER FEIFPKESSW PNHNTN-GVT AACSHEGKSS FYRNLLWLTE KEGSYPKLKN 179

27. QLSSVSSLER FEIFPKESSW PNHTFN-GVT VSCSHRGKSS FYRNLLWLTK KGDSYPKLTN 179

28. QLSSVSSFEK FEIFPKTSSW PNHETTKGVT AACSYAGASS FYRNLLWLTK KGSSYPKLSK 180

*****:*:*: ****.* ** *:* **: .:*.: * **:**:**. .**:...

1. SYANNKEKEV LVLWGVHHPP NIGDQRALYH KENAYVSVVS SHYSRKFTPE IAKRPKVRDQ 239

2. SYANNKEKEV LVLWGVHHPP NIGNQKALYH TENAYVSVVS SHYSRKFTPE IAKRPKVRDQ 239

3. SYVNNKEKEV LVLWGVHHPP NIGNQRALYH TENAYVSVVS SHYSRRFTPE IAKRPKVRDQ 239

4. SYINDKGKEV LVLWGIHHPS TSADQQSLYQ NADAYVFVGS SRYSKKFKPE IAIRPKVRXX 240

5. SYTNNKGKEV LVIWGVHHPP TDSVQQTLYQ NKHTYVSVGS SKYYKRFTPE IVARPKVRGQ 240

6. SYTNNKGKEV LVIWGVHHPP TDSDQQTLYQ NNHTYVSVGS SKYYQRFTPE IVTRPKVRGQ 240

7. SYANNKEKEV LVLWGVHHPP NIGDQRALYH TENAYVSVVS SHYSRRFTPE IAKRPKVRDQ 239

8. SYANNKEKEV LVLWGVHHPP NIGDQRALYH KENAYVSVVS SHYSRKFTPE IAKRPKVRDQ 239

9. SYVNKKGKEV LVLWGVHHPS NMGDQRAIYH KENAYVSVLS SHYSRRFTPE IAKRPKVRDQ 240

10. SYVNNKEKEV LVLWGVHHPS NIGDQRAIYH TENAYVSVVS SHYSRRFTPE ITKRPKVRDQ 240

11. SYVNNKEKEV LVLWGVHHPS NIRDQRAIYH TENAYVSVVS SHYSRRFTPE IAKRPKVRGQ 239

12. SYVNNKEKEV LVLWGVHHPS NIGDQRAIYH TENAYVSVVS SHYSRRFTPE IAKRPKVRDQ 240

13. SYVNNKEKEV LVLWGVHHPS NIGDQRAIYH TENAYVSVVS SHYNRRFTPE IAKRPKVRDQ 240

14. SYVNNKEKEV LVLWGVHHPS NIEDQKTIYR KENAYVSVVS SHYNRRFTPE IAKRPKVRNQ 240

15. SYVNDKEKEV LVLWGVHHPS NIEDQKTIYR KENAYVSVVS SHYNRRFTPE IAKRPKVRDQ 240

16. SYVNNKEKEV LVLWGVHHPS NIEDQKTIYR KENAYVSVVS SNYNRRFTPE IAKRPKVRGQ 240

17. SYVNNKEKEV LVLWGVHHPS NIEDQKTIYR KENAYVSVVS SNYNRRFTPE IAERPKVRGQ 240

18. SYVNNKEKEV LVLWGVHHPS NIGDQRAIYH TENAYVSVVS SHYNRRFTPE IAKRPKVRDQ 240

19. SYVNNQEKEV LVLWGVHHPS NIEEQRALYR KDNAYVSVVS SNYNRRFTPE IAKRPKVRDQ 239

20. SYVNNKEKEV LVLWGVHHPS NIEDQKTLYR KENAYVSVVS SNYNRRFTPE IAERPKVRGQ 240

21. SYVNNKEKEV LVLWGVHHPS NIEDQKTLYR KENAYVSVVS SNYNRRFTPE IAERPKVRGQ 240

22. SYVNKKEKEV LILWGVHHPP NIENQKTLYR KENAYVSVVS SNYNRRFTPE IAERPKVRGQ 240

23. SYVNKKGKEV LVLWGVHHPS SIKEQQTLYQ KENAYVSVVS SNYNRRFTPE IAERPKVRDQ 240

24. SYVNKKGKEV LVLWGVHHPS NIKDQQTLYQ KENAYVSVVS SNYNRRFTPE IAERPKVRGQ 239

25. SYVNKKGKEV LVLWGVHHPS NIKDQQTLYQ KENAYVSVVS SNYNRRFTPE IAERPKVRGQ 240

26. SYVNKKGKEV LVLWGIHHPP NSKEQQNLYQ NENAYVSVVT SNYNRRFTPE IAERPKVRDQ 239

27. SYVNNKGKEV LVLWGVHHPS SSDEQQSLYS NGNAYVSVAS SNYNRRFTPE IAARPKVKDQ 239

28. SYVNNKGKEV LVLWGVHHPP TGTDQQSLYQ NADAYVSVGS SKYNRRFTPE IAARPKVRDQ 240

** *.: *** *:***:***. . .:*: :* . :*** * : *.*.::*.** *: ****:

1. EGRINYYWTL LEPGDTIIFE ANGNLIAPRY AFALSRGFGS GIINSNAPMD ECDAKCQTPQ 299

2. EGRINYYWTL LEPGDTIIFE ANGNLIAPRY AFALSRGFGS GIINSNAPMD KCDAKCQTPQ 299

3. EGRINYYWTL LEPGDTIIFE ANGNLIAPWY AFALSRGFGS GIITSNAPMD ECDAKCQTPQ 299

4. EGRMNYYWTL VEPGDKITFE ATGNLVVPRY AFAMERNAGS GIIISDTPVH DCNTTCQTPK 300

5. AGRMNYYWTL FDQGDTITFE ATGNLIAPWH AFALKKGSSS GIMLSDAQVH NCTTKCQTPH 300

6. AGRMNYYWTL LDQGDTITFE ATGNLIAPWH AFALNKGPSS GIMISDAHVH NCTTKCQTPH 300

7. EGRINYYWTL LEPGDTIIFE ANGNLIAPRF AFALSRGFGS GIITSNAPMD ECDAKCQTPQ 299

8. EGRINYYWTL LEPGDTIIFE ANGNLIAPRY AFALSRGFGS GIINSNAPMD ECDAKCQTPQ 299

9. EGRINYYWTL LEPGDTIIFE ANGNLIAPWY AFALSRGFGS GIIISNASMG ECDAKCQTPQ 300

10. EGRINYYWTL LEPGDTIIFE ANGNLIAPWY AFALSRGFGS GIITSNASMG ECDAKCQTPQ 300

11. EGRINYYWTL LEPGDTIIFE ANGNLIAPWY AFALSRGFGS GIITSNAPMN ECDAKCQTPQ 299

12. EGRINYYWTL LEPGDTIIFE ANGNLIAPWY AFALSRGFGS GIITSNASMD ECDAKCQTPQ 300

13. EGRINYYWTL LEPGDTIIFE ANGNLIAPWY AFALSRGFGS GIITSNASMD ECDAKCQTPQ 300

14. EGRINYYWTL LEPGDTIIFE ANGNLIAPWY AFALSRGFGS GIITSNASMD ECDAKCQTPQ 300

15. EGRINYYWTL LEPGDTIIFE ANGNLIAPWY AFALSRGFGS GIITSNVSMD ECDAKCQTPQ 300

16. EGRINYYWTL LEPGDTIIFE ANGNLIAPWY AFALSRGFGS GIITSNASMD ECDTKCQTPQ 300

17. AGRINYYWTL LEPGDTIIFE ANGNLIAPWH AFALNRGFGS GIITSNASMD ECDTKCQTPQ 300

18. EGRINYYWTL LEPGDTIIFE ANGNLIAPWY AFALSRGFGS GIITSNASMD ECDAKCQTPQ 300

19. SGRMNYYWTL LEPGDTIIFE ATGNLIAPWY AFALSRGPGS GIITSNAPLD ECDTKCQTPQ 299

20. AGRINYYWTL LEPGDTIIFE ANGNLIAPWH AFALSRGFGS GIITSNASMD ECDTKCQTPQ 300

21. AGRINYYWTL LEPGDTIIFE ANGNLIAPWY AFALSRDFGS GIITSNASMD ECDTKCQTPQ 300

22. AGRINYYWTL LEPGDTIIFE ANGNLIAPWY AFALNRGIGS GIITSNASMD ECDTKCQTPQ 300

23. AGRMNYYWTL LEPGDTIIFE ANGNLIAPWY AFALSRGFGS GIITSNASMH ECDTKCQTPQ 300

24. AGRINYYWTL LKPGDTIMFE ANGNLIAPWY AFALSRGFGS GIITSNASMH ECDTKCQTPQ 299

25. AGRMNYYWTL LEPGDTIIFE ANGNLIAPWY AFALSRGFGS GIITSNASMH ECNTKCQTPQ 300

26. AGRMNYYWTL LKPGDTIIFE ANGNLIAPMY AFALRRGFGS GIITSNASMH ECNTKCQTPL 299

27. HGRMNYYWTL LEPGDTIIFE ATGNLIAPWY AFALSRGFES GIITSNASMH ECNTKCQTPQ 299

28. AGRMNYYWTL LEPGDTITFE ATGNLIAPWY AFALNRGSGS GIITSDAPVH DCNTKCQTPH 300

:**** ::***.* ** *.***:.* . ***: *. * *** *:.:: .*::.****

1. GAINSSLPFQ NVHPVTIGEC PKYVRSAKLR MVTGLRNIPS IQSRGLFGAI AGFIEGGWTG 359

2. GAINSSLPFQ NVHPVTIGEC PKYVRSAKLR MVTGLRNIPS IQSRGLFGAI AGFIEGGWTG 359

3. GAINSSLPFQ NVHPVTIGEC PKYVRSAKLR MVTGLRNIPS IQSRGLFGAI AGFIEGGWTG 359

4. GAINTSLPFQ NIHPITIGKC PKYVKSTKLR LATGLRNIPS IQSRGLFGAI AGFIEGGWTG 360

5. GALKNNLPLQ NVHLFTIGEC PKYVKSTQLR MATGLRNIPS IQSRGLFGAI AGFIEGGRTG 360

6. GALKSNLPFQ NVHPSTIGEC PKYVKSTQLR MATGLRNIPS IQSRGLFGAI AGFIEGGWTG 360

7. GAINSSLPFQ NVHPVTIGEC PKYVRSAKLR MVTGLRNIPS IQSRGLFGAI AGFIEGGWTG 359

8. GAINSSLPFQ NVHPVTIGEC PKYVRSAKLR MVTGLRNIPS IQSRGLFGAI AGFIEGGWTG 359

9. GAINSSLPFQ NVHPVTIGEC PKYVRSTKLR MVTGLRNVPS IQSRGLFGAI AGFIEGGWTG 360

10. GAINSSLPFQ NVHPVTIGEC PKYVRSTKLR MVTGLRNIPS IQSRGLFGAI AGFIEGGWTG 360

11. GAINSSLPFQ NVHPVTIGEC PKYVRSTKLR MVTGLRNIPS IQSRGLFGAI AGFIEGGWTG 359

12. GAINSSLPFQ NVHPVTIGEC PKYVRSTKLR MVTGLRNIPS IQSRGLFGAI AGFIEGGWTG 360

13. GAINSSLPFQ NVHPVTIGEC PKYVRSTKLR MVTGLRNIPS IQSRGLFGAI AGFIEGGWTG 360

14. GAINSSLPFQ NVHPVTIGEC PKYVRSTKLR MVTGLRNIPS IQSRGLFGAI AGFIEGGWTG 360

15. GAINSSLPFQ NVHPVTIGEC PKYVRSTKLR MVTGLRNIPS IQSRGLFGAI AGFIEGGWTG 360

16. GAINSSLPFQ NVHPVTIGEC PKYVRSTKLR MVTGLRNIPS IQSRGLFGAI AGFIEGGWTG 360

17. GAINSSLPFQ NIHPVTIGEC PKYVRSTKLR MVTGLRNIPS IQSRGLFGAI AGFIEGGWTG 360

18. GAINSSLPFQ NVHPVTIGEC PKYVRSTKLR MVTGLRNIPS IQSRGLFGAI AGFIEGGWTG 360

19. GAINSSLPFQ NIHPVTIGEC PKYVRSTKLR MVTGLRNIPS VQSRGLFGAI AGFIEGGWTG 359

20. GAINSSLPFQ NIHPVTIGEC PKYVRSTKLR MVTGLRNIPS IQSRGLFGAI AGFIEGGWTG 360

21. GAINSSLPFQ NIHPVTIGEC PKYVKSTKLR MVTGLRNIPS IQSRGLFGAI AGFIEGGWTG 360

22. GAINSSLPFQ NIHPFTIGEC PKYVRSTKLR MVTGLRNIPS IQSRGLFGAI AGFIEGGWDG 360

23. GAINSSLPFQ NIHPVTIGEC PKYVRSTKLR MVTGLRNIPS IQSRGLFGAI AGFIEGGWTG 360

24. GAINSSLPFQ NIHPVTIGEC PKYVRSTKLR MVTGLRNIPS IQSRGLFGAI AGFIEGGWTG 359

25. GAINSSLPFQ NIHPVTIGEC PKYVRSTKLR MVTGLRNIPS IQSRGLFGAI AGFIEGGWTG 360

26. GAINSSLPYQ NIHPVTIGEC PKYVRSAKLR MVTGLRNIPS IQSRGLFGAI AGFIEGGWTG 359

27. GSINSNLPFQ NIHPVTIGEC PKYVRSTKLR MVTGLRNIPS IQYRGLFGAI AGFIEGGWTG 359

28. GAINSSLPFQ NIHPVTIGEC PKYVRSTKLR MATGLRNIPS IQSRGLFGAI AGFIEGGWTG 360

*:**:.**:* *:**.***:* ****:*:*** :.*****:** :* ******* ******** *

1. MVDGWYGYHH QNEQGSGYAA DQKSTQNAIN GI**T**NKVNSVI EKMNTQFTAV GKEFNKLERR 419

2. MVDGWYGYHH QNEQGSGYAA DQKSTQNAIN GI**T**NKVNSVI EKMNTQFTAV GKEFNKLERR 419

3. MVDGWYGYHH QNEQGSGYAA DQKSTQNAIN GI**T**NKVNSVI EKMNTQFTAV GKEFNKLERR 419

4. MVDGWYGYHH QNEQGSGYAA DLKSTQNAID EITNKVNSVI EKMNTQFTAV GKEFNHLEKR 420

5. MIDGWYGYHH QNEQGSGYAA DQKSTQIAID GINNKANSVI GKMNIQLTSV GKEFNSLEKR 420

6. MIDGWYGYHH QNEQGSGYAA DQKSTQIAID GINNKVNSII EKMNTQFTSV GKEFNDLEKR 420

7. MVDGWYGYHH QNEQGSGYAA DQKSTQNAIN GITNKVNSVI EKMNTQFTAV GKEFNKLERR 419

8. MVDGWYGYHH QNEQGSGYAA DQKSTQNAIN GITNKVNSVI EKMNTQFTAV GKEFNKLERR 419

9. MIDGWYGYHH QNEQGSGYAA DQKSTQNAIN GITNKVNSII EKMNTQFTAV GKEFNKLEKR 420

10. MIDGWYGYHH QNEQGSGYAA DQKSTQNAID GITNKVNSVI EKMNTQFTAV GKEFNKLERR 420

11. MMDGWYGYHH QNEQGSGYAA DQKSTQNAIN GITNKVNSVI EKMNTQFTAV GKEFNKLERR 419

12. MIDGWYGYHH QNEQGSGYAA DQKSTQNAIN GITNKVNSVI EKMNTQFTAV GKEFNKLERR 420

13. MIDGWYGYHH QNEQGSGYAA DQKSTQNAIN GITNKVNSVI EKMNTQFTAV GKEFNKLERR 420

14. MIDGWYGYHH QNEQGSGYAA DQKSTQNAIN GITNKVNSII EKMNTQFTAV GKEFNKLEKR 420

15. MIDGWYGYHH QNEQGSGYAA DQKSTQNAIN GITNKVNSVI EKMNTQFTAV GKEFNKLEKR 420

16. MIDGWYGYHH QNEQGSGYAA DQKSTQNAIN GITNKVNSVI EKMNTQFTAV GKEFNKLEKR 420

17. MIDGWYGYHH QNEQGSGYAA DQKSTQNAIN GITNKVNSVI EKMNTQFTAV GKEFNKLEKR 420

18. MIDGWYGYHH QNEQGSGYAA DQKSTQNAIN GITNKVNSVI EKMNTQFTAV GKEFNKLERR 420

19. MMDGWYGYHH QNEQGSGYAA DQKSTQNAIN GITNKVNSVI EKMNTQFTAV GKEFNKLEKR 419

20. MIDGWYGYHH QNEQGSGYAA DQKSTQNAIN GITNKVNSVI EKMNTQFTAV GKEFNKLEKR 420

21. MIDGWYGYHH QNEQGSGYAA DQKSTQNAIN WITNKVNSVI EKMNTQFTAV GKEFNKLEKR 420

22. MIDGWYGYHH QNEQGSGYAA DQKSTQNAIN GITNKVNSVI EKMNTQFTAV GKEFNKLEKR 420

23. MIDGWYGYHH QNEQGSGYAA DQKSTQNAIN GITNKVNSVI EKMNTQFTAV GKEFNNLEKR 420

24. MIDGWYGYHH QNEQGSGYAA DQKSTQNAIN GITNKVNSVI EKMNTQFTAV GKEFNNLEKR 419

25. MIDGWYGYHH QNEQGSGYAA DQKSTQNAIN GITNKVNSVI EKMNTQFTAV GKEFNNLEKR 420

26. MIDGWYGYHH QNEQGSGYAA DQKSTQNAIN GITNKVNSVI EKMNIQFTAV GKEFNKLEKR 419

27. MIDGWYGYHH QNEQGSGYAA DQKSTQNAIN GITNKVNSVI EKMNTQFTAV GKEFNNLEKR 419

28. MIDGWYGYHH QNEQGSGYAA DQKSTQNAID GITNKVNSVI EKMNTQFTAV GKEFNNLERR 420

*:******** ********** * *******: *******:* **** ***** *****:**:*

1. MENLNKKVDD GFIDIWTYNA ELLVLLENER TLDFHDSNVK NLYEKVKSQL KNNAKEIGNG 479

2. MENLNKKVDD GFIDIWTYNA ELLVLLENER TLDFHDSNVK NLYEKVKSQL KNNAKEIGNG 479

3. MENLNKKVDD GFLDIWTYNA ELLVLLENER TLDFHDSNVK NLYEKVKSQL KNNAKEIGNG 479

4. IENLNKKVDD GFLDIWTYNA ELLVLLENER TLDYHDSNVK NLYEKVRSQL KNNAKEIGNG 480

5. KENLNKTVDD RFLDVWTFNA ELLVLLENQR TLEFHDLNIK SLYEKVKSHL RNNDKEIGNG 480

6. IENLNKKVDD GFLDVWTYNA ELLILLENER TLDFHDFNVK NLYEKVKSQL RNNAKEIGNG 480

7. MENLNKKVDD GFLDIWTYNA ELLVLLENER TLDFHDSNVK NLYEKVKSQL KNNAKEIGNG 479

8. MENLNKKVDD GFIDIWTYNA ELLVLLENER TLDFHDSNVK NLYEKVKSQL KNNAKEIGNG 479

9. MENLNKKVDD GFLDIWTYNA ELLVLLENER TLDFHDLNVK NLYEKVKNQL KNNAKEIGNG 480

10. MENLNKKVDD GFLDIWTYNA ELLVLLENER TLDFHDSNVK NLYEKVKTQL KNNAKEIGNG 480

11. MENLNKKVDD GFLDIWTYNA ELLVLLENER TLDFHDSNVK NLYEKVKSQL KNNAKEIGNG 479

12. MENLNKKVDD GFLDIWTYNA ELLVLLENGR TLDFHDSNVK NLYEKVKSQL KNNAKEIGNG 480

13. MENLNKKVDD GFLDIWTYNA ELLVLLENER TLDFHDSNVK NLYEKVKSQL KNNAKEIGNG 480

14. MENLNKKVDD GFLDIWTYNA ELLVLLENER TLDFHDSNVK NLYEKVKSQL KNNAKEIGNG 480

15. MENLNKKVDD GFLDIWTYNA ELLVLLENER TLDFHDSNVK NLYEKVKSQL KNNAKEIGNG 480

16. MENLNKKVDD GFLDIWTYNA ELLVLLENER TLDFHDSNVK NLYEKVKSQL KNNAKEIGNG 480

17. MENLNKKVDD GFLDIWTYNA ELLVLLENER TLDFHDSNVK NLYEKVKSQL KNNAKEIGNG 480

18. MENLNKKVDD GFLDIWTYNA ELLVLLENER TLDFHDSNVK NLYEKVKSQL KNNAKEIGNG 480

19. MENLNKKVDD GFMDIWTYNA ELLVLLENER TLDFHDSNVK NLYEKVKNQL RNNAKELGNG 479

20. MENLNKKVDD GFLDIWTYNA ELLVLLENER TLDFHDSNVK NLYEKVKSQL KNNAKEIGNG 480

21. MENLNKKVDD GFLDIWTYNA ELLVLLENER TLDFHDSNVK NLYEKVKNQL RNNAKEIGNG 480

22. MENLNKKVDD GFLDIWTYNA ELLVLLENER TLDFHDSNVK NLYEKVKNQL RNNAKEIGNG 480

23. MENLNKKVDD GFLDIWTYNA ELLILLENER TLDFHDSNVK NLYEKVKSQL RNNAKEIGNG 480

24. MENLNKKVDD GFLDIWTYNA ELLVLLENER TLDFHDSNVK NLYEKVKNQL RNNAKEIGNG 479

25. MENLNKKVDD GFLDIWTYNA ELLVLLENER TLDFHDSNVK NLYEKVKSQL RNNAKEIGNG 480

26. MENLNNKVDD GFLDIWTYNA ELLVLLENER TLDFHDSNVK NLYEKVKSQL KNNAKEIGNG 479

27. MENLNKKVDD GFLDIWTYNA ELLVLLENER TLDFHDLNVK NLYEKVKSQL KNNAKEIGNG 479

28. IENLNKKVDD GFLDIWTYNA ELLVLLENER TLDFHDSNVR NLYEKVKSQL KNNAKEIGNG 480

:****:**** **:******* ***:**** * ***:** **: ******:.** :*****:***

1. CFEFYHKCND ECMESVKNGT YDYPKYSEES KLNREKIDGV KLESMGVYQI LAIYSTVASS 539

2. CFEFYHKCND ECMESVKNGT YDYPKYSEES KLNREKIDGV KLESMGVYQI LAIYSTVASS 539

3. CFEFYHKCNN ECMESVKNGT YDYPKYSEES KLNREKIDGV KLESMGVYQI LAIYSTVASS 539

4. CFEFYHKCDN TCMESVKNGT YDYPKYSEEA KLNREEIDGV KLESTRIYQI LAIYSTVASS 540

5. CFEFYHKRDN ECLECVKNGT YNYPKYSEES KFNREEIVGV KLESMGIHQI LAIYSTVASS 540

6. CFEFYHKCDN ECMESVKNGT YNYPKYSEES KLNREKIDGV KLESMGVHQI LAIYSTVASS 540

7. CFEFYHKCND ECMESVKNGT YDYPKYSEES KLNRERIDGV KLESMGVYQI LAIYSTVASS 539

8. CFEFYHKCND ECMESVKNGT YDYPKYSEES KLNREKIDGV KLESMGVYQI LAIYSTVASS 539

9. CFEFYHKCNN ECMESVKNGT YDYPKYSKES KLNREKIDGV KLESMGVYQI LAIYSTVASS 540

10. CFEFYHKCNN ECMESVKNGT YDYPKYSEES KLNREKIDGV KLESMGVYQI LAIYSTVASS 540

11. CFEFYHKCNN ECMESVKNGT YDYPKYSEES KLNREKIDGV KLESMGVYQI LAIYSTVASS 539

12. CFEFYHKCNN ECMESVKNGT YDYPKYSEES KLNRGKIDGV KLESMGVYQI LAIYSTVASS 540

13. CFEFYHKCNN ECMESVKNGT YDYPKYSEES KLNREKIDGV KLESMGVYQI LAIYSTVASS 540

14. CFEFYHKCNN ECMESVKNGT YDYPKYSEES KLNREKIDGV KLESMGVYQI LAIYSTVASS 540

15. CFEFYHKCNN ECMESVKNGT YDYPKYSEES KLNREKIDGV KLESMGVYQI LAIYSTVASS 540

16. CFEFYHKCNN ECMESVKNGT YDYPKYSEES KLNREKIDGV KLESMGVYQI LAIYSTVASS 540

17. CFEFYHKCNN ECMESVKNGT YDYPKYSEES KLNREKIDGV KLESMGVYQI LAIYSTVASS 540

18. CFEFYHKCNN ECMESVKNGT YDYPKYSEES KLNREKIDGV KLESMGVYQI LAIYSTVASS 540

19. CFEFYHKCDN ECMESVKNGT YDYPKYSEES KLNREKIDGV KLESMGVYRI LAIYSTVASS 539

20. CFEFYHKCNN ECMESVKNGT YDYPKYSEES KLNREKIDGV KLESMGVYQI LAIYSTVASS 540

21. CFEFYHKCNN ECMESVKNGT YDYPKYSEES KLNREKIDGV KLESMGVYQI LAIYSTVASS 540

22. CFEFYHKCNN ECMESVKNGT YDYPKFSEES KLNREKIDGV KLESMGVYQI LAIYSTVASS 540

23. CFEFYHKCNN ECMESVKNGT YDYPKYSEES KLNREKIDGV KLESMGVYQI LAIYSTVASS 540

24. CFEFYHKCNN ECMESVKNGT YDYPKYSEES KLNREKIDGV KLESMGVYQI LAIYSTAASS 539

25. CFEFYHKCNN ECMESVKNGT YDYPKYSEES KLNREKIDGV KLESMGVYQI LAIYSTVASS 540

26. CFEFYHKCDN ECMESVRNGT YDYPKYSEES KLNREKVDGV KLESMGIYQI LAIYSTVASS 539

27. CFEFYHKCDN ECMESVRNGT YDYPKYSEES KLNREKIDGV KLESMGVYQI LAIYSTVASS 539

28. CFEFYHKCDD ACMESVRNGT YDYPKYSEES KLNREEIDGV KLESMGVYQI LAIYSTVASS 540

******** ***** ***** **** **** **** ******

1. LVLLVSLGAI SFWMCSNGSL QCRICI 565

2. LVLLVSLGAI SFWMCSNGSL QCRICI 565

3. LVLLVSLGAI SFWMCSNGSL QCRICI 565

4. LVLVVSLGAI SFWMCSNGSL QCRICI 566

5. LVLLVSLGAI SFWMCSNGSL QCRVCI 566

6. LVLLVSLGAI SFWMCSNGSL QCRICI 566

7. LVLLVSLGAI SFWMCSNGSL QCRICI 565

8. LVLLVSLGAI SFWMCSNGSL QCRICI 565

9. LVLLVSLGAI SFWMCSNGSL QCRICI 566

10. LVLLVSLGAI SFWMCSNGSL QCRICI 566

11. LVLLVSLGAI SFWMCSNGSL QCRICI 565

12. LVLLVSLGAI SFWMCSNGSL QCRICI 566

13. LVLLVSLGAI SFWMCSNGSL QCRICI 566

14. LVLLVSLGAI SFWMCSNGSL QCRICI 566

15. LVLLVSLGAI SFWMCSNGSL QCRICI 566

16. LVLLVSLGAI SFWMCSNGSL QCRICI 566

17. LVLLVSLGAI SFWMCSNGSL QCRICI 566

18. LVLLVSLGAI SFWMCSNGSL QCRICI 566

19. LVLLVSLGAI SFWMCSNGSL QCRICI 565

20. LVLLVSLGAI SFWMCSNGSL QCRICI 566

21. LVLLVSLGAI SFWMCSNGSL QCRICI 566

22. LVLLVSLGAI SFWMCSNGSL QCRICI 566

23. LVLLVSLGAI SFWMCSNGSL QCRICI 566

24. LVLLVSLGAI SFWMCSNGSL QCRICI 565

25. LVLLVSLGAI SFWMCSNGSL QCRICI 566

26. LVLLVSLGAI SFWMCSNGSL QCRICI 565

27. LVLLVSLGAI SFWMCSNGSL QCRICI 565

28. LVLLVSLGAI SFWMCSNGSL QCRICI 566

.*** ********** ******

Bảng 3. Các polypeptit được biểu hiện ở P. pastoris.

Sự biểu hiện và liên kết của CR6261 được xác định như được mô tả và tỷ lệ của liên kết và các tín hiệu biểu hiện được tính.

BỘ 1					Khu vực peptit dung hợp				Vòng B				
					337	340	352	353	402	406	409	413	416
dòng	tín hiệu liên kết CR6261	tín hiệu HTRF	tỉ lệ	số lần tăng lên của tỉ lệ so với mini-HA H1 bố mẹ	E, I, K, V	I, K, R, T	D, F, V, Y	I, K, R, T	E, K, M, V	F, I, N, S, T, Y	A, G, I, R, T, V	F, I, N, S, T, Y	H, I, L, N, R, S
239E11	1076944	1492	721,81	121,52	K	I	Y	T	M	F	I	N	R
127H1	800024	6572	121,73	20,49	K	K	F	T	M	Y	I	Y	S
171E5	879704	11508	76,44	12,87	K	T	F	T	M	I	A	F	S
239D2	570424	9279	61,47	10,35	K	K	F	T	M	I	V	F	N
247B2	414984	7583	54,73	9,21	K	I	Y	T	V	Y	I	F	S
253D4	395824	7546	52,45	8,83	K	T	F	T	M	Y	A	Y	H
252F5	421824	8621	48,93	8,24	V	K	Y	T	M	Y	V	Y	N
220C9	1086064	22606	48,04	8,09	K	T	F	T	M	F	T	Y	L
125D3	139824	2937	47,61	8,02	K	K	F	T	M	Y	G	T	H
137C11	416504	9167	45,44	7,65	V	K	F	T	M	Y	I	N	H
131B5	844344	20419	41,35	6,96	K	T	F	T	M	I	V	Y	H
233F11	583024	14389	40,52	6,82	K	K	Y	T	M	T	I	G	S
234C5	377864	9465	39,92	6,72	I	I	Y	T	M	F	T	N	L
115A1	1176904	30389	38,73	6,52	K	K	Y	T	M	I	V	Y	I
185G7	505864	13560	37,31	6,28	K	K	Y	T	M	I	V	I	S
275D4	327344	9030	36,25	6,10	K	K	Y	T	M	T	T	S	S
244B8	273744	7757	35,29	5,94	I	T	Y	T	M	Y	A	I	S
252B8	284984	8252	34,54	5,81	K	I	Y	T	M	S	I	N	L
213C11	667024	20624	32,34	5,44	V	K	Y	T	M	I	V	F	H
174G3	491184	15320	32,06	5,40	K	T	Y	K	V	S	G	Y	L
125D10	133904	4241	31,57	5,31	K	I	Y	T	M	Y	V	N	R
127A7	233064	7498	31,08	5,23	E	T	Y	T	M	I	I	I	L
304G11	110504	3588	30,8	5,19	K	K	Y	K	M	F	T	F	S
162A11	364024	11939	30,49	5,13	V	K	Y	T	M	F	A	F	I
271F10	315304	10348	30,47	5,13	I	K	Y	T	M	I	A	I	L
218G11	958504	33710	28,43	4,79	I	T	Y	I	M	I	I	I	N
251C8	269544	9634	27,98	4,71	K	T	Y	K	M	Y	I	N	L
258A6	165624	6004	27,59	4,64	I	T	Y	T	M	Y	T	F	H
134A4	456304	17366	26,28	4,42	K	I	Y	I	M	I	A	Y	N
214C11	317904	12120	26,23	4,42	E	I	Y	T	M	Y	V	S	S
182G8	399864	15262	26,2	4,41	K	K	Y	T	M	T	V	I	I
113E7	966064	38018	25,41	4,28	K	K	F	T	M	Y	T	I	H
230G9	854584	34093	25,07	4,22	K	K	Y	T	M	Y	T	F	R
222G4	419064	16996	24,66	4,15	K	T	F	I	V	I	I	Y	L
182D7	418944	17096	24,51	4,13	I	T	Y	T	M	I	I	F	N
272H2	263264	10844	24,28	4,09	K	T	Y	T	M	S	A	N	H
191C8	309064	12753	24,23	4,08	I	T	Y	T	V	I	A	F	I
123C10	237824	9843	24,16	4,07	K	I	Y	K	M	F	A	T	L
284B9	1663504	70812	23,49	3,95	K	T	Y	R	M	I	R	T	L
134A3	531784	23414	22,71	3,82	K	K	F	I	M	I	I	N	S
188F4	287384	12888	22,3	3,75	K	K	Y	T	M	S	V	T	H
189B7	336344	15207	22,12	3,72	E	T	F	T	M	Y	V	F	N
148D5	329144	14994	21,95	3,70	E	T	Y	I	M	F	G	S	H
194C8	242304	11113	21,8	3,67	I	T	F	T	M	F	V	F	I
188A8	279144	13001	21,47	3,61	K	T	Y	K	M	F	V	S	I
162B3	279584	13159	21,25	3,58	V	T	Y	T	M	Y	T	N	N
204C5	832784	39330	21,17	3,56	V	K	F	T	V	I	I	Y	L
216E5	334904	15873	21,1	3,55	V	T	F	T	M	F	R	Y	R
129C2	199464	9486	21,03	3,54	V	R	Y	I	M	I	I	Y	S
286E8	158704	7662	20,71	3,49	E	I	F	T	M	F	I	Y	S
264G4	180504	8751	20,63	3,47	K	R	Y	T	V	I	V	F	S
214C4	302264	14709	20,55	3,46	I	I	F	T	V	F	A	S	S
125A8	212224	10327	20,55	3,46	K	I	F	T	V	I	V	Y	I

Bảng 4. Các polypeptit được biểu hiện ở P. pastoris. Sự biểu hiện và liên kết của CR6261 được xác định như được mô tả và tỷ lệ của liên kết và các tín hiệu biểu hiện được tính.

BỘ 1					Khu vực peptit dung hợp				Vòng B				
					337	340	352	353	402	406	409	413	416
đông	tín hiệu liên kết CR6261	tín hiệu HTRF	tỉ lệ	số lần tăng lên của tỉ lệ so với mini-HA H1 bố mẹ	E, I, K, V	I, K, R, T	D, F, V, Y	I, K, R, T	E, K, M, V	F, I, N, S, T, Y	A, G, I, R, T, V	F, I, N, S, T, Y	H, I, L, N, R, S
123G2	498584	24442	20,4	3,43	I	T	Y	I	M	Y	T	F	L
187C6	345464	16932	20,4	3,43	E	K	Y	K	M	F	I	I	H
134H10	591704	29253	20,23	3,41	K	T	Y	T	V	I	T	F	I
187H10	299224	15289	19,57	3,29	K	T	Y	I	M	I	G	F	L
101D4	336584	17243	19,52	3,29	I	K	Y	I	M	I	I	S	N
193B6	206904	10650	19,43	3,27	K	K	Y	R	M	F	I	S	N
137C5	295944	15406	19,21	3,23	I	R	F	T	V	I	I	N	N
112F3	449824	24169	18,61	3,13	V	R	F	I	M	I	I	Y	S
176A5	193104	10476	18,43	3,10	I	T	F	T	V	F	I	F	I
213B2	131704	7178	18,35	3,09	K	K	Y	T	M	T	V	F	L
307A10	114984	6348	18,11	3,05	I	K	F	T	M	Y	G	Y	H
126C3	219944	12413	17,72	2,98	E	T	F	I	M	F	G	T	I
263B6	151184	8800	17,18	2,89	I	T	Y	I	M	S	T	Y	I
138F11	147864	8788	16,83	2,83	E	R	Y	R	M	F	V	F	L
134D3	303504	18129	16,74	2,82	E	R	F	I	M	Y	T	F	S
131D5	344504	20857	16,52	2,78	V	T	Y	I	V	I	A	F	S
138F8	347704	21081	16,49	2,78	K	T	Y	I	M	Y	A	F	H
301F11	116904	7108	16,45	2,77	V	T	F	T	V	Y	I	S	H
112G6	543944	33149	16,41	2,76	V	R	Y	I	M	F	I	S	I
245C9	180024	10980	16,4	2,76	V	R	F	T	V	F	V	T	L
123E2	477064	29184	16,35	2,75	V	T	Y	T	V	F	V	F	S
266A11	90584	5696	15,9	2,68	V	T	Y	T	M	Y	I	T	R
104C4	521224	34458	15,13	2,55	V	K	Y	I	M	F	G	F	N
194E4	408584	27424	14,9	2,51	E	K	F	T	M	I	T	F	I
206B11	358744	24697	14,53	2,45	V	R	Y	T	M	F	T	I	L
192C4	343184	23932	14,34	2,41	K	T	Y	K	M	I	V	T	N
125H3	317384	22785	13,93	2,35	I	T	F	T	M	I	A	Y	R
145C9	182344	13108	13,91	2,34	I	T	F	I	V	Y	I	S	N
243D6	132144	9596	13,77	2,32	I	R	F	T	M	N	V	Y	R
182D3	142664	10487	13,6	2,29	I	T	Y	R	M	F	A	G	S
181H9	310504	23153	13,41	2,26	V	K	F	I	M	F	V	F	N
163E3	183544	14033	13,08	2,20	E	K	Y	K	M	I	V	I	L
145E7	132224	10312	12,82	2,16	I	T	F	K	V	I	I	F	S
275G3	115104	9180	12,54	2,11	V	T	Y	I	M	T	A	S	S
191D5	123824	10048	12,32	2,07	I	R	F	T	M	T	G	F	S
188G10	142504	11593	12,29	2,07	V	T	Y	I	V	I	A	F	S
171F6	140464	11555	12,16	2,05	K	T	Y	T	M	S	T	Y	L
125C2	83624	7009	11,93	2,01	I	I	F	T	V	I	T	S	S
206B8	285824	24166	11,83	1,99	V	I	Y	T	M	I	T	F	H
145F2	498504	42457	11,74	1,98	I	K	F	T	M	F	R	F	S
199F3	328504	29850	11,01	1,85	K	T	Y	T	M	N	G	S	S
181H11	186664	17205	10,85	1,83	V	T	Y	T	M	I	I	N	R
188C8	113344	10520	10,77	1,81	I	K	Y	T	M	S	T	Y	L
189E10	188864	18252	10,35	1,74	K	T	Y	T	M	S	G	S	S
146G7	533864	52422	10,18	1,71	V	T	Y	I	M	Y	T	T	I
182H2	109624	10976	9,99	1,68	K	I	F	T	V	I	I	T	L
262B9	94744	9584	9,89	1,66	I	K	Y	T	M	F	R	F	R
145E8	211504	21732	9,73	1,64	E	K	F	K	V	I	V	F	I
249B11	145184	14995	9,68	1,63	K	K	F	T	M	S	T	G	H
182C6	92944	9939	9,35	1,57	K	R	D	I	M	F	I	N	N
SEQ ID NO: 6 AV + 2SD			9,28	1,56									
SEQ ID NO: 6 AV	238077	40100	5,94	1,00									

Bộ 2					Khu vực peptit dung hợp				Vòng B				
					337	340	352	353	402	406	409	413	416
dòng	tín hiệu liên kết CR6261	tín hiệu HTRF	tỉ lệ	số lần tăng lên của tỉ lệ so với SEQ ID NO:6 bố mẹ	A, E, I, K, T, V	F, I, N, S, T, Y	A, D, F, I, N, S, T, V, Y	E, G, I, K, R, V	M, R, T	F, H, L, Y	F, I, S, T	E, K, M, V	I, L, R, S
86B4	1077144	13862	77,7	13,08	K	N	Y	K	M	F	I	M	I
7A7	987824	13452	73,43	12,36	T	N	Y	V	M	Y	F	E	R
55G7	616184	8767	70,28	11,83	K	N	Y	V	M	Y	I	M	L
71H2	1109984	16750	66,27	11,16	K	N	F	K	M	L	I	V	S
86B3	900904	14448	62,35	10,50	K	N	Y	K	M	L	I	V	R
71A4	1064144	17597	60,47	10,18	T	N	Y	V	M	Y	F	E	R
51G3	460304	7773	59,22	9,97	T	I	F	V	M	L	F	E	S
84B8	582144	10091	57,69	9,71	K	N	Y	I	M	F	F	M	S
79C2	364184	7116	51,18	8,62	T	N	Y	R	M	F	T	V	S
69G8	481344	9479	50,78	8,55	I	N	F	R	M	L	I	V	L
79D5	702584	13981	50,25	8,46	A	N	F	K	M	L	F	V	L
54H4	291744	5857	49,81	8,39	K	I	Y	K	M	L	I	E	L
11H6	427384	9146	46,73	7,87	K	N	Y	E	M	F	T	E	S
90A9	413664	9025	45,84	7,72	K	S	Y	V	M	Y	T	V	S
75G5	1011384	26695	37,89	6,38	E	S	Y	V	M	L	F	E	R
8A10	360104	9630	37,39	6,29	K	N	Y	V	M	L	I	V	R
72D4	329944	8881	37,15	6,25	V	N	F	R	M	F	S	M	S
74H9	1283144	35494	36,15	6,09	K	N	F	K	M	Y	F	M	S
88C5	471424	13355	35,3	5,94	K	N	Y	R	M	L	I	V	R
61A9	383064	10864	35,26	5,94	T	N	F	R	M	F	F	E	L
86H9	457344	13340	34,28	5,77	K	N	F	G	M	F	T	V	S
71D3	1573024	46711	33,68	5,67	I	S	Y	V	M	F	I	V	L
9C6	270984	8235	32,91	5,54	K	T	Y	V	M	Y	T	K	I
81F11	317824	9964	31,9	5,37	K	I	F	V	M	F	F	V	S
84E10	255064	7996	31,9	5,37	I	N	F	R	M	F	S	V	S
71C4	1350144	44339	30,45	5,13	K	N	F	G	M	F	I	V	S
84D3	84424	2920	28,91	4,87	E	N	F	K	M	L	I	E	S
96H8	205904	7224	28,5	4,80	K	Y	Y	K	M	F	I	M	S
85A7	235704	8416	28,01	4,72	K	N	Y	E	M	L	F	V	R
50G10	264144	9470	27,89	4,70	T	N	F	E	M	F	F	V	S
6A1	299824	10912	27,48	4,63	A	N	F	R	M	F	F	M	S
91C4	1157424	44837	25,81	4,35	K	N	F	G	M	L	I	M	R
2C4	258264	10139	25,47	4,29	I	N	F	V	M	F	I	V	L
63C3	188184	7625	24,68	4,15	E	T	Y	K	M	L	F	V	L
850	196024	8115	24,16	4,07	K	N	V	G	M	F	F	V	I
67C10	306104	12907	23,72	3,99	E	T	F	V	M	F	F	M	L
10F9	165984	7113	23,34	3,93	I	I	Y	V	M	Y	F	E	R
4C1	385504	16548	23,3	3,92	K	N	S	V	M	F	I	E	I
86G3	183944	7995	23,01	3,87	T	S	Y	V	M	F	T	V	L
51G10	215264	9727	22,13	3,73	A	N	Y	R	M	F	I	K	S
58A5	90744	4142	21,91	3,69	V	T	F	R	M	L	I	M	S
56F8	235344	10823	21,74	3,66	I	N	F	E	M	F	T	E	L
67C11	209184	9856	21,22	3,57	K	Y	Y	I	M	F	F	E	I
91C8	333584	16012	20,83	3,51	K	N	F	G	M	L	I	K	S
48B11	302864	14946	20,26	3,41	I	N	A	G	M	L	I	E	S
78F11	84104	4155	20,24	3,41	I	I	F	R	M	Y	F	E	I

Bộ 2					Khu vực peptit đúng hợp				Vòng B				
					337	340	352	353	402	406	409	413	416
dòng	tín hiệu liên kết CR6261	tín hiệu HTRF	tỉ lệ	số lần tăng lên của tỉ lệ so với SEQ ID NO:6 bố mẹ	A,E,I,K,T,V	F,I,N,S,T,Y	A,D,F,I,N,S,T,V,Y	E,G,I,K,R,V	M,R,T	F,H,L,Y	F,I,S,T	E,K,M,V	I,L,R,S
76A10	136984	6841	20,02	3,37	I	Y	F	V	M	Y	F	E	I
55H2	58104	2984	19,47	3,28	I	I	Y	V	M	F	F	V	S
74D7	358784	18453	19,44	3,27	K	N	A	G	M	F	I	M	S
11B4	166464	8679	19,18	3,23	T	S	F	V	M	Y	T	V	S
56F4	185984	9740	19,09	3,21	T	T	F	E	M	F	S	M	S
71E7	202704	10688	18,97	3,19	K	N	S	R	M	Y	I	E	S
48B10	102904	5480	18,78	3,16	I	F	F	K	M	L	F	M	S
48D11	120584	6807	17,71	2,98	E	Y	Y	V	M	F	T	V	S
35H3	106224	6092	17,44	2,94	V	S	F	V	M	L	S	M	R
53G10	107784	6188	17,42	2,93	T	N	F	V	M	L	T	V	S
86F1	158624	9145	17,35	2,92	I	I	F	V	M	Y	I	V	I
9C10	114144	6595	17,31	2,91	I	I	Y	V	M	H	S	V	S
6E12	372504	22044	16,9	2,85	E	N	F	I	M	L	F	V	L
2D9	316024	19245	16,42	2,76	K	N	N	I	M	Y	F	E	L
27B10	187344	11465	16,34	2,75	K	N	N	V	M	L	F	E	S
79F8	185264	11801	15,7	2,64	I	N	V	I	M	F	T	E	S
11F4	150824	9996	15,09	2,54	I	Y	F	V	M	Y	F	V	L
60A2	92664	6166	15,03	2,53	E	N	Y	V	M	F	S	E	L
58C8	277144	18603	14,9	2,51	A	S	Y	I	M	L	S	E	L
12C6	289184	20023	14,44	2,43	I	N	S	V	M	L	I	E	L
89F11	84824	5908	14,36	2,42	T	I	Y	I	M	L	S	V	S
96G5	108264	7589	14,27	2,40	V	N	F	I	M	Y	F	M	S
29C2	177904	12921	13,77	2,32	K	N	F	G	M	Y	F	M	R
56D2	145624	10658	13,66	2,30	E	T	F	I	M	F	F	K	S
66C8	184544	13591	13,58	2,29	K	N	V	I	M	L	F	V	L
69D2	445704	34266	13,01	2,19	V	F	F	V	M	Y	T	E	S
75E9	134504	10422	12,91	2,17	I	I	F	G	M	F	S	E	I
97G10	253104	20061	12,62	2,12	E	S	F	I	M	F	F	E	I
36E4	196104	15917	12,32	2,07	I	N	N	K	M	F	F	V	L
7D9	77824	6320	12,31	2,07	K	N	F	V	M	F	F	M	L
1F2	148544	12244	12,13	2,04	K	N	Y	V	M	F	F	M	I
76D10	113664	9729	11,68	1,97	T	N	A	K	M	L	T	E	S
36H2	171144	14761	11,59	1,95	T	N	Y	K	M	H	F	M	R
86G2	69704	6069	11,49	1,93	E	N	F	V	M	L	I	E	R
63D3	145784	13100	11,13	1,87	K	N	I	G	M	F	T	E	L
96A7	83304	7575	11	1,85	V	I	F	V	M	F	S	V	S
36D6	71304	6569	10,85	1,83	I	N	A	G	M	F	T	E	I
91F10	14784	1394	10,6	1,78	T	N	Y	G	M	F	I	E	R
80F10	90864	8609	10,55	1,78	I	S	V	V	M	L	I	E	S
75H8	103304	10074	10,25	1,73	A	N	N	V	M	F	F	M	S
57B8	58384	5800	10,07	1,70	K	I	Y	I	M	F	F	V	I
8D7	73424	7324	10,03	1,69	K	N	F	V	M	L	F	E	L
58A11	53264	5363	9,93	1,67	V	T	Y	I	M	F	T	V	S
7B6	60384	6137	9,84	1,66	K	I	S	E	M	F	I	M	S
87H5	78104	7994	9,77	1,64	E	I	F	I	M	F	F	V	S
70F6	418624	43334	9,66	1,63	K	N	I	G	M	L	T	E	R
26H1	79744	8268	9,64	1,62	E	N	F	I	M	L	S	V	I
78G2	56704	6055	9,36	1,58	V	I	Y	G	M	L	F	E	S
SEQ ID NO: 6 AV + 2SD			9,28	1,55									
SEQ ID NO	238077	40100	5,94	1,00									

Bảng 5. Các polypeptit được biểu hiện ở HEK293F.

Sự biểu hiện và liên kết của CR6261 được xác định như được mô tả và tỷ lệ của liên kết và các tín hiệu biểu hiện được tính. Các đột biến được bao gồm trong mỗi dòng được thể hiện trong Bảng 4 và Bảng 5.

Dòng	Tín hiệu liên kết CR6261	Tín hiệu HTRF	tỉ lệ	Số lần tăng lên của tỉ lệ so với SEQ ID NO: 6 bố mẹ
127H1	24150000	327363	73,77	4,25
86B4	19970680	334887	59,63	3,44
171E5	6625080	235511	28,13	1,62
7A7	6191080	242461	25,53	1,47
71H2	21080360	336346	62,67	3,61
220C9	8493560	162872	52,15	3,00
131B5	5725640	139561	41,03	2,36
115A1	9557640	175377	54,50	3,14
74H9	26144240	344988	75,78	4,37
71C4	6413600	214495	29,90	1,72
91C4	8442400	245138	34,44	1,98
113E7	13005960	260748	49,88	2,87
6E12	15326000	309443	49,53	2,85
181H9	11892520	324690	36,63	2,11
SEQ ID NO: 6 AV	5661550	326077	17,36	1,00

Bảng 6. Biến đổi trình tự có trong tự nhiên ở vị trí được chỉ ra ở dạng tỷ lệ % của tổng số các trình tự cho mỗi typ phụ

Vị trí	axit amin	H1	H3	H5	H7
337	V	67	99	19	100
	I	32	1	2	
	T	0,8		3	
	S			73	
	Y			0,1	
	N			0,5	

	A			2	
	G			0,1	
340	I	99		21	98
	V	0,43			
	T	0,03	0,5		
	K		97		
	R		2	47	
	G			29	
	E			0,3	
	S				2
352	F	100	100	100	100
353	I	99,9	100	100	100
	L	0,1			
402	M	100		100	
	T		99,8		100
	S		0,02		

Bảng 7. Tinh chế và độ mạnh của liên kết mAb của các polypeptit

	SEQ ID NO:	Thể tích dịch nổi bề mặt (ml)	Hiệu suất (mg/l dịch nuôi cấy)	Tinh chế từ HP-SEC (%)	K_d^{app} CR6261 (nM)	K_d^{app} CR9114 (nM)
s127H1	35	1376	9,0	100,0	130	10

s86B4	36	1380	9,0	96,0	150	13
s55G7	37	1460	18,1	100,0	150	9
s74H9	34	1335	11,3	99,7	130	10
s6E12	38	1479	13,1	90,8	390	34

Bảng 8. Khối lượng phân tử như được xác định bằng SEC-MALS đối với các polypeptit theo sáng chế và các phức hợp của chúng với các đoạn Fab của CR6261 và CR9114. Các trị số theo lý thuyết (theo lý thuyết) được ước tính dựa trên trình tự của polypeptit theo sáng chế (cho là monome) và sự đóng góp thêm của khoảng 10 kDa từ glycan được gắn vào. Khối lượng phân tử của các đoạn Fab của CR6261, CR9114 và CR8020 cũng được xác định bằng SEC-MALS, và lần lượt là 48, 49 và 47 kDa.

	SEQ ID NO:	MW (kDa)		Phức hợp MW với CR6261 (kDa)		Phức hợp MW với CR9114 (kDa)	
		Theo lý thuyết	Quan sát được	Theo lý thuyết	Quan sát được	Theo lý thuyết	Quan sát được
s127H1	35	40	39	87	74	86	83
s86B4	36	40	40	88	75	87	83
s55G7	37	40	40	90	66	87	80
s74H9	34	40	41	89	72	88	83
s6E12	38	40	40	88	67	87	80

Bảng 9: Các đột biến được tạo ta trong SEQ ID NO: 156. Các axit amin tương ứng trong SEQ ID NO: 1 (nguyên chiều dài, với HA) và SEQ ID NO: 52 cũng được thể hiện.

Bộ 1

Vị trí	gốc		axit amin được đưa vào
	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 156	
337	I	I	E, K, V
340	I	I	K, R, T
352	F	F	D, V, Y
353	I	I	K, R, T
406	F	S	I, N, T, Y, S
409	V	T	A, G, I, R, T, V
413	F	G	I, N, S, T, Y, G
416	L	S	H, I, N, R, S

Bộ 2

Vị trí	gốc		axit amin được đưa vào
	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 156	
337	I	I	A, E, K, T, V
340	I	I	F, N, S, T, Y
352	F	F	A, D, I, N, S, T, V, Y
353	I	I	E, G, K, R, V
406	F	S	F, H, L, Y, S
409	V	T	F, I, S, T
413	F	G	E, K, M, V, G

416	L	S	I, R, S

Bảng 10. Khối lượng phân tử như được xác định bằng SEC-MALS đối với các polypeptit theo sáng chế và các phức hợp của chúng với các đoạn Fab của CR6261 và CR9114. Các giá trị lý thuyết (trong ngoặc đơn) được ước lượng trên cơ sở trình tự của polypeptit theo sáng chế (giả định là trime) và sự đóng góp bổ sung xấp xỉ 10 kDa từ glycan được gắn vào. Khối lượng phân tử của các đoạn Fab của CR6261, CR9114 và CR8020 cũng được xác định bằng SEC-MALS, và lần lượt là 48, 49 và 47 kDa.

Tên Cấu trúc	** Mw (kDa)		
	Protein	Protein trong phức hợp với	
		CRF9114	CRF6261
SEQ ID NO: 158	118 *(120)*	236 *(246)*	201 *(255)*
HA FL H1N1 *	210 *(210)*	343 *(345)*	396 *(363)*

* Dữ liệu được bao gồm nhằm mục đích tham khảo

** Như được xác định từ SEC MALS; các giá trị lý thuyết đối với HA FL trime hoặc SEQ ID NO: 158 và HA FL trime hoặc SEQ ID NO: 158 trong phức hợp với 3 Fab nằm trong ngoặc đơn

Bảng 11. Polypeptit theo sáng chế có nguồn gốc từ SEQ ID NO: 156 và được chọn như được mô tả trong ví dụ 11 và 12. Chỉ các gốc được thay đổi trong bộ 1 và bộ 2 được chỉ ra, tất cả các gốc khác giống như SEQ ID NO 156.

Đầu tận cùng C	**tên dòng**	**SEQ ID NO:**	**gốc số**							
			33	**34**	**35**	**35**	**40**	**40**	**41**	**41**

			7	**0**	**2**	**3**	**6**	**9**	**3**	**6**
Flag-foldon-His		156	I	I	F	I	S	T	G	S
Flag-foldon-His	GW1.5D10	159	K	K	F	K	F	T	Y	N
	GW1.5E2	158	K	I	Y	K	I	T	T	R
	GW1.7H3	160	E	K	F	T	F	G	I	N
	GW1.9C7	161	K	I	Y	R	T	T	I	S
	GW1.8C7	162	E	R	F	K	Y	V	T	S
TCS-His	GW1.5E2	163	K	I	Y	K	I	T	T	R
	GW1.9A5	164	K	K	F	T	S	A	Y	S
	GW1.9E8	165	K	I	Y	K	F	A	T	N
	GW1.2C8	166	I	T	Y	K	S	V	Y	N

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Alberini et al. (2009), Vaccine 27: 5998-6003.

Bommakanti et al. (2010), PNAS 107(31): 13701-13706.

Bommakanti et al. (2012), J Virol 86: 13434.

Cheng et al. (2014), J. Immunol. Methods 1–13. (doi:10.1016/j.jim.2014.07.010)

Coffman et al. (2010), Immunity 33: 492.

Devereux et al. (1984), Nucl. Acids Res. 12: 387.

DiLillo et al. (2014), Nat Med 20, 143.

Dopheide TA, Ward CW. (1981) *J Gen Virol.* 367-370

Ekiert et al. (2009), Science 324:246.

Ekiert et al. (2011), Science 333: 844.

Ferguson et al. (2003), Nature 422: 428-443.

Lorieau et al. 2010, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 107: 11341.

Lu et al. (2013), www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1308701110.

Mallajosyula et al. (2014)., www.pnas.org/cgi/doi/10,1073/pnas,1402766111.

Parekh et al. (2012), mAbs 4: 310.

Schnueriger et al. (2011), Molecular immunology 48: 1512.

Steel et al. (2010), mBio 1(1): 1-9.

Steven et al. (2004) Science 303: 1866.

Steven et al. (2006) Science312: 404.

Temperton et al. (2007) virutes 1: 105-12.

Throsby et al. (2008), Plos One 12(3): 1-15.

Wilson et al (1981) Nature 289: 366.

CÁC TRÌNH TỰ

SEQ ID NO 1: H1 nguyên chiều dài (A/Brisbane/59/2007)

MKVKLLVLLC TFTATYADTI CIGYHANNST DTVDTVLEKN VTVTHSVNLL 50

ENSHNGKLCL LKGIAPLQLG NCSVAGWILG NPECELLISK ESWSYIVEKP 100

NPENGTCYPG HFADYEELRE QLSSVSSFER FEIFPKESSW PNHTVTGVSA 150

SCSHNGESSF YRNLLWLTGK NGLYPNLSKS YANNKEKEVL VLWGVHHPPN 200

IGDQKALYHT ENAYVSVVSS HYSRKFTPEI AKRPKVRDQE GRINYYWTLL 250

EPGDTIIFEA NGNLIAPRYA FALSRGFGSG IINSNAPMDK CDAKCQTPQG 300

AINSSLPFQN VHPVTIGECP KYVRSAKLRM VTGLRNIPSI QSR*GLFGAIA 350*

GFIEGGWTGM VDGWYGYHHQ NEQGSGYAAD QKSTQNAING ITNKVNSVIE 400

KMNTQFTAVG KEFNKLERRM ENLNKKVDDG FIDIWTYNAE LLVLLENERT 450

LDFHDSNVKN LYEKVKSQLK NNAKEIGNGC FEFYHKCNDE CMESVKNGTY 500

DYPKYSEESK LNREKIDGVK LESMGVYQIL AIYSTVASSL VLLVSLGAIS 550

FWMCSNGSLQ CRICI 565

SEQ ID NO: 2: H1-mini2-cụm1+5+6-GCN4

MKVKLLVLLC TFTATYA DTI CIGYHANNST DTVDTVLEKN VTVTHSVNLL 50

ENGGGGKYVC SAKLRMVTGL RNIPSIQSQ*G LFGAIAGFIE GGWTGMVDGW 100*

YGYHHQNEQG SGYAADQKST QNAINGITNK VNSVIEKMNT QSTATGKEGN 150

KSERMKQIED KIEEIESKQI WCYNAELLVL LENERTLDFH DSNVKNLYEK 200

VKSQLKNNAK EIGNGCFEFY HKCNDECMES VKNGTYDYPK YSEESKLNRE 250

KIDGVKLESM GVYQILAIYS TVASSLVLLV SLGAISFWMC SNGSLQCRIC 300

I 301

SEQ ID NO: 3: vùng cuộn gập

GYIPEAPRDGQAYVRKDGEWVLLSTFL

SEQ ID NO: 4: FLAG-thrombin-vùng cuộn gập-HIS

SGRDYKDDDDKLVPRGSPGSGYIPEAPRDGQAYVRKDGEWVLLSTFLGHHHH HH

SEQ ID NO: 5:

MKQIEDKIEEIESKQ

SEQ ID NO: 6: H1-mini2-cụm1+5+6-GCN4 không có trình tự dẫn đầu và có FLAG-thrombin-vùng cuộn gập-HIS

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLRMVTG LRNIPSIQSQGLFGAIAGFIEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKSTQ

NAINGITNKVNSVIEKMNTQSTATGKEGNKSERMKQIEDKIEEIESKQIWCYNA
ELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCNDEC
MESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVSGRDYKDDDDKLVPRGSPGSGYIP
EAPRDGQAYVRKDGEWVLLSTFLGHHHHHH

SEQ ID NO 7: Trình tự liên ứng H1 gốc402-418 (đánh số theo trình tự SEQ ID NO:1)

402 MNTQFTAVG KEFN(H/K)LE(K/R) 418

PROTEIN VH >SC09-114 (SEQ ID NO: 11)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKSSGGTSNNYAISWVRQAPGQGLDWMGGI
SPIFGSTAYAQKFQGRVTISADIFSNTAYMELNSLTSEDTAVYFCARHGNYYY
YSGMDVWGQGTTVTVSS

PROTEIN VL >SC09-114 (SEQ ID NO: 12)

SYVLTQPPAVSGTPGQRVTISCSGSDSNIGRRSVNWYQQFPGTAPKLLIYSNDQ
RPSVVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEAEYYCAAWDDSLKGAVFGGGTQL
TVL

PROTEIN VH >CR6261 (SEQ ID NO: 9)

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

PROTEIN VL >CR6261 (SEQ ID NO: 10)

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

PROTEIN VH >SC08-057 (SEQ ID NO: 13)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTDSVIFMSWVRQAPGKGLECVSIIYID DSTYYADSVKGRFTISRHNSMGTVFLEMNSLRPDDTAVYYCATESGDFGDQT GPYHYYAMDV

PROTEIN VL >SC08-057 (SEQ ID NO: 14)

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGSSGDIGGYNAVSWYQHHPGKAPKLMIYEVT SRPSGVSDRFSASRSGDTASLTVSGLQAEDEAHYYCCSFADSNILI

PROTEIN VH >SC08-020 (SEQ ID NO: 17)

QVQLQQSGAEVKTPGASVKVSCKASGYTFTRFGVSWIRQAPGQGLEWIGWIS AYNGDTYYAQKFQARVTMTTDTSTTTAYMEMRSLRSDDTAVYYCAREPPLF YSSWSLDN

PROTEIN VL >SC08-020 (SEQ ID NO: 18)

EIVXTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSMNYLAWFQQKPGQAPRLLIYGAS RRATGIPDRISGSGSGTDFTLTISRLEPADFAVYYCQQYGTSPRT

SEQ ID NO: 52: H1-mini2-cụm1+5+6-GCN4t2

MKVKLLVLLC TFTATYADTI CIGYHANNST DTVDTVLEKN VTVTHSVNLL 50 EN**GGGG**KYVC SAKLRMVTGL RNIPSIQS**Q***G LFGAIAGFIE GGWTGMVDGW 100 YGYHHQNEQG SGYAADQKST QNAINGITNK VNSVIEKMNT Q**S**TA**T**GKE**G**N 150 K**S**ERR***MKQIE DKIEEEIESK****I WCYNAELLVL LENERTLDFH DSNVKNLYEK 200

VKSQLKNNAK EIGNGCFEFY HKCNDECMES VKNGTYDYPK YSEESKLNRE 250 KIDGVKLESM GVYQILAIYS TVASSLVLLV SLGAISFWMC SNGSLQCRIC 300

I 301

SEQ ID NO: 53: H1-mini2-cụm1+5+6-GCN4t3

MKVKLLVLLC TFTATYADTI CIGYHANNST DTVDTVLEKN VTVTHSVNLL 50 EN**GGGG**KYVC SAKLRMVTGL RNIPSIQS**Q***G LFGAIAGFIE GGWTGMVDGW 100 YGYHHQNEQG SGYAADQKST QNAINGITNK VNSVIEKMNT Q**S**TA**T**GKE**G***N 150 KS**RMKQIEDK IEEIESKQK***I WC*YNAELLVL LENERTLDFH DSNVKNLYEK 200

VKSQLKNNAK EIGNGCFEFY HKCNDECMES VKNGTYDYPK YSEESKLNRE 250 KIDGVKLESM GVYQILAIYS TVASSLVLLV SLGAISFWMC SNGSLQCRIC 300

I 301

SEQ ID NO: 55: 127H1

MKVKLLVLLCTFTATYADTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLEN GGGGKYVCSAKLRMVTGLRNKPSKQSQGLFGAIAGFTEGGWTGMVDGWYG YHHQNEQGSGYAADQKSTQNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTAIGKEYNKSER MKQIEDKIEEIESKQIWCYNAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKN NAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLES MGVYQILAIYSTVASSLVLLVSLGAISFWMCSNGSLQCRICI

SEQ ID NO: 56 : 86B4

MKVKLLVLLCTFTATYADTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLEN GGGGKYVCSAKLRMVTGLRNKPSNQSQGLFGAIAGYKEGGWTGMVDGWYG YHHQNEQGSGYAADQKSTQNAINGITNKVNSVIEKMNTQFTAIGKEMNKIER MKQIEDKIEEIESKQIWCYNAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKN NAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLES MGVYQILAIYSTVASSLVLLVSLGAISFWMCSNGSLQCRICI

SEQ ID NO: 57 : 74H9

MKVKLLVLLCTFTATYADTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLEN GGGGKYVCSAKLRMVTGLRNKPSNQSQGLFGAIAGFKEGGWTGMVDGWYG YHHQNEQGSGYAADQKSTQNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTAFGKEMNKSE RMKQIEDKIEEIESKQIWCYNAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLK

NNAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLE
SMGVYQILAIYSTVASSLVLLVSLGAISFWMCSNGSLQCRICI

SEQ ID NO: 58 : 6E12

MKVKLLVLLCTFTATYADTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLEN
GGGGKYVCSAKLRMVTGLRNEPSNQSQGLFGAIAGFIEGGWTGMVDGWYGY
HHQNEQGSGYAADQKSTQNAINGITNKVNSVIEKMNTQLTAFGKEVNKLERM
KQIEDKIEEIESKQIWCYNAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNN
AKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLESM
GVYQILAIYSTVASSLVLLVSLGAISFWMCSNGSLQCRICI

SEQ ID NO: 59 : 55G7

MKVKLLVLLCTFTATYADTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLEN
GGGGKYVCSAKLRMVTGLRNKPSNQSQGLFGAIAGYVEGGWTGMVDGWYG
YHHQNEQGSGYAADQKSTQNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTAIGKEMNKLER
MKQIEDKIEEIESKQIWCYNAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKN
NAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLES
MGVYQILAIYSTVASSLVLLVSLGAISFWMCSNGSLQCRICI

SEQ ID NO: 60 : 115A1

MKVKLLVLLCTFTATYADTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLEN
GGGGKYVCSAKLRMVTGLRNKPSKQSQGLFGAIAGYTEGGWTGMVDGWYG
YHHQNEQGSGYAADQKSTQNAINGITNKVNSVIEKMNTQITAVGKEYNKIER
MKQIEDKIEEIESKQIWCYNAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKN
NAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDG
VKLESMGVYQILAIYSTVASSLVLLVSLGAISFWMCSNGSLQCRICI

SEQ ID NO: 61 : 71H2

MKVKLLVLLCTFTATYADTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLEN
GGGGKYVCSAKLRMVTGLRNKPSNQSQGLFGAIAGFKEGGWTGMVDGWYG
YHHQNEQGSGYAADQKSTQNAINGITNKVNSVIEKMNTQLTAIGKEVNKSER
MKQIEDKIEEIESKQIWCYNAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKN
NAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLES
MGVYQILAIYSTVASSLVLLVSLGAISFWMCSNGSLQCRICI

SEQ ID NO: 62 : 181H9

MKVKLLVLLCTFTATYADTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLEN
GGGGKYVCSAKLRMVTGLRNVPSKQSQGLFGAIAGFIEGGWTGMVDGWYG
YHHQNEQGSGYAADQKSTQNAINGITNKVNSVIEKMNTQFTAVGKEFNKNER
MKQIEDKIEEIESKQIWCYNAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKN
NAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLES
MGVYQILAIYSTVASSLVLLVSLGAISFWMCSNGSLQCRICI

SEQ ID NO: 63 :220C9

MKVKLLVLLCTFTATYADTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLEN
GGGGKYVCSAKLRMVTGLRNKPSTQSQGLFGAIAGFTEGGWTGMVDGWYG
YHHQNEQGSGYAADQKSTQNAINGITNKVNSVIEKMNTQFTATGKEYNKLER
MKQIEDKIEEIESKQIWCYNAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKN
NAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLES
MGVYQILAIYSTVASSLVLLVSLGAISFWMCSNGSLQCRICI

SEQ ID NO: 64 : 113E7

MKVKLLVLLCTFTATYADTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLEN
GGGGKYVCSAKLRMVTGLRNKPSKQSQGLFGAIAGFTEGGWTGMVDGWYG
YHHQNEQGSGYAADQKSTQNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTATGKEINKHER
MKQIEDKIEEIESKQIWCYNAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKN
NAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLES
MGVYQILAIYSTVASSLVLLVSLGAISFWMCSNGSLQCRICI

SEQ ID NO: 65: s74H9

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLRMVTG
LRNKPSNQSQGLFGAIAGFKEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKS
TQNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTAFGKEMNKSERMKQIEDKIEEIESKQIWC
YNAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCN
DECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGRSLVPRGSPGHHHHHH

SEQ ID NO: 66: s127H1

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLRMVTG
LRNKPSKQSQGLFGAIAGFTEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKS
TQNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTAIGKEYNKSERMKQIEDKIEEIESKQIWCY
NAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCND
ECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGRSLVPRGSPGHHHHHH

SEQ ID NO: 67: s86B4

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLRMVTG
LRNKPSNQSQGLFGAIAGYKEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKS
TQNAINGITNKVNSVIEKMNTQFTAIGKEMNKIERMKQIEDKIEEIESKQIWCY
NAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCND
ECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGRSLVPRGSPGHHHHHH

SEQ ID NO: 68: s55G7

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLRMVTG
LRNKPSNQSQGLFGAIAGYVEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKS
TQNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTAIGKEMNKLERMKQIEDKIEEIESKQIWCY
NAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCND
ECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGRSLVPRGSPGHHHHHH

SEQ ID NO: 69: s6E12

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLRMVTG
LRNEPSNQSQGLFGAIAGFIEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKST
QNAINGITNKVNSVIEKMNTQLTAFGKEVNKLERMKQIEDKIEEIESKQIWCYN
AELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCNDE
CMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGRSLVPRGSPGHHHHHH

SEQ ID NO: 70: s115A1

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLRMVTG
LRNKPSKQSQGLFGAIAGYTEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKS
TQNAINGITNKVNSVIEKMNTQITAVGKEYNKIERMKQIEDKIEEIESKQIWCY
NAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCND
ECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGRSLVPRGSPGHHHHHH

SEQ ID NO: 71: s71H2

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLRMVTG
LRNKPSNQSQGLFGAIAGFKEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKS
TQNAINGITNKVNSVIEKMNTQLTAIGKEVNKSERMKQIEDKIEEIESKQIWCY
NAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCND
ECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGRSLVPRGSPGHHHHHH

SEQ ID NO: 76 : s181H9

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLRMVTG
LRNVPSKQSQGLFGAIAGFIEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKST
QNAINGITNKVNSVIEKMNTQFTAVGKEFNKNERMKQIEDKIEEIESKQIWCY
NAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCND
ECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGRSLVPRGSPGHHHHHH

SEQ ID NO: 77 : s220C9

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLRMVTG
LRNKPSTQSQGLFGAIAGFTEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKS
TQNAINGITNKVNSVIEKMNTQFTATGKEYNKLERMKQIEDKIEEIESKQIWCY
NAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCND
ECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGRSLVPRGSPGHHHHHH

SEQ ID NO: 78 : s113E7

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLRMVTG
LRNKPSKQSQGLFGAIAGFTEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKS
TQNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTATGKEINKHERMKQIEDKIEEIESKQIWCY
NAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCND
ECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGRSLVPRGSPGHHHHHH

SEQ ID NO: 72: s74H9-dài

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLRMVTG
LRNKPSNQSQGLFGAIAGFKEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKS
TQNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTAFGKEMNKSERMKQIEDKIEEIESKQIWC
YNAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCN
DECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQIEG

SEQ ID NO: 73: s127H1-dài

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLRMVTG
LRNKPSKQSQGLFGAIAGFTEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKS
TQNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTAIGKEYNKSERMKQIEDKIEEIESKQIWCY
NAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCND
ECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQIEG

SEQ ID NO: 74: s86B4-dài

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLRMVTG
LRNKPSNQSQGLFGAIAGYKEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKS
TQNAINGITNKVNSVIEKMNTQFTAIGKEMNKIERMKQIEDKIEEIESKQIWCY
NAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCND
ECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQIEG

SEQ ID NO: 75: s55G7-dài

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLRMVTG
LRNKPSNQSQGLFGAIAGYVEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKS
TQNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTAIGKEMNKLERMKQIEDKIEEIESKQIWCY
NAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCND
ECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQIEG

SEQ ID NO: 144: s6E12-dài

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLRMVTG
LRNEPSNQSQGLFGAIAGFIEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKST
QNAINGITNKVNSVIEKMNTQLTAFGKEVNKLERMKQIEDKIEEIESKQIWCYN
AELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCNDE
CMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQIEG

SEQ ID NO: 79: s115A1ong

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLRMVTG
LRNKPSKQSQGLFGAIAGYTEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKS
TQNAINGITNKVNSVIEKMNTQITAVGKEYNKIERMKQIEDKIEEIESKQIWCY
NAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCND
ECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQIEG

SEQ ID NO: 80: s71H2dài

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLRMVTG
LRNKPSNQSQGLFGAIAGFKEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKS
TQNAINGITNKVNSVIEKMNTQLTAIGKEVNKSERMKQIEDKIEEIESKQIWCY
NAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCND
ECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQIEG

SEQ ID NO: 81: 127H1-t2

MKVKLLVLLCTFTATYADTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLEN
GGGGKYVCSAKLRMVTGLRNKPSKQSQGLFGAIAGFTEGGWTGMVDGWYG
YHHQNEQGSGYAADQKSTQNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTAIGKEYNKSER
RMKQIEDKIEEIESKIWCYNAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKN
NAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLES
MGVYQILAIYSTVASSLVLLVSLGAISFWMCSNGSLQCRICI

SEQ ID NO: 82 : 86B4-t2

MKVKLLVLLCTFTATYADTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLEN
GGGGKYVCSAKLRMVTGLRNKPSNQSQGLFGAIAGYKEGGWTGMVDGWYG
YHHQNEQGSGYAADQKSTQNAINGITNKVNSVIEKMNTQFTAIGKEMNKIER
RMKQIEDKIEEIESKIWCYNAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKN
NAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLES
MGVYQILAIYSTVASSLVLLVSLGAISFWMCSNGSLQCRICI

SEQ ID NO: 83 : 74H9-t2

MKVKLLVLLCTFTATYADTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLEN
GGGGKYVCSAKLRMVTGLRNKPSNQSQGLFGAIAGFKEGGWTGMVDGWYG
YHHQNEQGSGYAADQKSTQNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTAFGKEMNKSE

RRMKQIEDKIEEIESKIWCYNAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLK
NNAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLE
SMGVYQILAIYSTVASSLVLLVSLGAISFWMCSNGSLQCRICI

SEQ ID NO: 84 : 6E12-t2

MKVKLLVLLCTFTATYADTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLEN
GGGGKYVCSAKLRMVTGLRNEPSNQSQGLFGAIAGFIEGGWTGMVDGWYGY
HHQNEQGSGYAADQKSTQNAINGITNKVNSVIEKMNTQLTAFGKEVNKLERR
MKQIEDKIEEIESKIWCYNAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNN
AKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLESM
GVYQILAIYSTVASSLVLLVSLGAISFWMCSNGSLQCRICI

SEQ ID NO: 85 : 55G7-t2

MKVKLLVLLCTFTATYADTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLEN
GGGGKYVCSAKLRMVTGLRNKPSNQSQGLFGAIAGYVEGGWTGMVDGWYG
YHHQNEQGSGYAADQKSTQNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTAIGKEMNKLER
RMKQIEDKIEEIESKIWCYNAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKN
NAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLES
MGVYQILAIYSTVASSLVLLVSLGAISFWMCSNGSLQCRICI

SEQ ID NO: 86 : 115A1-t2

MKVKLLVLLCTFTATYADTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLEN
GGGGKYVCSAKLRMVTGLRNKPSKQSQGLFGAIAGYTEGGWTGMVDGWYG
YHHQNEQGSGYAADQKSTQNAINGITNKVNSVIEKMNTQITAVGKEYNKIER
RMKQIEDKIEEIESKIWCYNAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKN
NAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLES
MGVYQILAIYSTVASSLVLLVSLGAISFWMCSNGSLQCRICI

SEQ ID NO: 87 : 71H2-t2

MKVKLLVLLCTFTATYADTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLEN
GGGGKYVCSAKLRMVTGLRNKPSNQSQGLFGAIAGFKEGGWTGMVDGWYG
YHHQNEQGSGYAADQKSTQNAINGITNKVNSVIEKMNTQLTAIGKEVNKSER
RMKQIEDKIEEIESKIWCYNAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKN

NAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLES
MGVYQILAIYSTVASSLVLLVSLGAISFWMCSNGSLQCRICI

SEQ ID NO: 88 : 181H9-t2

MKVKLLVLLCTFTATYADTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLEN
GGGGKYVCSAKLRMVTGLRNVPSKQSQGLFGAIAGFIEGGWTGMVDGWYG
YHHQNEQGSGYAADQKSTQNAINGITNKVNSVIEKMNTQFTAVGKEFNKNER
RMKQIEDKIEEIESKIWCYNAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKN
NAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLES
MGVYQILAIYSTVASSLVLLVSLGAISFWMCSNGSLQCRICI

SEQ ID NO: 89 :220C9-t2

MKVKLLVLLCTFTATYADTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLEN
GGGGKYVCSAKLRMVTGLRNKPSTQSQGLFGAIAGFTEGGWTGMVDGWYG
YHHQNEQGSGYAADQKSTQNAINGITNKVNSVIEKMNTQFTATGKEYNKLER
RMKQIEDKIEEIESKIWCYNAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKN
NAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLES
MGVYQILAIYSTVASSLVLLVSLGAISFWMCSNGSLQCRICI

SEQ ID NO: 90 : 113E7-t2

MKVKLLVLLCTFTATYADTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLEN
GGGGKYVCSAKLRMVTGLRNKPSKQSQGLFGAIAGFTEGGWTGMVDGWYG
YHHQNEQGSGYAADQKSTQNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTATGKEINKHER
RMKQIEDKIEEIESKIWCYNAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKN
NAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLES
MGVYQILAIYSTVASSLVLLVSLGAISFWMCSNGSLQCRICI

SEQ ID NO: 91: s127H1-t2

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLRMVTG
LRNKPSKQSQGLFGAIAGFTEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKS
TQNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTAIGKEYNKSERRMKQIEDKIEEIESKIWCY

NAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCND
ECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGRSLVPRGSPGHHHHHH

SEQ ID NO: 92 : s86B4-t2

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLRMVTG
LRNKPSNQSQGLFGAIAGYKEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKS
TQNAINGITNKVNSVIEKMNTQFTAIGKEMNKIERRMKQIEDKIEEIESKIWCY
NAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCND
ECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGRSLVPRGSPGHHHHHH

SEQ ID NO: 93 : s74H9-t2

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLRMVTG
LRNKPSNQSQGLFGAIAGFKEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKS
TQNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTAFGKEMNKSERRMKQIEDKIEEIESKIWC
YNAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCN
DECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGRSLVPRGSPGHHHHHH

SEQ ID NO: 94 : s6E12-t2

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLRMVTG
LRNEPSNQSQGLFGAIAGFIEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKST
QNAINGITNKVNSVIEKMNTQLTAFGKEVNKLERRMKQIEDKIEEIESKIWCYN
AELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCNDE
CMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGRSLVPRGSPGHHHHHH

SEQ ID NO: 95 : s55G7-t2

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLRMVTG
LRNKPSNQSQGLFGAIAGYVEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKS
TQNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTAIGKEMNKLERRMKQIEDKIEEIESKIWCY
NAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCND
ECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGRSLVPRGSPGHHHHHH

SEQ ID NO: 96 : s115A1-t2

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLRMVTG
LRNKPSKQSQGLFGAIAGYTEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKS
TQNAINGITNKVNSVIEKMNTQITAVGKEYNKIERRMKQIEDKIEEIESKIWCY
NAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCND
ECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGRSLVPRGSPGHHHHHH

SEQ ID NO: 97 : s71H2-t2

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLRMVTG
LRNKPSNQSQGLFGAIAGFKEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKS
TQNAINGITNKVNSVIEKMNTQLTAIGKEVNKSERRMKQIEDKIEEIESKIWCY
NAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCND
ECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGRSLVPRGSPGHHHHHH

SEQ ID NO: 98 : s181H9-t2

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLRMVTG
LRNVPSKQSQGLFGAIAGFIEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKST
QNAINGITNKVNSVIEKMNTQFTAVGKEFNKNERRMKQIEDKIEEIESKIWCYN
AELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCNDE
CMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGRSLVPRGSPGHHHHHH

SEQ ID NO: 99 :s220C9-t2

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLRMVTG
LRNKPSTQSQGLFGAIAGFTEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKS
TQNAINGITNKVNSVIEKMNTQFTATGKEYNKLERRMKQIEDKIEEIESKIWCY
NAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCND
ECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGRSLVPRGSPGHHHHHH

SEQ ID NO: 100 : s113E7-t2

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLRMVTG
LRNKPSKQSQGLFGAIAGFTEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKS
TQNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTATGKEINKHERRMKQIEDKIEEIESKIWCY
NAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCND
ECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGRSLVPRGSPGHHHHHH

SEQ ID NO: 101: s127H1-t2dài

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLRMVTG
LRNKPSKQSQGLFGAIAGFTEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKS
TQNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTAIGKEYNKSERRMKQIEDKIEEIESKIWCY
NAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCND
ECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQIEG

SEQ ID NO: 102: s86B4-t2dài

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLRMVTG
LRNKPSNQSQGLFGAIAGYKEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKS
TQNAINGITNKVNSVIEKMNTQFTAIGKEMNKIERRMKQIEDKIEEIESKIWCY
NAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCND
ECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQIEG

SEQ ID NO: 103: s74H9-t2dài

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLRMVTG
LRNKPSNQSQGLFGAIAGFKEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKS
TQNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTAFGKEMNKSERRMKQIEDKIEEIESKIWC
YNAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCN
DECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQIEG

SEQ ID NO: 104: s6E12-t2dài

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLRMVTG
LRNEPSNQSQGLFGAIAGFIEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKST
QNAINGITNKVNSVIEKMNTQLTAFGKEVNKLERRMKQIEDKIEEIESKIWCYN
AELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCNDE
CMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQIEG

SEQ ID NO: 105: s55G7-t2dài

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLRMVTG

LRNKPSNQSQGLFGAIAGYVEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKS
TQNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTAIGKEMNKLERRMKQIEDKIEEIESKIWCY
NAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCND
ECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQIEG

SEQ ID NO: 106: s115A1-t2dài

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLRMVTG
LRNKPSKQSQGLFGAIAGYTEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKS
TQNAINGITNKVNSVIEKMNTQITAVGKEYNKIERRMKQIEDKIEEIESKIWCY
NAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCND
ECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQIEG

SEQ ID NO: 107: s71H2-t2dài

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLRMVTG
LRNKPSNQSQGLFGAIAGFKEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKS
TQNAINGITNKVNSVIEKMNTQLTAIGKEVNKSERRMKQIEDKIEEIESKIWCY
NAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCND
ECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQIEG

SEQ ID NO: 108: s181H9-t2dài

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLRMVTG
LRNVPSKQSQGLFGAIAGFIEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKST
QNAINGITNKVNSVIEKMNTQFTAVGKEFNKNERRMKQIEDKIEEIESKIWCYN
AELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCNDE
CMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQIEG

SEQ ID NO: 109:s220C9-t2dài

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLRMVTG
LRNKPSTQSQGLFGAIAGFTEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKS
TQNAINGITNKVNSVIEKMNTQFTATGKEYNKLERRMKQIEDKIEEIESKIWCY
NAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCND
ECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQIEG

SEQ ID NO: 110: s113E7-t2dài

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLRMVTG
LRNKPSKQSQGLFGAIAGFTEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKS
TQNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTATGKEINKHERRMKQIEDKIEEIESKIWCY
NAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCND
ECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQIEG

SEQ ID NO: 111: 127H1-t3

MKVKLLVLLCTFTATYADTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLEN
GGGGKYVCSAKLRMVTGLRNKPSKQSQGLFGAIAGFTEGGWTGMVDGWYG
YHHQNEQGSGYAADQKSTQNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTAIGKEYNKSRM
KQIEDKIEEIESKQKIWCYNAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKN
NAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLES
MGVYQILAIYSTVASSLVLLVSLGAISFWMCSNGSLQCRICI

SEQ ID NO: 112 : 86B4-t3

MKVKLLVLLCTFTATYADTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLEN
GGGGKYVCSAKLRMVTGLRNKPSNQSQGLFGAIAGYKEGGWTGMVDGWYG
YHHQNEQGSGYAADQKSTQNAINGITNKVNSVIEKMNTQFTAIGKEMNKIRM
KQIEDKIEEIESKQKIWCYNAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKN
NAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLES
MGVYQILAIYSTVASSLVLLVSLGAISFWMCSNGSLQCRICI

SEQ ID NO: 113 : 74H9-t3

MKVKLLVLLCTFTATYADTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLEN
GGGGKYVCSAKLRMVTGLRNKPSNQSQGLFGAIAGFKEGGWTGMVDGWYG
YHHQNEQGSGYAADQKSTQNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTAFGKEMNKSR
MKQIEDKIEEIESKQKIWCYNAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLK
NNAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLE
SMGVYQILAIYSTVASSLVLLVSLGAISFWMCSNGSLQCRICI

SEQ ID NO: 114 : 6E12-t3

MKVKLLVLLCTFTATYADTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLEN
GGGGKYVCSAKLRMVTGLRNEPSNQSQGLFGAIAGFIEGGWTGMVDGWYGY
HHQNEQGSGYAADQKSTQNAINGITNKVNSVIEKMNTQLTAFGKEVNKLRM
KQIEDKIEEIESKQKIWCYNAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKN
NAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLES
MGVYQILAIYSTVASSLVLLVSLGAISFWMCSNGSLQCRICI

SEQ ID NO: 115 : 55G7-t3

MKVKLLVLLCTFTATYADTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLEN
GGGGKYVCSAKLRMVTGLRNKPSNQSQGLFGAIAGYVEGGWTGMVDGWYG
YHHQNEQGSGYAADQKSTQNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTAIGKEMNKLR
MKQIEDKIEEIESKQKIWCYNAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLK
NNAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLE
SMGVYQILAIYSTVASSLVLLVSLGAISFWMCSNGSLQCRICI

SEQ ID NO: 116 : 115A1-t3

MKVKLLVLLCTFTATYADTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLEN
GGGGKYVCSAKLRMVTGLRNKPSKQSQGLFGAIAGYTEGGWTGMVDGWYG
YHHQNEQGSGYAADQKSTQNAINGITNKVNSVIEKMNTQITAVGKEYNKIRM
KQIEDKIEEIESKQKIWCYNAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKN
NAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLES
MGVYQILAIYSTVASSLVLLVSLGAISFWMCSNGSLQCRICI

SEQ ID NO: 117 : 71H2-t3

MKVKLLVLLCTFTATYADTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLEN
GGGGKYVCSAKLRMVTGLRNKPSNQSQGLFGAIAGFKEGGWTGMVDGWYG
YHHQNEQGSGYAADQKSTQNAINGITNKVNSVIEKMNTQLTAIGKEVNKSRM
KQIEDKIEEIESKQKIWCYNAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKN
NAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLES
MGVYQILAIYSTVASSLVLLVSLGAISFWMCSNGSLQCRICI

SEQ ID NO: 118 : 181H9-t3

MKVKLLVLLCTFTATYADTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLEN
GGGGKYVCSAKLRMVTGLRNVPSKQSQGLFGAIAGFIEGGWTGMVDGWYG
YHHQNEQGSGYAADQKSTQNAINGITNKVNSVIEKMNTQFTAVGKEFNKNR
MKQIEDKIEEIESKQKIWCYNAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLK
NNAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLE
SMGVYQILAIYSTVASSLVLLVSLGAISFWMCSNGSLQCRICI

SEQ ID NO: 119 :220C9-t3

MKVKLLVLLCTFTATYADTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLEN
GGGGKYVCSAKLRMVTGLRNKPSTQSQGLFGAIAGFTEGGWTGMVDGWYG
YHHQNEQGSGYAADQKSTQNAINGITNKVNSVIEKMNTQFTATGKEYNKLR
MKQIEDKIEEIESKQKIWCYNAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLK
NNAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLE
SMGVYQILAIYSTVASSLVLLVSLGAISFWMCSNGSLQCRICI

SEQ ID NO: 120 : 113E7-t3

MKVKLLVLLCTFTATYADTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLEN
GGGGKYVCSAKLRMVTGLRNKPSKQSQGLFGAIAGFTEGGWTGMVDGWYG
YHHQNEQGSGYAADQKSTQNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTATGKEINKHRM
KQIEDKIEEIESKQKIWCYNAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKN
NAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLES
MGVYQILAIYSTVASSLVLLVSLGAISFWMCSNGSLQCRICI

SEQ ID NO: 121: s127H1-t3

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLRMVTG
LRNKPSKQSQGLFGAIAGFTEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKS
TQNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTAIGKEYNKSRMKQIEDKIEEIESKQKIWCY
NAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCND
ECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGRSLVPRGSPGHHHHHH

SEQ ID NO: 122 : s86B4-t3

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLRMVTG
LRNKPSNQSQGLFGAIAGYKEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKS

TQNAINGITNKVNSVIEKMNTQFTAIGKEMNKIRMKQIEDKIEEIESKQKIWCY
NAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCND
ECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGRSLVPRGSPGHHHHHH

SEQ ID NO: 123 : s74H9-t3

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLRMVTG
LRNKPSNQSQGLFGAIAGFKEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKS
TQNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTAFGKEMNKSRMKQIEDKIEEIESKQKIWC
YNAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCN
DECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGRSLVPRGSPGHHHHHH

SEQ ID NO: 124 : s6E12-t3

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLRMVTG
LRNEPSNQSQGLFGAIAGFIEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKST
QNAINGITNKVNSVIEKMNTQLTAFGKEVNKLRMKQIEDKIEEIESKQKIWCY
NAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCND
ECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGRSLVPRGSPGHHHHHH

SEQ ID NO: 125 : s55G7-t3

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLRMVTG
LRNKPSNQSQGLFGAIAGYVEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKS
TQNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTAIGKEMNKLRMKQIEDKIEEIESKQKIWC
YNAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCN
DECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGRSLVPRGSPGHHHHHH

SEQ ID NO: 126 : s115A1-t3

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLRMVTG
LRNKPSKQSQGLFGAIAGYTEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKS
TQNAINGITNKVNSVIEKMNTQITAVGKEYNKIRMKQIEDKIEEIESKQKIWCY
NAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCND
ECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGRSLVPRGSPGHHHHHH

SEQ ID NO: 127 : s71H2-t3

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLRMVTG
LRNKPSNQSQGLFGAIAGFKEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKS
TQNAINGITNKVNSVIEKMNTQLTAIGKEVNKSRMKQIEDKIEEIESKQKIWCY
NAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCND
ECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGRSLVPRGSPGHHHHHH

SEQ ID NO: 128 : s181H9-t3

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLRMVTG
LRNVPSKQSQGLFGAIAGFIEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKST
QNAINGITNKVNSVIEKMNTQFTAVGKEFNKNRMKQIEDKIEEIESKQKIWCY
NAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCND
ECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGRSLVPRGSPGHHHHHH

SEQ ID NO: 129 :s220C9-t3

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLRMVTG
LRNKPSTQSQGLFGAIAGFTEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKS
TQNAINGITNKVNSVIEKMNTQFTATGKEYNKLRMKQIEDKIEEIESKQKIWCY
NAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCND
ECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGRSLVPRGSPGHHHHHH

SEQ ID NO: 130 : s113E7-t3

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLRMVTG
LRNKPSKQSQGLFGAIAGFTEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKS
TQNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTATGKEINKHRMKQIEDKIEEIESKQKIWCY
NAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCND
ECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGRSLVPRGSPGHHHHHH

SEQ ID NO: 131: s127H1-t3dài

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLEN<u>GGGG</u>KYVCSAKLRMVTG
LRNKPSKQSQGLFGAIAGFTEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKS
TQNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTAIGKEYNKSRMKQIEDKIEEIESKQKIWCY
NAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCND
ECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQIEG

SEQ ID NO: 132: s86B4-t3dài

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLRMVTG
LRNKPSNQSQGLFGAIAGYKEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKS
TQNAINGITNKVNSVIEKMNTQFTAIGKEMNKIRMKQIEDKIEEIESKQKIWCY
NAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCND
ECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQIEG

SEQ ID NO: 133: s74H9-t3dài

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLRMVTG
LRNKPSNQSQGLFGAIAGFKEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKS
TQNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTAFGKEMNKSRMKQIEDKIEEIESKQKIWC
YNAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCN
DECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQIEG

SEQ ID NO: 134: s6E12-t3dài

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLRMVTG
LRNEPSNQSQGLFGAIAGFIEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKST
QNAINGITNKVNSVIEKMNTQLTAFGKEVNKLRMKQIEDKIEEIESKQKIWCY
NAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCND
ECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQIEG

SEQ ID NO: 135 : s55G7-t3dài

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLRMVTG
LRNKPSNQSQGLFGAIAGYVEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKS
TQNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTAIGKEMNKLRMKQIEDKIEEIESKQKIWC
YNAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCN
DECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQIEG

SEQ ID NO: 136: s115A1-t3dài

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLRMVTG
LRNKPSKQSQGLFGAIAGYTEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKS
TQNAINGITNKVNSVIEKMNTQITAVGKEYNKIRMKQIEDKIEEIESKQKIWCY
NAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCND
ECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQIEG

SEQ ID NO: 137: s71H2-t3dài

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLRMVTG
LRNKPSNQSQGLFGAIAGFKEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKS
TQNAINGITNKVNSVIEKMNTQLTAIGKEVNKSRMKQIEDKIEEIESKQKIWCY
NAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCND
ECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQIEG

SEQ ID NO: 138: s181H9-t3dài

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLRMVTG
LRNVPSKQSQGLFGAIAGFIEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKST
QNAINGITNKVNSVIEKMNTQFTAVGKEFNKNRMKQIEDKIEEIESKQKIWCY
NAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCND
ECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQIEG

SEQ ID NO: 139:s220C9-t3dài

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLRMVTG
LRNKPSTQSQGLFGAIAGFTEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKS
TQNAINGITNKVNSVIEKMNTQFTATGKEYNKLRMKQIEDKIEEIESKQKIWCY
NAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCND
ECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQIEG

SEQ ID NO: 140: s113E7-t3dài

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLRMVTG
LRNKPSKQSQGLFGAIAGFTEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKS
TQNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTATGKEINKHRMKQIEDKIEEIESKQKIWCY
NAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCND
ECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQIEG

SEQ ID NO: 141: s181H9dài

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLRMVTG
LRNVPSKQSQGLFGAIAGFIEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKST
QNAINGITNKVNSVIEKMNTQFTAVGKEFNKNERMKQIEDKIEEIESKQIWCY
NAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCND
ECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQIEG

SEQ ID NO: 142: s220C9dài

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLRMVTG
LRNKPSTQSQGLFGAIAGFTEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKS
TQNAINGITNKVNSVIEKMNTQFTATGKEYNKLERMKQIEDKIEEIESKQIWCY
NAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCND
ECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQIEG

SEQ ID NO: 143: s113E7dài

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLRMVTG
LRNKPSKQSQGLFGAIAGFTEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKS
TQNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTATGKEINKHERMKQIEDKIEEIESKQIWCY
NAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCND
ECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQIEG

SEQ ID NO: 149: smH1 Cali3964-55G7

MKAILVVLLYTFATANADTLCIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLED
GGGGKYVCSTKLRLATGLRNKPSNQSQGLFGAIAGYVEGGWTGMVDGWYG
YHHQNEQGSGYAADLKSTQNAIDEITNKVNSVIEKMNTQYTAIGKEMNHLER
MKQIEDKIEEIESKQIWCYNAELLVLLENERTLDYHDSNVKNLYEKVRSQLKN
NAKEIGNGCFEFYHKCDNTCMESVKNGTYDYPKYSEEAKLNREEIDGRSLVP
RGSPGHHHHHH

SEQ ID NO: 150: smH1 Cali3964-86B4

MKAILVVLLYTFATANADTLCIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLED
GGGGKYVCSTKLRLATGLRNKPSNQSQGLFGAIAGYKEGGWTGMVDGWYG
YHHQNEQGSGYAADLKSTQNAIDEITNKVNSVIEKMNTQFTAIGKEMNHIER
MKQIEDKIEEIESKQIWCYNAELLVLLENERTLDYHDSNVKNLYEKVRSQLKN
NAKEIGNGCFEFYHKCDNTCMESVKNGTYDYPKYSEEAKLNREEIDGRSLVP
RGSPGHHHHHH

SEQ ID NO: 151: smH1 Cali3964-127H1

MKAILVVLLYTFATANADTLCIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLED
GGGGKYVCSTKLRLATGLRNKPSKQSQGLFGAIAGFTEGGWTGMVDGWYGY
HHQNEQGSGYAADLKSTQNAIDEITNKVNSVIEKMNTQYTAIGKEYNHSERM
KQIEDKIEEIESKQIWCYNAELLVLLENERTLDYHDSNVKNLYEKVRSQLKNN
AKEIGNGCFEFYHKCDNTCMESVKNGTYDYPKYSEEAKLNREEIDGRSLVPR
GSPGHHHHHH

SEQ ID NO: 152: _smH1 Cali3964-55G7-t2

MKAILVVLLYTFATANADTLCIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLED
GGGGKYVCSTKLRLATGLRNKPSNQSQGLFGAIAGYVEGGWTGMVDGWYG
YHHQNEQGSGYAADLKSTQNAIDEITNKVNSVIEKMNTQYTAIGKEMNHLER
RMKQIEDKIEEIESKIWCYNAELLVLLENERTLDYHDSNVKNLYEKVRSQLKN
NAKEIGNGCFEFYHKCDNTCMESVKNGTYDYPKYSEEAKLNREEIDGRSLVP
RGSPGHHHHHH

SEQ ID NO: 153: _smH1 Cali3964-86B4-t2

MKAILVVLLYTFATANADTLCIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLED
GGGGKYVCSTKLRLATGLRNKPSNQSQGLFGAIAGYKEGGWTGMVDGWYG
YHHQNEQGSGYAADLKSTQNAIDEITNKVNSVIEKMNTQFTAIGKEMNHIERR
MKQIEDKIEEIESKIWCYNAELLVLLENERTLDYHDSNVKNLYEKVRSQLKNN
AKEIGNGCFEFYHKCDNTCMESVKNGTYDYPKYSEEAKLNREEIDGRSLVPR
GSPGHHHHHH

SEQ ID NO: 154: smH1 Cali3964-127H1-t2

MKAILVVLLYTFATANADTLCIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLED
GGGGKYVCSTKLRLATGLRNKPSKQSQGLFGAIAGFTEGGWTGMVDGWYGY
HHQNEQGSGYAADLKSTQNAIDEITNKVNSVIEKMNTQYTAIGKEYNHSERR
MKQIEDKIEEIESKIWCYNAELLVLLENERTLDYHDSNVKNLYEKVRSQLKNN
AKEIGNGCFEFYHKCDNTCMESVKNGTYDYPKYSEEAKLNREEIDGRSLVPR
GSPGHHHHHH

SEQ ID NO: 155: mH1 Cali3964-127H1-t2

MKAILVVLLYTFATANADTLCIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLED
GGGGKYVCSTKLRLATGLRNKPSKQSQGLFGAIAGFTEGGWTGMVDGWYGY
HHQNEQGSGYAADLKSTQNAIDEITNKVNSVIEKMNTQYTAIGKEYNHSERR
MKQIEDKIEEIESKIWCYNAELLVLLENERTLDYHDSNVKNLYEKVRSQLKNN
AKEIGNGCFEFYHKCDNTCMESVKNGTYDYPKYSEEAKLNREEIDGVKLEST
RIYQILAIYSTVASSLVLVVSLGAISFWMCSNGSLQCRICI

SEQ ID NO: 156: sH1-mini2-cụm1+5+6-GCN4t2 không có trình tự dẫn đầu và có FLAG-foldon-HIS

DTI CIGYHANNST DTVDTVLEKN VTVTHSVNLL EN**GGGG**KYVC SAKLRMVTGL RNIPSIQS**Q***G LFGAIAGFIE GGWTGMVDGW YGYHHQNEQG SGYAADQKST QNAINGITNK VNSVIEKMNT QSTATGKEGN KSERRMKQIE DKIEEIESKI WCYNAELLVL LENERTLDFH DSNVKNLYEK VKSQLKNNAK EIGNGCFEFY HKCNDECMES VKNGTYDYPK YSEESKLNRE KIDGV*SGRDY KDDDDKPGSG YIPEAPRDGQ AYVRKDGEWV LLSTFLGHHH HHH

SEQ ID NO: 157: H1 mini-HA GW1.5E2

MKVKLLVLLC TFTATYADTI CIGYHANNST DTVDTVLEKN VTVTHSVNLL ENGGGGKYVC SAKLRMVTGL RNKPSIQSQG LFGAIAGYKE GGWTGMVDGW YGYHHQNEQG SGYAADQKST QNAINGITNK VNSVIEKMNT QITATGKETN KRERRMKQIE DKIEEIESKI WCYNAELLVL LENERTLDFH DSNVKNLYEK VKSQLKNNAK EIGNGCFEFY HKCNDECMES VKNGTYDYPK YSEESKLNRE KIDGV*KLESM GVYQILAIYS TVASSLVLLV SLGAISFWMC SNGSLQCRICI*

SEQ ID NO: 158 mini-HA sH1 GW1.5E2-FFH (#5145)

DTI CIGYHANNST DTVDTVLEKN VTVTHSVNLL ENGGGGKYVC SAKLRMVTGL RNKPSIQSQG LFGAIAGYKE GGWTGMVDGW YGYHHQNEQG SGYAADQKST QNAINGITNK VNSVIEKMNT QITATGKETN KRERRMKQIE DKIEEIESKI WCYNAELLVL LENERTLDFH DSNVKNLYEK VKSQLKNNAK EIGNGCFEFY HKCNDECMES VKNGTYDYPK YSEESKLNRE KIDGVSGRDY KDDDDKPGSG YIPEAPRDGQ AYVRKDGEWV LLSTFLGHHH HHH

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Polypeptit vùng gốc hemagglutinin cúm chứa trình tự axit amin:

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLR MVTGLRNX$_1$PSX$_2$QSQGLFGAIAGX$_3$X$_4$EGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGY AADQKSTQNAINGITNKVNSVIEKX$_5$NTQX$_6$TAX$_7$GKEX$_8$NKX$_9$ERRMKQIEDKI EEIESKIWCYNAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGC FEFYHKCNDECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDG (SEQ ID NO: 146),

trong đó X$_1$ là K, X$_2$ là K, X$_3$ là F, X$_4$ là T, X$_5$ là M, X$_6$ là Y, X$_7$ là I, X$_8$ là Y, và X$_9$ là S.

2. Polypeptit theo điểm 1, trong đó polypeptit liên kết có chọn lọc với các kháng thể CR6261 và/hoặc CR9114.

3. Polypeptit theo điểm 1 hoặc 2, trong đó polypeptit chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 91, và SEQ ID NO: 101

4. Phân tử axit nucleic mã hóa polypeptit theo điểm 1, 2 hoặc 3.

5. Vectơ chứa phân tử axit nucleic theo điểm 4.

6. Chế phẩm chứa polypeptit theo điểm 1, 2 hoặc 3, và/hoặc phân tử axit nucleic theo điểm 4.

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> Crucell Holland B.V.

<120> POLYPEPTIT VÙNG GỐC HEMAGGLUTININ CÚM, PHÂN TỬ AXIT NUCLEIC MÃ HÓA POLYPEPTIT NÀY, CHẾ PHẨM CHỨA CHÚNG VÀ VECTƠ CHỨA PHÂN TỬ AXIT NUCLEIC NÀY

<130> 0240 WO 00 ORD

<150> EP14176451.4

<151> 2014-07-10

<160> 158

<170> PatentIn phiên bản 3.5

<210> 1

<211> 565

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> H1 Nguyên chiều dài (A/Brisbane/59/2007)

<400> 1

Met Lys Val Lys Leu Leu Val Leu Leu Cys Thr Phe Thr Ala Thr Tyr
1 5 10 15

Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
20 25 30

Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
35 40 45

Leu Leu Glu Asn Ser His Asn Gly Lys Leu Cys Leu Leu Lys Gly Ile
50 55 60

Ala Pro Leu Gln Leu Gly Asn Cys Ser Val Ala Gly Trp Ile Leu Gly
65 70 75 80

Asn Pro Glu Cys Glu Leu Leu Ile Ser Lys Glu Ser Trp Ser Tyr Ile
85 90 95

Val Glu Lys Pro Asn Pro Glu Asn Gly Thr Cys Tyr Pro Gly His Phe
100 105 110

```
Ala Asp Tyr Glu Glu Leu Arg Glu Gln Leu Ser Ser Val Ser Ser Phe
        115                 120                 125

Glu Arg Phe Glu Ile Phe Pro Lys Glu Ser Ser Trp Pro Asn His Thr
    130                 135                 140

Val Thr Gly Val Ser Ala Ser Cys Ser His Asn Gly Glu Ser Ser Phe
145                 150                 155                 160

Tyr Arg Asn Leu Leu Trp Leu Thr Gly Lys Asn Gly Leu Tyr Pro Asn
                165                 170                 175

Leu Ser Lys Ser Tyr Ala Asn Asn Lys Glu Lys Glu Val Leu Val Leu
            180                 185                 190

Trp Gly Val His His Pro Pro Asn Ile Gly Asp Gln Lys Ala Leu Tyr
        195                 200                 205

His Thr Glu Asn Ala Tyr Val Ser Val Val Ser Ser His Tyr Ser Arg
    210                 215                 220

Lys Phe Thr Pro Glu Ile Ala Lys Arg Pro Lys Val Arg Asp Gln Glu
225                 230                 235                 240

Gly Arg Ile Asn Tyr Tyr Trp Thr Leu Leu Glu Pro Gly Asp Thr Ile
                245                 250                 255

Ile Phe Glu Ala Asn Gly Asn Leu Ile Ala Pro Arg Tyr Ala Phe Ala
            260                 265                 270

Leu Ser Arg Gly Phe Gly Ser Gly Ile Ile Asn Ser Asn Ala Pro Met
        275                 280                 285

Asp Lys Cys Asp Ala Lys Cys Gln Thr Pro Gln Gly Ala Ile Asn Ser
    290                 295                 300

Ser Leu Pro Phe Gln Asn Val His Pro Val Thr Ile Gly Glu Cys Pro
305                 310                 315                 320

Lys Tyr Val Arg Ser Ala Lys Leu Arg Met Val Thr Gly Leu Arg Asn
                325                 330                 335
```

```
Ile Pro Ser Ile Gln Ser Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe
            340                 345                 350

Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His
        355                 360                 365

His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr
    370                 375                 380

Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu
385                 390                 395                 400

Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala Val Gly Lys Glu Phe Asn Lys Leu
                405                 410                 415

Glu Arg Arg Met Glu Asn Leu Asn Lys Lys Val Asp Asp Gly Phe Ile
            420                 425                 430

Asp Ile Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu
        435                 440                 445

Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys
    450                 455                 460

Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys
465                 470                 475                 480

Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp Glu Cys Met Glu Ser Val Lys
                485                 490                 495

Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn
            500                 505                 510

Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln
        515                 520                 525

Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu Val
    530                 535                 540
```

Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln
545 550 555 560

Cys Arg Ile Cys Ile
565

<210> 2
<211> 301
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> H1-mini2-cụm1+5+6-GCN4

<400> 2

Met Lys Val Lys Leu Leu Val Leu Leu Cys Thr Phe Thr Ala Thr Tyr
1 5 10 15

Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
20 25 30

Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
35 40 45

Leu Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu
50 55 60

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

Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met
85 90 95

Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly
100 105 110

Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr
115 120 125

Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Ser Thr Ala
130 135 140

```
Thr Gly Lys Glu Gly Asn Lys Ser Glu Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp
145                 150                 155                 160

Lys Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Gln Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu
                165                 170                 175

Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser
            180                 185                 190

Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn
        195                 200                 205

Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn
    210                 215                 220

Asp Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys
225                 230                 235                 240

Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys
                245                 250                 255

Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val
            260                 265                 270

Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu Val Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp
        275                 280                 285

Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln Cys Arg Ile Cys Ile
    290                 295                 300


<210>  3
<211>  27
<212>  PRT
<213>  Trình tự Nhân tạo

<220>
<223>  foldon

<400>  3

Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys
1               5                   10                  15
```

Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu
            20   25

<210> 4
<211> 54
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> FLAG-thrombin-foldon-HIS

<400> 4

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

Ser Pro Gly Ser Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala
            20   25   30

Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu Gly
        35   40   45

His His His His His His
    50

<210> 5
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Miền trime hóa

<400> 5

Met Lys Gln Ile Glu Asp Lys Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Gln
1   5   10   15

<210> 6
<211> 292
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> H1-mini2-cụm1+5+6-GCN4 không có trình tự dẫn đầu và có
       FLAG-thrombin-foldon-HIS

<400> 6

```
Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1               5                  10                  15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
            20                  25                  30

Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu Arg
        35                  40                  45

Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Ile Pro Ser Ile Gln Ser Gln Gly Leu
    50                  55                  60

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val
65                  70                  75                  80

Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr
                85                  90                  95

Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn
            100                 105                 110

Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Ser Thr Ala Thr
        115                 120                 125

Gly Lys Glu Gly Asn Lys Ser Glu Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp Lys
    130                 135                 140

Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Gln Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu Leu
145                 150                 155                 160

Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
                165                 170                 175

Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala
            180                 185                 190

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp
        195                 200                 205

Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
```

```
    210                 215                 220

Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Ser Gly
225                 230                 235                 240

Arg Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Leu Val Pro Arg Gly Ser Pro
                245                 250                 255

Gly Ser Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val
            260                 265                 270

Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu Gly His His
        275                 280                 285

His His His His
    290
```

<210> 7
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin HA2 H1 nối gốc đầu tận cùng C của xoắn A và gốc đầu tận cùng N của xoắn CD

<220>
<221> DẤU HIỆU HỖN TẠP
<222> (14)..(14)
<223> X=H HOẶC K

<220>
<221> DẤU HIỆU HỖN TẠP
<222> (17)..(17)
<223> X= K HOẶC R

<400> 7

```
Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala Val Gly Lys Glu Phe Asn Xaa Leu Glu
1               5                   10                  15

Xaa
```

<210> 8

<211> 18
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin HA2 H1 nối gốc đầu tận cùng C của xoắn A và gốc đầu tận cùng N của xoắn CD

<220>
<221> DẤU HIỆU HỖN TẠP
<222> (1)..(1)
<223> X= M, E, K, V, R, T

<220>
<221> DẤU HIỆU HỖN TẠP
<222> (5)..(5)
<223> X= F, I, N, T, H, L, Y

<220>
<221> DẤU HIỆU HỖN TẠP
<222> (8)..(8)
<223> X= V, A, G, I, R, F, S

<220>
<221> DẤU HIỆU HỖN TẠP
<222> (12)..(12)
<223> X= F, I, N, S, T, Y, E, K, M, V

<220>
<221> DẤU HIỆU HỖN TẠP
<222> (14)..(14)
<223> X= F, I, N, S, T, Y, E, K, M, V

<220>
<221> DẤU HIỆU HỖN TẠP
<222> (14)..(14)
<223> X= H HOẶC K

<220>
<221> DẤU HIỆU HỖN TẠP
<222> (15)..(15)
<223> X= L, H, I, N, R

<220>
<221> DẤU HIỆU HỖN TẠP
<222> (17)..(17)
<223> X= K HOẶC R

<220>
<221> DẤU HIỆU HỖN TẠP
<222> (18)..(18)
<223> Xaa có thể là axit amin có trong tự nhiên bất kỳ

<400> 8

Xaa Asn Thr Gln Xaa Thr Ala Xaa Gly Lys Glu Xaa Asn Xaa Xaa Leu
1 5 10 15

Glu Xaa

<210> 9
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> VH CR6261

<400> 9

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
115 120

<210> 10
<211> 112

<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> PROTEIN VL CR6261

<400> 10

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

<210> 11
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> PROTEIN VH SC09-114

<400> 11

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

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

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

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

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

Ala Arg His Gly Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Ser Gly Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 12
<211> 110
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> PROTEIN VL SC09-114

<400> 12

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

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

Ser Val Asn Trp Tyr Gln Gln Phe Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Asn Asp Gln Arg Pro Ser Val Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Lys Gly Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 13
<211> 116
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> PROTEIN VH SC08-057

<400> 13

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 Asp Ser Val Ile
20 25 30

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

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

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

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

Thr Glu Ser Gly Asp Phe Gly Asp Gln Thr Gly Pro Tyr His Tyr Tyr
100 105 110

Ala Met Asp Val
115

<210> 14
<211> 100
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> PROTEIN VL SC08-057

<400> 14

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 Ser Ser Gly Asp Ile Gly Gly Tyr
20 25 30

Asn Ala Val Ser Trp Tyr Gln His His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Met Ile Tyr Glu Val Thr Ser Arg Pro Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Ala Ser Arg Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala His Tyr Tyr Cys Cys Ser Phe Ala Asp Ser
85 90 95

Asn Ile Leu Ile
100

<210> 15
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Đuôi His

<400> 15

His His His His His His
1 5

<210> 16
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Đuôi His

<400> 16

Met His His His His His His His
1 5

<210> 17
<211> 111
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> VH SC08-020

<400> 17

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Glu Pro Pro Leu Phe Tyr Ser Ser Trp Ser Leu Asp Asn
100 105 110

<210> 18
<211> 98
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> VL SC08-020

<220>
<221> DẤU HIỆU HỖN TẠP
<222> (4)..(4)
<223> Xaa có thể là axit amin có trong tự nhiên bất kỳ

<400> 18

Glu Ile Val Xaa 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 Met Asn
20 25 30

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

Ile Tyr Gly Ala Ser Arg Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Ile 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 Ala Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Thr Ser Pro
85 90 95

Arg Thr

<210> 19

<400> 19
000

<210> 20
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Trình tự có nguồn gốc từ GCN4

<400> 20

Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp Lys Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys
1 5 10 15

<210> 21
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Trình tự có nguồn gốc từ GCN4

<400> 21

Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp Lys Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Gln
1 5 10 15

Lys

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

<220>
<223> Đuôi FLAG

<400> 22

Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
1 5

<210> 23
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> vị trí phân giải proteaza thrombin

<400> 23

Arg Ser Leu Val Pro Arg
1 5

<210> 24
<211> 4
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> vị trí phân giải proteaza Yếu tố X

<400> 24

Ile Glu Gly Arg
1

<210> 25
<211> 565
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> A/Đảo Solomon/6/2003

<400> 25

Met Lys Val Lys Leu Leu Val Leu Leu Cys Thr Phe Thr Ala Thr Tyr
1 5 10 15

Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
20 25 30

Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
35 40 45

Leu Leu Glu Asp Ser His Asn Gly Lys Leu Cys Leu Leu Lys Gly Ile
50 55 60

Ala Pro Leu Gln Leu Gly Asn Cys Ser Val Ala Gly Trp Ile Leu Gly
65 70 75 80

Asn Pro Glu Cys Glu Leu Leu Ile Ser Arg Glu Ser Trp Ser Tyr Ile
85 90 95

Val Glu Lys Pro Asn Pro Glu Asn Gly Thr Cys Tyr Pro Gly His Phe
100 105 110

Ala Asp Tyr Glu Glu Leu Arg Glu Gln Leu Ser Ser Val Ser Ser Phe
115 120 125

Glu Arg Phe Glu Ile Phe Pro Lys Glu Ser Ser Trp Pro Asn His Thr
130 135 140

Thr Thr Gly Val Ser Ala Ser Cys Ser His Asn Gly Glu Ser Ser Phe

145 150 155 160

Tyr Lys Asn Leu Leu Trp Leu Thr Gly Lys Asn Gly Leu Tyr Pro Asn
165 170 175

Leu Ser Lys Ser Tyr Ala Asn Asn Lys Glu Lys Glu Val Leu Val Leu
180 185 190

Trp Gly Val His His Pro Pro Asn Ile Gly Asp Gln Arg Ala Leu Tyr
195 200 205

His Lys Glu Asn Ala Tyr Val Ser Val Val Ser Ser His Tyr Ser Arg
210 215 220

Lys Phe Thr Pro Glu Ile Ala Lys Arg Pro Lys Val Arg Asp Gln Glu
225 230 235 240

Gly Arg Ile Asn Tyr Tyr Trp Thr Leu Leu Glu Pro Gly Asp Thr Ile
245 250 255

Ile Phe Glu Ala Asn Gly Asn Leu Ile Ala Pro Arg Tyr Ala Phe Ala
260 265 270

Leu Ser Arg Gly Phe Gly Ser Gly Ile Ile Asn Ser Asn Ala Pro Met
275 280 285

Asp Glu Cys Asp Ala Lys Cys Gln Thr Pro Gln Gly Ala Ile Asn Ser
290 295 300

Ser Leu Pro Phe Gln Asn Val His Pro Val Thr Ile Gly Glu Cys Pro
305 310 315 320

Lys Tyr Val Arg Ser Ala Lys Leu Arg Met Val Thr Gly Leu Arg Asn
325 330 335

Ile Pro Ser Ile Gln Ser Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe
340 345 350

Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His
355 360 365

```
His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr
    370                 375                 380

Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu
385                 390                 395                 400

Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala Val Gly Lys Glu Phe Asn Lys Leu
                405                 410                 415

Glu Arg Arg Met Glu Asn Leu Asn Lys Lys Val Asp Asp Gly Phe Ile
            420                 425                 430

Asp Ile Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu
        435                 440                 445

Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys
    450                 455                 460

Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys
465                 470                 475                 480

Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp Glu Cys Met Glu Ser Val Lys
                485                 490                 495

Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn
            500                 505                 510

Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln
        515                 520                 525

Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu Val
    530                 535                 540

Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln
545                 550                 555                 560

Cys Arg Ile Cys Ile
                565
```

<210> 26

<211> 564
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> A/New Caledonia/20/1999

<400> 26

```
Lys Ala Lys Leu Leu Val Leu Leu Cys Thr Phe Thr Ala Thr Tyr Ala
1               5                  10                  15

Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
            20                  25                  30

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
        35                  40                  45

Leu Glu Asp Ser His Asn Gly Lys Leu Cys Leu Leu Lys Gly Ile Ala
    50                  55                  60

Pro Leu Gln Leu Gly Asn Cys Ser Val Ala Gly Trp Ile Leu Gly Asn
65                  70                  75                  80

Pro Glu Cys Glu Leu Leu Ile Ser Lys Glu Ser Trp Ser Tyr Ile Val
                85                  90                  95

Glu Thr Pro Asn Pro Glu Asn Gly Thr Cys Tyr Pro Gly Tyr Phe Ala
            100                 105                 110

Asp Tyr Glu Glu Leu Arg Glu Gln Leu Ser Ser Val Ser Ser Phe Glu
        115                 120                 125

Arg Phe Glu Ile Phe Pro Lys Glu Ser Ser Trp Pro Asn His Thr Val
    130                 135                 140

Thr Gly Val Ser Ala Ser Cys Ser His Asn Gly Lys Ser Ser Phe Tyr
145                 150                 155                 160

Arg Asn Leu Leu Trp Leu Thr Gly Lys Asn Gly Leu Tyr Pro Asn Leu
                165                 170                 175

Ser Lys Ser Tyr Val Asn Asn Lys Glu Lys Glu Val Leu Val Leu Trp
```

```
            180                 185                 190

Gly Val His His Pro Pro Asn Ile Gly Asn Gln Arg Ala Leu Tyr His
        195                 200                 205

Thr Glu Asn Ala Tyr Val Ser Val Val Ser Ser His Tyr Ser Arg Arg
    210                 215                 220

Phe Thr Pro Glu Ile Ala Lys Arg Pro Lys Val Arg Asp Gln Glu Gly
225                 230                 235                 240

Arg Ile Asn Tyr Tyr Trp Thr Leu Leu Glu Pro Gly Asp Thr Ile Ile
                245                 250                 255

Phe Glu Ala Asn Gly Asn Leu Ile Ala Pro Trp Tyr Ala Phe Ala Leu
            260                 265                 270

Ser Arg Gly Phe Gly Ser Gly Ile Ile Thr Ser Asn Ala Pro Met Asp
        275                 280                 285

Glu Cys Asp Ala Lys Cys Gln Thr Pro Gln Gly Ala Ile Asn Ser Ser
    290                 295                 300

Leu Pro Phe Gln Asn Val His Pro Val Thr Ile Gly Glu Cys Pro Lys
305                 310                 315                 320

Tyr Val Arg Ser Ala Lys Leu Arg Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Ile
                325                 330                 335

Pro Ser Ile Gln Ser Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile
            340                 345                 350

Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His
        355                 360                 365

Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln
    370                 375                 380

Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys
385                 390                 395                 400
```

```
Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala Val Gly Lys Glu Phe Asn Lys Leu Glu
                405                 410                 415

Arg Arg Met Glu Asn Leu Asn Lys Lys Val Asp Asp Gly Phe Leu Asp
            420                 425                 430

Ile Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg
        435                 440                 445

Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val
    450                 455                 460

Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe
465                 470                 475                 480

Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asn Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn
                485                 490                 495

Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg
            500                 505                 510

Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile
        515                 520                 525

Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu Val Ser
    530                 535                 540

Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln Cys
545                 550                 555                 560

Arg Ile Cys Ile
```

<210> 27
<211> 566
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> A/California/07/2009

<400> 27

```
Met Lys Ala Ile Leu Val Val Leu Leu Tyr Thr Phe Ala Thr Ala Asn
1               5                  10                  15

Ala Asp Thr Leu Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
            20                  25                  30

Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
        35                  40                  45

Leu Leu Glu Asp Lys His Asn Gly Lys Leu Cys Lys Leu Arg Gly Val
    50                  55                  60

Ala Pro Leu His Leu Gly Lys Cys Asn Ile Ala Gly Trp Ile Leu Gly
65                  70                  75                  80

Asn Pro Glu Cys Glu Ser Leu Ser Thr Ala Ser Ser Trp Ser Tyr Ile
                85                  90                  95

Val Glu Thr Pro Ser Ser Asp Asn Gly Thr Cys Tyr Pro Gly Asp Phe
            100                 105                 110

Ile Asp Tyr Glu Glu Leu Arg Glu Gln Leu Ser Ser Val Ser Ser Phe
        115                 120                 125

Glu Arg Phe Glu Ile Phe Pro Lys Thr Ser Ser Trp Pro Asn His Asp
    130                 135                 140

Ser Asn Lys Gly Val Thr Ala Ala Cys Pro His Ala Gly Ala Lys Ser
145                 150                 155                 160

Phe Tyr Lys Asn Leu Ile Trp Leu Val Lys Lys Gly Asn Ser Tyr Pro
                165                 170                 175

Lys Leu Ser Lys Ser Tyr Ile Asn Asp Lys Gly Lys Glu Val Leu Val
            180                 185                 190

Leu Trp Gly Ile His His Pro Ser Thr Ser Ala Asp Gln Gln Ser Leu
        195                 200                 205

Tyr Gln Asn Ala Asp Ala Tyr Val Phe Val Gly Ser Ser Arg Tyr Ser
```

```
    210                 215                 220

Lys Lys Phe Lys Pro Glu Ile Ala Ile Arg Pro Lys Val Arg Asp Gln
225                 230                 235                 240

Glu Gly Arg Met Asn Tyr Tyr Trp Thr Leu Val Glu Pro Gly Asp Lys
                245                 250                 255

Ile Thr Phe Glu Ala Thr Gly Asn Leu Val Val Pro Arg Tyr Ala Phe
            260                 265                 270

Ala Met Glu Arg Asn Ala Gly Ser Gly Ile Ile Ile Ser Asp Thr Pro
        275                 280                 285

Val His Asp Cys Asn Thr Thr Cys Gln Thr Pro Lys Gly Ala Ile Asn
    290                 295                 300

Thr Ser Leu Pro Phe Gln Asn Ile His Pro Ile Thr Ile Gly Lys Cys
305                 310                 315                 320

Pro Lys Tyr Val Lys Ser Thr Lys Leu Arg Leu Ala Thr Gly Leu Arg
                325                 330                 335

Asn Ile Pro Ser Ile Gln Ser Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly
            340                 345                 350

Phe Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr
        355                 360                 365

His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr Ala Ala Asp Leu Lys Ser
    370                 375                 380

Thr Gln Asn Ala Ile Asp Glu Ile Thr Asn Lys Val Asn Ser Val Ile
385                 390                 395                 400

Glu Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala Val Gly Lys Glu Phe Asn His
                405                 410                 415

Leu Glu Lys Arg Ile Glu Asn Leu Asn Lys Lys Val Asp Asp Gly Phe
            420                 425                 430
```

```
Leu Asp Ile Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn
        435                 440                 445

Glu Arg Thr Leu Asp Tyr His Asp Ser Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu
    450                 455                 460

Lys Val Arg Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly
465                 470                 475                 480

Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asp Asn Thr Cys Met Glu Ser Val
                485                 490                 495

Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr Ser Glu Glu Ala Lys Leu
            500                 505                 510

Asn Arg Glu Glu Ile Asp Gly Val Lys Leu Glu Ser Thr Arg Ile Tyr
        515                 520                 525

Gln Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val Ala Ser Ser Leu Val Leu Val
    530                 535                 540

Val Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu
545                 550                 555                 560

Gln Cys Arg Ile Cys Ile
                565
```

<210> 28
<211> 566
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> A/lợn/Hubei/S1/2009

<400> 28

```
Met Glu Ala Lys Leu Phe Val Leu Phe Cys Ala Phe Thr Ala Leu Lys
1               5                   10                  15

Ala Asp Thr Phe Cys Val Gly Tyr His Ala Asn Tyr Ser Thr His Thr
            20                  25                  30
```

```
Val Asp Thr Ile Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
        35                  40                  45

Leu Leu Glu Asn Ser His Asn Gly Lys Leu Cys Ser Leu Asn Gly Lys
    50                  55                  60

Ile Pro Leu Gln Leu Gly Asn Cys Asn Val Ala Gly Trp Ile Leu Gly
65                  70                  75                  80

Asn Pro Lys Cys Asp Leu Leu Leu Thr Ala Asn Ser Ser Ser Tyr Ile
                85                  90                  95

Ile Glu Thr Ser Lys Ser Lys Asn Gly Ala Cys Tyr Pro Gly Glu Phe
            100                 105                 110

Ala Asp Tyr Glu Glu Leu Lys Glu Gln Leu Ser Thr Val Ser Ser Phe
        115                 120                 125

Glu Arg Phe Glu Ile Phe Pro Lys Ala Ile Ser Trp Pro Asp His Asp
    130                 135                 140

Ala Thr Arg Gly Thr Thr Val Ala Cys Ser His Ser Gly Val Asn Ser
145                 150                 155                 160

Phe Tyr Arg Asn Leu Leu Ser Thr Val Lys Lys Gly Asn Ser Tyr Pro
                165                 170                 175

Lys Leu Ser Lys Ser Tyr Thr Asn Asn Lys Gly Lys Glu Val Leu Val
            180                 185                 190

Ile Trp Gly Val His His Pro Pro Thr Asp Ser Val Gln Gln Thr Leu
        195                 200                 205

Tyr Gln Asn Lys His Thr Tyr Val Ser Val Gly Ser Ser Lys Tyr Tyr
    210                 215                 220

Lys Arg Phe Thr Pro Glu Ile Val Ala Arg Pro Lys Val Arg Gly Gln
225                 230                 235                 240

Ala Gly Arg Met Asn Tyr Tyr Trp Thr Leu Phe Asp Gln Gly Asp Thr
```

```
                245                 250                 255

Ile Thr Phe Glu Ala Thr Gly Asn Leu Ile Ala Pro Trp His Ala Phe
            260                 265                 270

Ala Leu Lys Lys Gly Ser Ser Ser Gly Ile Met Leu Ser Asp Ala Gln
        275                 280                 285

Val His Asn Cys Thr Thr Lys Cys Gln Thr Pro His Gly Ala Leu Lys
    290                 295                 300

Asn Asn Leu Pro Leu Gln Asn Val His Leu Phe Thr Ile Gly Glu Cys
305                 310                 315                 320

Pro Lys Tyr Val Lys Ser Thr Gln Leu Arg Met Ala Thr Gly Leu Arg
                325                 330                 335

Asn Ile Pro Ser Ile Gln Ser Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly
            340                 345                 350

Phe Ile Glu Gly Gly Arg Thr Gly Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr
        355                 360                 365

His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser
    370                 375                 380

Thr Gln Ile Ala Ile Asp Gly Ile Asn Asn Lys Ala Asn Ser Val Ile
385                 390                 395                 400

Gly Lys Met Asn Ile Gln Leu Thr Ser Val Gly Lys Glu Phe Asn Ser
                405                 410                 415

Leu Glu Lys Arg Lys Glu Asn Leu Asn Lys Thr Val Asp Asp Arg Phe
            420                 425                 430

Leu Asp Val Trp Thr Phe Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn
        435                 440                 445

Gln Arg Thr Leu Glu Phe His Asp Leu Asn Ile Lys Ser Leu Tyr Glu
    450                 455                 460
```

Lys Val Lys Ser His Leu Arg Asn Asn Asp Lys Glu Ile Gly Asn Gly
465 470 475 480

Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Arg Asp Asn Glu Cys Leu Glu Cys Val
485 490 495

Lys Asn Gly Thr Tyr Asn Tyr Pro Lys Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Phe
500 505 510

Asn Arg Glu Glu Ile Val Gly Val Lys Leu Glu Ser Met Gly Ile His
515 520 525

Gln Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu
530 535 540

Val Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu
545 550 555 560

Gln Cys Arg Val Cys Ile
565

<210> 29
<211> 566
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> A/lợn/Haseluenne/IDT2617/2003

<400> 29

Met Glu Ala Lys Leu Phe Val Leu Phe Cys Ala Phe Thr Ala Leu Lys
1 5 10 15

Ala Asp Thr Ile Cys Val Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
20 25 30

Val Asp Thr Ile Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Ile Asn
35 40 45

Leu Leu Glu Asn Asn His Asn Gly Lys Leu Cys Ser Leu Asn Gly Lys
50 55 60

```
Ala Pro Leu Gln Leu Gly Asn Cys Asn Val Ala Gly Trp Ile Leu Gly
65                  70                  75                  80

Asn Pro Glu Cys Asp Leu Leu Leu Thr Val Asp Ser Trp Ser Tyr Ile
                85                  90                  95

Ile Glu Thr Ser Asn Ser Lys Asn Gly Ala Cys Tyr Pro Gly Glu Phe
            100                 105                 110

Ala Asp Tyr Glu Glu Leu Arg Glu Gln Leu Ser Thr Val Ser Ser Phe
        115                 120                 125

Glu Arg Phe Glu Ile Phe Pro Lys Ala Thr Ser Trp Pro Asn His Asp
    130                 135                 140

Thr Thr Arg Gly Thr Thr Ile Ser Cys Ser His Ser Gly Ala Asn Ser
145                 150                 155                 160

Phe Tyr Arg Asn Leu Leu Trp Ile Val Lys Lys Gly Asn Ser Tyr Pro
                165                 170                 175

Lys Leu Ser Lys Ser Tyr Thr Asn Asn Lys Gly Lys Glu Val Leu Val
            180                 185                 190

Ile Trp Gly Val His His Pro Pro Thr Asp Ser Asp Gln Gln Thr Leu
        195                 200                 205

Tyr Gln Asn Asn His Thr Tyr Val Ser Val Gly Ser Ser Lys Tyr Tyr
    210                 215                 220

Gln Arg Phe Thr Pro Glu Ile Val Thr Arg Pro Lys Val Arg Gly Gln
225                 230                 235                 240

Ala Gly Arg Met Asn Tyr Tyr Trp Thr Leu Leu Asp Gln Gly Asp Thr
                245                 250                 255

Ile Thr Phe Glu Ala Thr Gly Asn Leu Ile Ala Pro Trp His Ala Phe
            260                 265                 270

Ala Leu Asn Lys Gly Pro Ser Ser Gly Ile Met Ile Ser Asp Ala His
```

```
        275                 280                 285

Val His Asn Cys Thr Thr Lys Cys Gln Thr Pro His Gly Ala Leu Lys
    290                 295                 300

Ser Asn Leu Pro Phe Gln Asn Val His Pro Ser Thr Ile Gly Glu Cys
305                 310                 315                 320

Pro Lys Tyr Val Lys Ser Thr Gln Leu Arg Met Ala Thr Gly Leu Arg
                325                 330                 335

Asn Ile Pro Ser Ile Gln Ser Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly
            340                 345                 350

Phe Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr
        355                 360                 365

His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser
    370                 375                 380

Thr Gln Ile Ala Ile Asp Gly Ile Asn Asn Lys Val Asn Ser Ile Ile
385                 390                 395                 400

Glu Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ser Val Gly Lys Glu Phe Asn Asp
                405                 410                 415

Leu Glu Lys Arg Ile Glu Asn Leu Asn Lys Lys Val Asp Asp Gly Phe
            420                 425                 430

Leu Asp Val Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Ile Leu Leu Glu Asn
        435                 440                 445

Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Phe Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu
    450                 455                 460

Lys Val Lys Ser Gln Leu Arg Asn Asn Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly
465                 470                 475                 480

Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asp Asn Glu Cys Met Glu Ser Val
                485                 490                 495
```

Lys Asn Gly Thr Tyr Asn Tyr Pro Lys Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu
500 505 510

Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys Leu Glu Ser Met Gly Val His
515 520 525

Gln Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu
530 535 540

Val Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu
545 550 555 560

Gln Cys Arg Ile Cys Ile
565

<210> 30
<211> 565
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> A/New York/8/2006

<400> 30

Met Lys Val Lys Leu Leu Val Leu Leu Cys Thr Phe Thr Ala Thr Tyr
1 5 10 15

Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
20 25 30

Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
35 40 45

Leu Leu Glu Asp Ser His Asn Gly Lys Leu Cys Leu Leu Lys Gly Ile
50 55 60

Ala Pro Leu Gln Leu Gly Asn Cys Ser Val Ala Gly Trp Ile Leu Gly
65 70 75 80

Asn Pro Glu Cys Glu Leu Leu Ile Ser Lys Glu Ser Trp Ser Tyr Ile
85 90 95

```
Val Glu Thr Pro Asn Pro Glu Asn Gly Thr Cys Tyr Pro Gly Tyr Phe
            100                 105                 110

Ala Asp Tyr Glu Glu Leu Arg Glu Gln Leu Ser Ser Val Ser Ser Phe
        115                 120                 125

Glu Arg Phe Glu Ile Phe Pro Lys Glu Ser Ser Trp Pro Asn His Thr
    130                 135                 140

Val Thr Gly Val Ser Ala Ser Cys Ser His Asn Gly Lys Ser Ser Phe
145                 150                 155                 160

Tyr Arg Asn Leu Leu Trp Leu Thr Gly Lys Asn Gly Leu Tyr Pro Asn
                165                 170                 175

Leu Ser Lys Ser Tyr Ala Asn Asn Lys Glu Lys Glu Val Leu Val Leu
            180                 185                 190

Trp Gly Val His His Pro Pro Asn Ile Gly Asp Gln Arg Ala Leu Tyr
        195                 200                 205

His Thr Glu Asn Ala Tyr Val Ser Val Val Ser Ser His Tyr Ser Arg
    210                 215                 220

Arg Phe Thr Pro Glu Ile Ala Lys Arg Pro Lys Val Arg Asp Gln Glu
225                 230                 235                 240

Gly Arg Ile Asn Tyr Tyr Trp Thr Leu Leu Glu Pro Gly Asp Thr Ile
                245                 250                 255

Ile Phe Glu Ala Asn Gly Asn Leu Ile Ala Pro Arg Phe Ala Phe Ala
            260                 265                 270

Leu Ser Arg Gly Phe Gly Ser Gly Ile Ile Thr Ser Asn Ala Pro Met
        275                 280                 285

Asp Glu Cys Asp Ala Lys Cys Gln Thr Pro Gln Gly Ala Ile Asn Ser
    290                 295                 300

Ser Leu Pro Phe Gln Asn Val His Pro Val Thr Ile Gly Glu Cys Pro
```

305 310 315 320

Lys Tyr Val Arg Ser Ala Lys Leu Arg Met Val Thr Gly Leu Arg Asn
325 330 335

Ile Pro Ser Ile Gln Ser Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe
340 345 350

Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His
355 360 365

His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr
370 375 380

Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu
385 390 395 400

Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala Val Gly Lys Glu Phe Asn Lys Leu
405 410 415

Glu Arg Arg Met Glu Asn Leu Asn Lys Lys Val Asp Asp Gly Phe Leu
420 425 430

Asp Ile Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu
435 440 445

Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys
450 455 460

Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys
465 470 475 480

Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp Glu Cys Met Glu Ser Val Lys
485 490 495

Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn
500 505 510

Arg Glu Arg Ile Asp Gly Val Lys Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln
515 520 525

Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu Val
530 535 540

Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln
545 550 555 560

Cys Arg Ile Cys Ile
565

<210> 31
<211> 565
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> A/Đảo Solomon/3/2006

<400> 31

Met Lys Val Lys Leu Leu Val Leu Leu Cys Thr Phe Thr Ala Thr Tyr
1 5 10 15

Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
20 25 30

Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
35 40 45

Leu Leu Glu Asp Ser His Asn Gly Lys Leu Cys Leu Leu Lys Gly Ile
50 55 60

Ala Pro Leu Gln Leu Gly Asn Cys Ser Val Ala Gly Trp Ile Leu Gly
65 70 75 80

Asn Pro Glu Cys Glu Leu Leu Ile Ser Arg Glu Ser Trp Ser Tyr Ile
85 90 95

Val Glu Lys Pro Asn Pro Glu Asn Gly Thr Cys Tyr Pro Gly His Phe
100 105 110

Ala Asp Tyr Glu Glu Leu Arg Glu Gln Leu Ser Ser Val Ser Ser Phe
115 120 125

```
Glu Arg Phe Glu Ile Phe Pro Lys Glu Ser Ser Trp Pro Asn His Thr
    130                 135                 140

Thr Thr Gly Val Ser Ala Ser Cys Ser His Asn Gly Glu Ser Ser Phe
145                 150                 155                 160

Tyr Lys Asn Leu Leu Trp Leu Thr Gly Lys Asn Gly Leu Tyr Pro Asn
                165                 170                 175

Leu Ser Lys Ser Tyr Ala Asn Asn Lys Glu Lys Glu Val Leu Val Leu
            180                 185                 190

Trp Gly Val His His Pro Pro Asn Ile Gly Asp Gln Arg Ala Leu Tyr
        195                 200                 205

His Lys Glu Asn Ala Tyr Val Ser Val Val Ser Ser His Tyr Ser Arg
    210                 215                 220

Lys Phe Thr Pro Glu Ile Ala Lys Arg Pro Lys Val Arg Asp Gln Glu
225                 230                 235                 240

Gly Arg Ile Asn Tyr Tyr Trp Thr Leu Leu Glu Pro Gly Asp Thr Ile
                245                 250                 255

Ile Phe Glu Ala Asn Gly Asn Leu Ile Ala Pro Arg Tyr Ala Phe Ala
            260                 265                 270

Leu Ser Arg Gly Phe Gly Ser Gly Ile Ile Asn Ser Asn Ala Pro Met
        275                 280                 285

Asp Glu Cys Asp Ala Lys Cys Gln Thr Pro Gln Gly Ala Ile Asn Ser
    290                 295                 300

Ser Leu Pro Phe Gln Asn Val His Pro Val Thr Ile Gly Glu Cys Pro
305                 310                 315                 320

Lys Tyr Val Arg Ser Ala Lys Leu Arg Met Val Thr Gly Leu Arg Asn
                325                 330                 335

Ile Pro Ser Ile Gln Ser Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe
```

```
            340                 345                 350

Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His
        355                 360                 365

His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr
    370                 375                 380

Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu
385                 390                 395                 400

Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala Val Gly Lys Glu Phe Asn Lys Leu
                405                 410                 415

Glu Arg Arg Met Glu Asn Leu Asn Lys Lys Val Asp Asp Gly Phe Ile
            420                 425                 430

Asp Ile Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu
        435                 440                 445

Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys
    450                 455                 460

Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys
465                 470                 475                 480

Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp Glu Cys Met Glu Ser Val Lys
                485                 490                 495

Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn
            500                 505                 510

Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln
        515                 520                 525

Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu Val
    530                 535                 540

Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln
545                 550                 555                 560
```

Cys Arg Ile Cys Ile
565

<210> 32
<211> 566
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> A/New York/146/2000

<400> 32

Met Lys Ala Lys Leu Leu Val Leu Leu Cys Ala Phe Thr Ala Thr Tyr
1 5 10 15

Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
20 25 30

Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
35 40 45

Leu Leu Glu Asp Ser His Asn Gly Lys Leu Cys Arg Leu Lys Gly Thr
50 55 60

Ala Pro Leu Gln Leu Gly Asn Cys Ser Ile Ala Gly Trp Ile Leu Gly
65 70 75 80

Asn Pro Glu Cys Glu Ser Leu Phe Ser Lys Glu Ser Trp Ser Tyr Ile
85 90 95

Ala Glu Thr Pro Asn Pro Lys Asn Gly Thr Cys Tyr Pro Gly Tyr Phe
100 105 110

Ala Asp Tyr Glu Glu Leu Arg Glu Gln Leu Ser Ser Val Ser Ser Phe
115 120 125

Glu Arg Phe Glu Ile Phe Pro Lys Asp Ser Ser Trp Pro Asn His Thr
130 135 140

Val Thr Lys Gly Val Thr Ala Ser Cys Ser His Asn Gly Lys Ser Ser
145 150 155 160

```
Phe Tyr Lys Asn Leu Leu Trp Leu Thr Glu Lys Asn Gly Leu Tyr Pro
                165                 170                 175

Asn Leu Ser Lys Ser Tyr Val Asn Lys Lys Gly Lys Glu Val Leu Val
            180                 185                 190

Leu Trp Gly Val His His Pro Ser Asn Met Gly Asp Gln Arg Ala Ile
        195                 200                 205

Tyr His Lys Glu Asn Ala Tyr Val Ser Val Leu Ser Ser His Tyr Ser
    210                 215                 220

Arg Arg Phe Thr Pro Glu Ile Ala Lys Arg Pro Lys Val Arg Asp Gln
225                 230                 235                 240

Glu Gly Arg Ile Asn Tyr Tyr Trp Thr Leu Leu Glu Pro Gly Asp Thr
                245                 250                 255

Ile Ile Phe Glu Ala Asn Gly Asn Leu Ile Ala Pro Trp Tyr Ala Phe
            260                 265                 270

Ala Leu Ser Arg Gly Phe Gly Ser Gly Ile Ile Ile Ser Asn Ala Ser
        275                 280                 285

Met Gly Glu Cys Asp Ala Lys Cys Gln Thr Pro Gln Gly Ala Ile Asn
    290                 295                 300

Ser Ser Leu Pro Phe Gln Asn Val His Pro Val Thr Ile Gly Glu Cys
305                 310                 315                 320

Pro Lys Tyr Val Arg Ser Thr Lys Leu Arg Met Val Thr Gly Leu Arg
                325                 330                 335

Asn Val Pro Ser Ile Gln Ser Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly
            340                 345                 350

Phe Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr
        355                 360                 365

His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser
```

370 375 380

Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn Lys Val Asn Ser Ile Ile
385 390 395 400

Glu Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala Val Gly Lys Glu Phe Asn Lys
405 410 415

Leu Glu Lys Arg Met Glu Asn Leu Asn Lys Lys Val Asp Asp Gly Phe
420 425 430

Leu Asp Ile Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn
435 440 445

Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Leu Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu
450 455 460

Lys Val Lys Asn Gln Leu Lys Asn Asn Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly
465 470 475 480

Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asn Glu Cys Met Glu Ser Val
485 490 495

Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr Ser Lys Glu Ser Lys Leu
500 505 510

Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr
515 520 525

Gln Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu
530 535 540

Val Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu
545 550 555 560

Gln Cys Arg Ile Cys Ile
565

<210> 33
<211> 566
<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> A/New York/653/1996

<400> 33

```
Met Lys Ala Lys Leu Leu Val Leu Leu Cys Ala Phe Thr Ala Thr Tyr
1               5                  10                  15

Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
            20                  25                  30

Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
        35                  40                  45

Leu Leu Glu Asp Ser His Asn Gly Lys Leu Cys Arg Leu Lys Gly Thr
    50                  55                  60

Ala Pro Leu Gln Leu Gly Asn Cys Ser Val Ala Gly Trp Ile Leu Gly
65                  70                  75                  80

Asn Pro Glu Cys Glu Ser Leu Phe Ser Lys Glu Ser Trp Ser Tyr Ile
                85                  90                  95

Ala Glu Thr Pro Asn Pro Glu Asn Gly Thr Cys Tyr Pro Gly Tyr Phe
            100                 105                 110

Ala Asp Tyr Glu Glu Leu Arg Glu Gln Leu Ser Ser Val Ser Ser Phe
        115                 120                 125

Glu Arg Phe Glu Ile Phe Pro Lys Glu Ser Ser Trp Pro Asn His Thr
    130                 135                 140

Val Thr Lys Gly Val Thr Ala Ser Cys Ser His Asn Gly Lys Ser Ser
145                 150                 155                 160

Phe Tyr Lys Asn Leu Leu Trp Leu Thr Glu Lys Asn Gly Leu Tyr Pro
                165                 170                 175

Asn Leu Ser Lys Ser Tyr Val Asn Asn Lys Glu Lys Glu Val Leu Val
            180                 185                 190
```

```
Leu Trp Gly Val His His Pro Ser Asn Ile Gly Asp Gln Arg Ala Ile
        195                 200                 205

Tyr His Thr Glu Asn Ala Tyr Val Ser Val Val Ser Ser His Tyr Ser
    210                 215                 220

Arg Arg Phe Thr Pro Glu Ile Thr Lys Arg Pro Lys Val Arg Asp Gln
225                 230                 235                 240

Glu Gly Arg Ile Asn Tyr Tyr Trp Thr Leu Leu Glu Pro Gly Asp Thr
                245                 250                 255

Ile Ile Phe Glu Ala Asn Gly Asn Leu Ile Ala Pro Trp Tyr Ala Phe
            260                 265                 270

Ala Leu Ser Arg Gly Phe Gly Ser Gly Ile Ile Thr Ser Asn Ala Ser
        275                 280                 285

Met Gly Glu Cys Asp Ala Lys Cys Gln Thr Pro Gln Gly Ala Ile Asn
    290                 295                 300

Ser Ser Leu Pro Phe Gln Asn Val His Pro Val Thr Ile Gly Glu Cys
305                 310                 315                 320

Pro Lys Tyr Val Arg Ser Thr Lys Leu Arg Met Val Thr Gly Leu Arg
                325                 330                 335

Asn Ile Pro Ser Ile Gln Ser Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly
            340                 345                 350

Phe Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr
        355                 360                 365

His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser
    370                 375                 380

Thr Gln Asn Ala Ile Asp Gly Ile Thr Asn Lys Val Asn Ser Val Ile
385                 390                 395                 400

Glu Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala Val Gly Lys Glu Phe Asn Lys
```

405 410 415

Leu Glu Arg Arg Met Glu Asn Leu Asn Lys Lys Val Asp Asp Gly Phe
420 425 430

Leu Asp Ile Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn
435 440 445

Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu
450 455 460

Lys Val Lys Thr Gln Leu Lys Asn Asn Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly
465 470 475 480

Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asn Glu Cys Met Glu Ser Val
485 490 495

Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu
500 505 510

Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr
515 520 525

Gln Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu
530 535 540

Val Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu
545 550 555 560

Gln Cys Arg Ile Cys Ile
565

<210> 34
<211> 565
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> A/Beijing/262/1995

<400> 34

Met Lys Ala Lys Leu Leu Val Leu Leu Cys Thr Phe Thr Ala Thr Tyr

```
1               5                   10                  15

Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
            20                  25                  30

Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
        35                  40                  45

Leu Leu Glu Asp Ser His Asn Gly Lys Leu Cys Leu Leu Lys Gly Ile
    50                  55                  60

Ala Pro Leu Gln Leu Gly Asn Cys Ser Val Ala Gly Trp Ile Leu Gly
65                  70                  75                  80

Asn Pro Glu Cys Glu Ser Leu Ile Ser Lys Glu Ser Trp Ser Tyr Ile
                85                  90                  95

Val Glu Thr Pro Asn Pro Glu Asn Gly Thr Cys Tyr Pro Gly Tyr Phe
            100                 105                 110

Ala Asp Tyr Glu Glu Leu Arg Glu Gln Leu Ser Ser Val Ser Ser Phe
        115                 120                 125

Glu Arg Phe Glu Ile Phe Pro Lys Glu Ser Ser Trp Pro Asn His Thr
    130                 135                 140

Val Thr Gly Val Thr Ala Ser Cys Ser His Asn Gly Lys Ser Ser Phe
145                 150                 155                 160

Tyr Arg Asn Leu Leu Trp Leu Thr Glu Lys Asn Gly Leu Tyr Pro Asn
                165                 170                 175

Leu Ser Asn Ser Tyr Val Asn Asn Lys Glu Lys Glu Val Leu Val Leu
            180                 185                 190

Trp Gly Val His His Pro Ser Asn Ile Arg Asp Gln Arg Ala Ile Tyr
        195                 200                 205

His Thr Glu Asn Ala Tyr Val Ser Val Val Ser Ser His Tyr Ser Arg
    210                 215                 220
```

```
Arg Phe Thr Pro Glu Ile Ala Lys Arg Pro Lys Val Arg Gly Gln Glu
225                 230                 235                 240

Gly Arg Ile Asn Tyr Tyr Trp Thr Leu Leu Glu Pro Gly Asp Thr Ile
                245                 250                 255

Ile Phe Glu Ala Asn Gly Asn Leu Ile Ala Pro Trp Tyr Ala Phe Ala
            260                 265                 270

Leu Ser Arg Gly Phe Gly Ser Gly Ile Ile Thr Ser Asn Ala Pro Met
        275                 280                 285

Asn Glu Cys Asp Ala Lys Cys Gln Thr Pro Gln Gly Ala Ile Asn Ser
    290                 295                 300

Ser Leu Pro Phe Gln Asn Val His Pro Val Thr Ile Gly Glu Cys Pro
305                 310                 315                 320

Lys Tyr Val Arg Ser Thr Lys Leu Arg Met Val Thr Gly Leu Arg Asn
                325                 330                 335

Ile Pro Ser Ile Gln Ser Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe
            340                 345                 350

Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Met Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His
        355                 360                 365

His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr
    370                 375                 380

Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu
385                 390                 395                 400

Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala Val Gly Lys Glu Phe Asn Lys Leu
                405                 410                 415

Glu Arg Arg Met Glu Asn Leu Asn Lys Lys Val Asp Asp Gly Phe Leu
            420                 425                 430

Asp Ile Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu
```

```
        435                 440                 445

Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys
    450                 455                 460

Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys
465                 470                 475                 480

Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asn Glu Cys Met Glu Ser Val Lys
                485                 490                 495

Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn
            500                 505                 510

Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln
        515                 520                 525

Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu Val
    530                 535                 540

Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln
545                 550                 555                 560

Cys Arg Ile Cys Ile
                565
```

<210> 35
<211> 600
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> A/Texas/36/1991

<400> 35

```
Met Lys Ala Lys Leu Leu Val Leu Leu Cys Ala Phe Thr Ala Thr Tyr
1               5                   10                  15

Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
            20                  25                  30

Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
```

```
        35                  40                  45

Leu Leu Glu Asp Ser His Asn Gly Lys Leu Cys Arg Leu Lys Gly Ile
    50                  55                  60

Ala Pro Leu Gln Leu Gly Asn Cys Ser Val Ala Gly Trp Ile Leu Gly
65                  70                  75                  80

Asn Pro Lys Cys Glu Ser Leu Phe Ser Lys Glu Ser Trp Ser Tyr Ile
                85                  90                  95

Ala Glu Thr Pro Asn Pro Glu Asn Gly Thr Cys Tyr Pro Gly Tyr Phe
            100                 105                 110

Ala Asp Tyr Glu Glu Leu Arg Glu Gln Leu Ser Ser Val Ser Ser Phe
        115                 120                 125

Glu Arg Phe Glu Ile Phe Pro Lys Glu Ser Ser Trp Pro Asn His Thr
    130                 135                 140

Val Thr Lys Gly Val Thr Thr Ser Cys Ser His Asn Gly Lys Ser Ser
145                 150                 155                 160

Phe Tyr Arg Asn Leu Leu Trp Leu Thr Lys Lys Asn Gly Leu Tyr Pro
                165                 170                 175

Asn Val Ser Lys Ser Tyr Val Asn Asn Lys Glu Lys Glu Val Leu Val
            180                 185                 190

Leu Trp Gly Val His His Pro Ser Asn Ile Gly Asp Gln Arg Ala Ile
        195                 200                 205

Tyr His Thr Glu Asn Ala Tyr Val Ser Val Val Ser Ser His Tyr Ser
    210                 215                 220

Arg Arg Phe Thr Pro Glu Ile Ala Lys Arg Pro Lys Val Arg Asp Gln
225                 230                 235                 240

Glu Gly Arg Ile Asn Tyr Tyr Trp Thr Leu Leu Glu Pro Gly Asp Thr
                245                 250                 255
```

```
Ile Ile Phe Glu Ala Asn Gly Asn Leu Ile Ala Pro Trp Tyr Ala Phe
            260                 265                 270

Ala Leu Ser Arg Gly Phe Gly Ser Gly Ile Ile Thr Ser Asn Ala Ser
        275                 280                 285

Met Asp Glu Cys Asp Ala Lys Cys Gln Thr Pro Gln Gly Ala Ile Asn
    290                 295                 300

Ser Ser Leu Pro Phe Gln Asn Val His Pro Val Thr Ile Gly Glu Cys
305                 310                 315                 320

Pro Lys Tyr Val Arg Ser Thr Lys Leu Arg Met Val Thr Gly Leu Arg
                325                 330                 335

Asn Ile Pro Ser Ile Gln Ser Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly
            340                 345                 350

Phe Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr
        355                 360                 365

His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser
    370                 375                 380

Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn Lys Val Asn Ser Val Ile
385                 390                 395                 400

Glu Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala Val Gly Lys Glu Phe Asn Lys
                405                 410                 415

Leu Glu Arg Arg Met Glu Asn Leu Asn Lys Lys Val Asp Asp Gly Phe
            420                 425                 430

Leu Asp Ile Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn
        435                 440                 445

Gly Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu
    450                 455                 460

Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly
```

465 470 475 480

Met Glu Asn Leu Asn Lys Lys Val Asp Asp Gly Phe Leu Asp Ile Trp
485 490 495

Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu
500 505 510

Asp Phe His Asp Ser Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser
515 520 525

Gln Leu Lys Asn Asn Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe
530 535 540

Tyr His Lys Cys Asn Asn Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr
545 550 555 560

Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Gly Lys
565 570 575

Ile Asp Gly Val Lys Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Leu Ala
580 585 590

Ile Tyr Ser Thr Val Ala Ser Ser
595 600

<210> 36
<211> 566
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> A/Singapore/6/1986

<400> 36

Met Lys Ala Lys Leu Leu Val Leu Leu Cys Ala Phe Thr Ala Thr Asp
1 5 10 15

Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
20 25 30

Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn

```
        35                  40                  45

Leu Leu Glu Asp Ser His Asn Gly Lys Leu Cys Arg Leu Lys Gly Ile
    50                  55                  60

Ala Pro Leu Gln Leu Gly Asn Cys Ser Ile Ala Gly Trp Ile Leu Gly
65                  70                  75                  80

Asn Pro Glu Cys Glu Ser Leu Phe Ser Lys Lys Ser Trp Ser Tyr Ile
                85                  90                  95

Ala Glu Thr Pro Asn Ser Glu Asn Gly Thr Cys Tyr Pro Gly Tyr Phe
            100                 105                 110

Ala Asp Tyr Glu Glu Leu Arg Glu Gln Leu Ser Ser Val Ser Ser Phe
        115                 120                 125

Glu Arg Phe Glu Ile Phe Pro Lys Glu Ser Ser Trp Pro Asn His Thr
    130                 135                 140

Val Thr Lys Gly Val Thr Ala Ser Cys Ser His Lys Gly Arg Ser Ser
145                 150                 155                 160

Phe Tyr Arg Asn Leu Leu Trp Leu Thr Lys Lys Asn Gly Ser Tyr Pro
                165                 170                 175

Asn Leu Ser Lys Ser Tyr Val Asn Asn Lys Glu Lys Glu Val Leu Val
            180                 185                 190

Leu Trp Gly Val His His Pro Ser Asn Ile Gly Asp Gln Arg Ala Ile
        195                 200                 205

Tyr His Thr Glu Asn Ala Tyr Val Ser Val Val Ser Ser His Tyr Asn
    210                 215                 220

Arg Arg Phe Thr Pro Glu Ile Ala Lys Arg Pro Lys Val Arg Asp Gln
225                 230                 235                 240

Glu Gly Arg Ile Asn Tyr Tyr Trp Thr Leu Leu Glu Pro Gly Asp Thr
                245                 250                 255
```

```
Ile Ile Phe Glu Ala Asn Gly Asn Leu Ile Ala Pro Trp Tyr Ala Phe
            260                 265                 270

Ala Leu Ser Arg Gly Phe Gly Ser Gly Ile Ile Thr Ser Asn Ala Ser
        275                 280                 285

Met Asp Glu Cys Asp Ala Lys Cys Gln Thr Pro Gln Gly Ala Ile Asn
    290                 295                 300

Ser Ser Leu Pro Phe Gln Asn Val His Pro Val Thr Ile Gly Glu Cys
305                 310                 315                 320

Pro Lys Tyr Val Arg Ser Thr Lys Leu Arg Met Val Thr Gly Leu Arg
                325                 330                 335

Asn Ile Pro Ser Ile Gln Ser Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly
            340                 345                 350

Phe Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr
        355                 360                 365

His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser
    370                 375                 380

Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn Lys Val Asn Ser Val Ile
385                 390                 395                 400

Glu Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala Val Gly Lys Glu Phe Asn Lys
                405                 410                 415

Leu Glu Arg Arg Met Glu Asn Leu Asn Lys Lys Val Asp Asp Gly Phe
            420                 425                 430

Leu Asp Ile Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn
        435                 440                 445

Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu
    450                 455                 460

Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly
```

465 470 475 480

Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asn Glu Cys Met Glu Ser Val
485 490 495

Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu
500 505 510

Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr
515 520 525

Gln Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu
530 535 540

Val Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu
545 550 555 560

Gln Cys Arg Ile Cys Ile
565

<210> 37
<211> 506
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> A/Chile/1/1983

<400> 37

Met Lys Ala Lys Leu Leu Val Leu Leu Cys Ala Leu Ser Ala Thr Asp
1 5 10 15

Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
20 25 30

Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
35 40 45

Leu Leu Glu Asp Asn His Asn Gly Lys Leu Cys Lys Leu Lys Gly Ile
50 55 60

Ala Pro Leu Gln Leu Gly Lys Cys Ser Ile Ala Gly Trp Ile Leu Gly

65 70 75 80

Asn Pro Glu Cys Glu Ser Leu Phe Ser Lys Lys Ser Trp Ser Tyr Ile
85 90 95

Ala Glu Thr Pro Asn Ser Glu Asn Gly Thr Cys Tyr Pro Gly Tyr Phe
100 105 110

Ala Asp Tyr Glu Glu Leu Arg Glu Ser Tyr Val Asn Asn Lys Glu Lys
115 120 125

Glu Val Leu Val Leu Trp Gly Val His His Pro Ser Asn Ile Glu Asp
130 135 140

Gln Lys Thr Ile Tyr Arg Lys Glu Asn Ala Tyr Val Ser Val Val Ser
145 150 155 160

Ser His Tyr Asn Arg Arg Phe Thr Pro Glu Ile Ala Lys Arg Pro Lys
165 170 175

Val Arg Asn Gln Glu Gly Arg Ile Asn Tyr Tyr Trp Thr Leu Leu Glu
180 185 190

Pro Gly Asp Thr Ile Ile Phe Glu Ala Asn Gly Asn Leu Ile Ala Pro
195 200 205

Trp Tyr Ala Phe Ala Leu Ser Arg Gly Phe Gly Ser Gly Ile Ile Thr
210 215 220

Ser Asn Ala Ser Met Asp Glu Cys Asp Ala Lys Cys Gln Thr Pro Gln
225 230 235 240

Gly Ala Ile Asn Ser Ser Leu Pro Phe Gln Asn Val His Pro Val Thr
245 250 255

Ile Gly Glu Cys Pro Lys Tyr Val Arg Ser Thr Lys Leu Arg Met Val
260 265 270

Thr Gly Leu Arg Asn Ile Pro Ser Ile Gln Ser Arg Gly Leu Phe Gly
275 280 285

```
Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Ile Asp Gly
    290                 295                 300

Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr Ala Ala
305                 310                 315                 320

Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn Lys Val
                325                 330                 335

Asn Ser Ile Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala Val Gly Lys
            340                 345                 350

Glu Phe Asn Lys Leu Glu Lys Arg Met Glu Asn Leu Asn Lys Lys Val
        355                 360                 365

Asp Asp Gly Phe Leu Asp Ile Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val
    370                 375                 380

Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn Val Lys
385                 390                 395                 400

Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala Lys Glu
                405                 410                 415

Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asn Glu Cys
            420                 425                 430

Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr Ser Glu
        435                 440                 445

Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys Leu Glu Ser
    450                 455                 460

Met Gly Val Tyr Gln Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val Ala Ser Ser
465                 470                 475                 480

Leu Val Leu Leu Val Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp Met Cys Ser
                485                 490                 495

Asn Gly Ser Leu Gln Cys Arg Ile Cys Ile
```

500 505

<210> 38
<211> 566
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> A/Baylor/11515/1982

<400> 38

Met Lys Ala Lys Leu Leu Val Leu Leu Cys Ala Leu Ser Ala Thr Asp
1 5 10 15

Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
20 25 30

Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
35 40 45

Leu Leu Glu Asp Ser His Asn Gly Lys Leu Cys Arg Leu Lys Gly Ile
50 55 60

Ala Pro Leu Gln Leu Gly Lys Cys Ser Ile Ala Gly Trp Ile Leu Gly
65 70 75 80

Asn Pro Glu Cys Glu Ser Leu Phe Ser Lys Lys Ser Trp Ser Tyr Ile
85 90 95

Ala Glu Thr Pro Asn Ser Glu Asn Gly Thr Cys Tyr Pro Gly Tyr Phe
100 105 110

Ala Asp Tyr Glu Glu Leu Arg Glu Gln Leu Ser Ser Val Ser Ser Phe
115 120 125

Glu Arg Phe Glu Ile Phe Pro Lys Glu Ser Ser Trp Pro Lys His Ser
130 135 140

Val Thr Arg Gly Val Thr Ala Ser Cys Ser His Lys Gly Lys Ser Ser
145 150 155 160

Phe Tyr Arg Asn Leu Leu Trp Leu Thr Glu Lys Asn Gly Ser Tyr Pro

```
                165                 170                 175

Asn Leu Ser Lys Ser Tyr Val Asn Asp Lys Glu Lys Glu Val Leu Val
            180                 185                 190

Leu Trp Gly Val His His Pro Ser Asn Ile Glu Asp Gln Lys Thr Ile
        195                 200                 205

Tyr Arg Lys Glu Asn Ala Tyr Val Ser Val Val Ser Ser His Tyr Asn
    210                 215                 220

Arg Arg Phe Thr Pro Glu Ile Ala Lys Arg Pro Lys Val Arg Asp Gln
225                 230                 235                 240

Glu Gly Arg Ile Asn Tyr Tyr Trp Thr Leu Leu Glu Pro Gly Asp Thr
                245                 250                 255

Ile Ile Phe Glu Ala Asn Gly Asn Leu Ile Ala Pro Trp Tyr Ala Phe
            260                 265                 270

Ala Leu Ser Arg Gly Phe Gly Ser Gly Ile Ile Thr Ser Asn Val Ser
        275                 280                 285

Met Asp Glu Cys Asp Ala Lys Cys Gln Thr Pro Gln Gly Ala Ile Asn
    290                 295                 300

Ser Ser Leu Pro Phe Gln Asn Val His Pro Val Thr Ile Gly Glu Cys
305                 310                 315                 320

Pro Lys Tyr Val Arg Ser Thr Lys Leu Arg Met Val Thr Gly Leu Arg
                325                 330                 335

Asn Ile Pro Ser Ile Gln Ser Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly
            340                 345                 350

Phe Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr
        355                 360                 365

His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser
    370                 375                 380
```

```
Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn Lys Val Asn Ser Val Ile
385                 390                 395                 400

Glu Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala Val Gly Lys Glu Phe Asn Lys
                405                 410                 415

Leu Glu Lys Arg Met Glu Asn Leu Asn Lys Lys Val Asp Asp Gly Phe
            420                 425                 430

Leu Asp Ile Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn
        435                 440                 445

Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu
    450                 455                 460

Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly
465                 470                 475                 480

Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asn Glu Cys Met Glu Ser Val
                485                 490                 495

Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu
            500                 505                 510

Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr
        515                 520                 525

Gln Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu
    530                 535                 540

Val Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu
545                 550                 555                 560

Gln Cys Arg Ile Cys Ile
                565
```

<210> 39
<211> 505
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> A/Brazil/11/1978

<400> 39

```
Lys Ala Lys Leu Leu Val Leu Leu Cys Ala Leu Ser Ala Thr Asp Ala
1               5                  10                  15

Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
            20                  25                  30

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
        35                  40                  45

Leu Glu Asp Ser His Asn Gly Lys Leu Cys Arg Leu Lys Gly Ile Ala
    50                  55                  60

Pro Leu Gln Leu Gly Lys Cys Ser Ile Ala Gly Trp Ile Leu Gly Asn
65                  70                  75                  80

Pro Glu Cys Glu Ser Leu Phe Ser Lys Lys Ser Trp Ser Tyr Ile Ala
                85                  90                  95

Glu Thr Pro Asn Ser Glu Asn Gly Thr Cys Tyr Pro Gly Tyr Phe Ala
            100                 105                 110

Asp Tyr Glu Glu Leu Arg Glu Gln Leu Ser Ser Val Ser Ser Phe Glu
        115                 120                 125

Arg Phe Glu Ile Phe Pro Lys Glu Arg Ser Trp Pro Lys His Asn Ile
    130                 135                 140

Thr Arg Gly Val Thr Ala Ser Cys Ser His Lys Gly Lys Ser Ser Phe
145                 150                 155                 160

Tyr Arg Asn Leu Leu Trp Leu Thr Glu Lys Asn Gly Ser Tyr Pro Asn
                165                 170                 175

Leu Ser Lys Ser Tyr Val Asn Asn Lys Glu Lys Glu Val Leu Val Leu
            180                 185                 190

Trp Gly Val His His Pro Ser Asn Ile Glu Asp Gln Lys Thr Ile Tyr
```

```
        195                 200                 205

Arg Lys Glu Asn Ala Tyr Val Ser Val Val Ser Ser Asn Tyr Asn Arg
    210                 215                 220

Arg Phe Thr Pro Glu Ile Ala Lys Arg Pro Lys Val Arg Gly Gln Glu
225                 230                 235                 240

Gly Arg Ile Asn Tyr Tyr Trp Thr Leu Leu Glu Pro Gly Asp Thr Ile
                245                 250                 255

Ile Phe Glu Ala Asn Gly Asn Leu Ile Ala Pro Trp Tyr Ala Phe Ala
            260                 265                 270

Leu Ser Arg Gly Phe Gly Ser Gly Ile Ile Thr Ser Asn Ala Ser Met
        275                 280                 285

Asp Glu Cys Asp Thr Lys Cys Gln Thr Pro Gln Gly Ala Ile Asn Ser
    290                 295                 300

Ser Leu Pro Phe Gln Asn Val His Pro Val Thr Ile Gly Glu Cys Pro
305                 310                 315                 320

Lys Tyr Val Arg Ser Thr Lys Leu Arg Met Val Thr Gly Leu Arg Asn
                325                 330                 335

Ile Pro Ser Ile Gln Ser Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe
            340                 345                 350

Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His
        355                 360                 365

His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr
    370                 375                 380

Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu
385                 390                 395                 400

Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala Val Gly Lys Glu Phe Asn Lys Leu
                405                 410                 415
```

Glu Lys Arg Met Glu Asn Leu Asn Lys Lys Val Asp Asp Gly Phe Leu
420 425 430

Asp Ile Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu
435 440 445

Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys
450 455 460

Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Leu
465 470 475 480

Val Leu Leu Val Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp Met Cys Ser Asn
485 490 495

Gly Ser Leu Gln Cys Arg Ile Cys Ile
500 505

<210> 40
<211> 566
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> A/USSR/90/1977

<400> 40

Met Lys Ala Lys Leu Leu Val Leu Leu Cys Ala Leu Ser Ala Thr Asp
1 5 10 15

Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
20 25 30

Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
35 40 45

Leu Leu Glu Asp Ser His Asn Gly Lys Leu Cys Arg Leu Lys Gly Ile
50 55 60

Ala Pro Leu Gln Leu Gly Lys Cys Asn Ile Ala Gly Trp Ile Leu Gly
65 70 75 80

```
Asn Pro Glu Cys Glu Ser Leu Phe Ser Lys Lys Ser Trp Ser Tyr Ile
                85                  90                  95

Ala Glu Thr Pro Asn Ser Glu Asn Gly Thr Cys Tyr Pro Gly Tyr Phe
            100                 105                 110

Ala Asp Tyr Glu Glu Leu Arg Glu Gln Leu Ser Ser Val Ser Ser Phe
        115                 120                 125

Glu Arg Phe Glu Ile Phe Pro Lys Glu Arg Ser Trp Pro Lys His Asn
    130                 135                 140

Val Thr Arg Gly Val Thr Ala Ser Cys Ser His Lys Gly Lys Ser Ser
145                 150                 155                 160

Phe Tyr Arg Asn Leu Leu Trp Leu Thr Glu Lys Asn Gly Ser Tyr Pro
                165                 170                 175

Asn Leu Ser Lys Ser Tyr Val Asn Asn Lys Glu Lys Glu Val Leu Val
            180                 185                 190

Leu Trp Gly Val His His Pro Ser Asn Ile Glu Asp Gln Lys Thr Ile
        195                 200                 205

Tyr Arg Lys Glu Asn Ala Tyr Val Ser Val Val Ser Ser Asn Tyr Asn
    210                 215                 220

Arg Arg Phe Thr Pro Glu Ile Ala Glu Arg Pro Lys Val Arg Gly Gln
225                 230                 235                 240

Ala Gly Arg Ile Asn Tyr Tyr Trp Thr Leu Leu Glu Pro Gly Asp Thr
                245                 250                 255

Ile Ile Phe Glu Ala Asn Gly Asn Leu Ile Ala Pro Trp His Ala Phe
            260                 265                 270

Ala Leu Asn Arg Gly Phe Gly Ser Gly Ile Ile Thr Ser Asn Ala Ser
        275                 280                 285

Met Asp Glu Cys Asp Thr Lys Cys Gln Thr Pro Gln Gly Ala Ile Asn
```

```
    290                 295                 300

Ser Ser Leu Pro Phe Gln Asn Ile His Pro Val Thr Ile Gly Glu Cys
305                 310                 315                 320

Pro Lys Tyr Val Arg Ser Thr Lys Leu Arg Met Val Thr Gly Leu Arg
                325                 330                 335

Asn Ile Pro Ser Ile Gln Ser Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly
            340                 345                 350

Phe Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr
        355                 360                 365

His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser
    370                 375                 380

Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn Lys Val Asn Ser Val Ile
385                 390                 395                 400

Glu Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala Val Gly Lys Glu Phe Asn Lys
                405                 410                 415

Leu Glu Lys Arg Met Glu Asn Leu Asn Lys Lys Val Asp Asp Gly Phe
            420                 425                 430

Leu Asp Ile Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn
        435                 440                 445

Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu
    450                 455                 460

Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly
465                 470                 475                 480

Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asn Glu Cys Met Glu Ser Val
                485                 490                 495

Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu
            500                 505                 510
```

Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr
515 520 525

Gln Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu
530 535 540

Val Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu
545 550 555 560

Gln Cys Arg Ile Cys Ile
565

<210> 41
<211> 566
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> A/New Jersey/8/1976

<400> 41

Met Lys Ala Lys Leu Leu Val Leu Leu Cys Ala Phe Thr Ala Thr Asp
1 5 10 15

Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
20 25 30

Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
35 40 45

Leu Leu Glu Asp Ser His Asn Gly Lys Leu Cys Arg Leu Lys Gly Ile
50 55 60

Ala Pro Leu Gln Leu Gly Asn Cys Ser Ile Ala Gly Trp Ile Leu Gly
65 70 75 80

Asn Pro Glu Cys Glu Ser Leu Phe Ser Lys Lys Ser Trp Ser Tyr Ile
85 90 95

Ala Glu Thr Pro Asn Ser Glu Asn Gly Thr Cys Tyr Pro Gly Tyr Phe
100 105 110

```
Ala Asp Tyr Glu Glu Leu Arg Glu Gln Leu Ser Ser Val Ser Ser Phe
        115                 120                 125

Glu Arg Phe Glu Ile Phe Pro Lys Glu Ser Ser Trp Pro Asn His Thr
    130                 135                 140

Val Thr Lys Gly Val Thr Ala Ser Cys Ser His Lys Gly Arg Ser Ser
145                 150                 155                 160

Phe Tyr Arg Asn Leu Leu Trp Leu Thr Lys Lys Asn Gly Ser Tyr Pro
                165                 170                 175

Asn Leu Ser Lys Ser Tyr Val Asn Asn Lys Glu Lys Glu Val Leu Val
            180                 185                 190

Leu Trp Gly Val His His Pro Ser Asn Ile Gly Asp Gln Arg Ala Ile
        195                 200                 205

Tyr His Thr Glu Asn Ala Tyr Val Ser Val Val Ser Ser His Tyr Asn
    210                 215                 220

Arg Arg Phe Thr Pro Glu Ile Ala Lys Arg Pro Lys Val Arg Asp Gln
225                 230                 235                 240

Glu Gly Arg Ile Asn Tyr Tyr Trp Thr Leu Leu Glu Pro Gly Asp Thr
                245                 250                 255

Ile Ile Phe Glu Ala Asn Gly Asn Leu Ile Ala Pro Trp Tyr Ala Phe
            260                 265                 270

Ala Leu Ser Arg Gly Phe Gly Ser Gly Ile Ile Thr Ser Asn Ala Ser
        275                 280                 285

Met Asp Glu Cys Asp Ala Lys Cys Gln Thr Pro Gln Gly Ala Ile Asn
    290                 295                 300

Ser Ser Leu Pro Phe Gln Asn Val His Pro Val Thr Ile Gly Glu Cys
305                 310                 315                 320

Pro Lys Tyr Val Arg Ser Thr Lys Leu Arg Met Val Thr Gly Leu Arg
```

325 330 335

Asn Ile Pro Ser Ile Gln Ser Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly
340 345 350

Phe Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr
355 360 365

His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser
370 375 380

Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn Lys Val Asn Ser Val Ile
385 390 395 400

Glu Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala Val Gly Lys Glu Phe Asn Lys
405 410 415

Leu Glu Arg Arg Met Glu Asn Leu Asn Lys Lys Val Asp Asp Gly Phe
420 425 430

Leu Asp Ile Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn
435 440 445

Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu
450 455 460

Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly
465 470 475 480

Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asn Glu Cys Met Glu Ser Val
485 490 495

Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu
500 505 510

Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr
515 520 525

Gln Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu
530 535 540

Val Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu
545 550 555 560

Gln Cys Arg Ile Cys Ile
565

<210> 42
<211> 565
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> A/Denver/1957

<400> 42

Met Lys Ala Lys Leu Leu Ile Leu Leu Cys Ala Leu Ser Ala Thr Asp
1 5 10 15

Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
20 25 30

Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
35 40 45

Leu Leu Glu Asp Ser His Asn Gly Lys Leu Cys Arg Leu Lys Gly Lys
50 55 60

Ala Pro Leu Gln Leu Gly Asn Cys Asn Ile Ala Gly Trp Val Leu Gly
65 70 75 80

Asn Pro Glu Cys Glu Ser Leu Leu Ser Asn Arg Ser Trp Ser Tyr Ile
85 90 95

Ala Glu Thr Pro Asn Ser Glu Asn Gly Thr Cys Tyr Pro Gly Asp Phe
100 105 110

Ala Asp Tyr Glu Glu Leu Arg Glu Gln Leu Ser Ser Val Ser Ser Phe
115 120 125

Glu Arg Phe Glu Ile Phe Pro Lys Glu Arg Ser Trp Pro Asn His Thr
130 135 140

```
Thr Arg Gly Val Thr Ala Ala Cys Pro His Ala Arg Lys Ser Ser Phe
145                 150                 155                 160

Tyr Lys Asn Leu Val Trp Leu Thr Glu Ala Asn Gly Ser Tyr Pro Asn
                165                 170                 175

Leu Ser Arg Ser Tyr Val Asn Asn Gln Glu Lys Glu Val Leu Val Leu
            180                 185                 190

Trp Gly Val His His Pro Ser Asn Ile Glu Glu Gln Arg Ala Leu Tyr
        195                 200                 205

Arg Lys Asp Asn Ala Tyr Val Ser Val Val Ser Ser Asn Tyr Asn Arg
    210                 215                 220

Arg Phe Thr Pro Glu Ile Ala Lys Arg Pro Lys Val Arg Asp Gln Ser
225                 230                 235                 240

Gly Arg Met Asn Tyr Tyr Trp Thr Leu Leu Glu Pro Gly Asp Thr Ile
                245                 250                 255

Ile Phe Glu Ala Thr Gly Asn Leu Ile Ala Pro Trp Tyr Ala Phe Ala
            260                 265                 270

Leu Ser Arg Gly Pro Gly Ser Gly Ile Ile Thr Ser Asn Ala Pro Leu
        275                 280                 285

Asp Glu Cys Asp Thr Lys Cys Gln Thr Pro Gln Gly Ala Ile Asn Ser
    290                 295                 300

Ser Leu Pro Phe Gln Asn Ile His Pro Val Thr Ile Gly Glu Cys Pro
305                 310                 315                 320

Lys Tyr Val Arg Ser Thr Lys Leu Arg Met Val Thr Gly Leu Arg Asn
                325                 330                 335

Ile Pro Ser Val Gln Ser Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe
            340                 345                 350

Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Met Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His
```

```
        355                 360                 365

His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr
    370                 375                 380

Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu
385                 390                 395                 400

Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala Val Gly Lys Glu Phe Asn Lys Leu
                405                 410                 415

Glu Lys Arg Met Glu Asn Leu Asn Lys Lys Val Asp Asp Gly Phe Met
            420                 425                 430

Asp Ile Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu
        435                 440                 445

Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys
    450                 455                 460

Val Lys Asn Gln Leu Arg Asn Asn Ala Lys Glu Leu Gly Asn Gly Cys
465                 470                 475                 480

Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asp Asn Glu Cys Met Glu Ser Val Lys
                485                 490                 495

Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn
            500                 505                 510

Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr Arg
        515                 520                 525

Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu Val
    530                 535                 540

Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln
545                 550                 555                 560

Cys Arg Ile Cys Ile
                565
```

<210> 43
<211> 566
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> A/Albany/4835/1948

<400> 43

Met Lys Ala Lys Leu Leu Val Leu Leu Cys Ala Leu Ser Ala Thr Asp
1 5 10 15

Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
20 25 30

Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
35 40 45

Leu Leu Glu Asp Ser His Asn Gly Lys Leu Cys Arg Leu Lys Gly Ile
50 55 60

Ala Pro Leu Gln Leu Gly Lys Cys Asn Ile Ala Gly Trp Ile Leu Gly
65 70 75 80

Asn Pro Glu Cys Glu Ser Leu Phe Ser Lys Lys Ser Trp Ser Tyr Ile
85 90 95

Ala Glu Thr Pro Asn Ser Glu Asn Gly Thr Cys Tyr Pro Gly Tyr Phe
100 105 110

Ala Asp Tyr Glu Glu Leu Arg Glu Gln Leu Ser Ser Val Ser Ser Phe
115 120 125

Glu Arg Phe Glu Ile Phe Pro Lys Glu Arg Ser Trp Pro Lys His Asn
130 135 140

Ile Thr Arg Gly Val Thr Ala Ala Cys Ser His Lys Gly Lys Ser Ser
145 150 155 160

Phe Tyr Arg Asn Leu Leu Trp Leu Thr Glu Lys Asn Gly Ser Tyr Pro
165 170 175

```
Asn Leu Asn Lys Ser Tyr Val Asn Asn Lys Glu Lys Glu Val Leu Val
            180                 185                 190

Leu Trp Gly Val His His Pro Ser Asn Ile Glu Asp Gln Lys Thr Leu
        195                 200                 205

Tyr Arg Lys Glu Asn Ala Tyr Val Ser Val Val Ser Ser Asn Tyr Asn
    210                 215                 220

Arg Arg Phe Thr Pro Glu Ile Ala Glu Arg Pro Lys Val Arg Gly Gln
225                 230                 235                 240

Ala Gly Arg Ile Asn Tyr Tyr Trp Thr Leu Leu Glu Pro Gly Asp Thr
                245                 250                 255

Ile Ile Phe Glu Ala Asn Gly Asn Leu Ile Ala Pro Trp His Ala Phe
            260                 265                 270

Ala Leu Ser Arg Gly Phe Gly Ser Gly Ile Ile Thr Ser Asn Ala Ser
        275                 280                 285

Met Asp Glu Cys Asp Thr Lys Cys Gln Thr Pro Gln Gly Ala Ile Asn
    290                 295                 300

Ser Ser Leu Pro Phe Gln Asn Ile His Pro Val Thr Ile Gly Glu Cys
305                 310                 315                 320

Pro Lys Tyr Val Arg Ser Thr Lys Leu Arg Met Val Thr Gly Leu Arg
                325                 330                 335

Asn Ile Pro Ser Ile Gln Ser Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly
            340                 345                 350

Phe Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr
        355                 360                 365

His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser
    370                 375                 380

Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn Lys Val Asn Ser Val Ile
```

385 390 395 400

Glu Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala Val Gly Lys Glu Phe Asn Lys
405 410 415

Leu Glu Lys Arg Met Glu Asn Leu Asn Lys Lys Val Asp Asp Gly Phe
420 425 430

Leu Asp Ile Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn
435 440 445

Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu
450 455 460

Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly
465 470 475 480

Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asn Glu Cys Met Glu Ser Val
485 490 495

Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu
500 505 510

Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr
515 520 525

Gln Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu
530 535 540

Val Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu
545 550 555 560

Gln Cys Arg Ile Cys Ile
565

<210> 44
<211> 566
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> A/FortMonmouth/1/1947

<400> 44

```
Met Lys Ala Lys Leu Leu Ile Leu Leu Cys Ala Leu Thr Ala Thr Asp
1               5                  10                  15

Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
            20                  25                  30

Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
        35                  40                  45

Leu Leu Glu Asp Ser His Asn Gly Lys Leu Cys Arg Leu Lys Gly Ile
    50                  55                  60

Ala Pro Leu Gln Leu Gly Lys Cys Asn Ile Ala Gly Trp Ile Leu Gly
65                  70                  75                  80

Asn Pro Glu Cys Glu Ser Leu Leu Ser Lys Arg Ser Trp Ser Tyr Ile
                85                  90                  95

Ala Glu Thr Pro Asn Ser Glu Asn Gly Ala Cys Tyr Pro Gly Asp Phe
            100                 105                 110

Ala Asp Tyr Glu Glu Leu Arg Glu Gln Leu Ser Ser Val Ser Ser Phe
        115                 120                 125

Glu Arg Phe Glu Ile Phe Pro Lys Glu Arg Ser Trp Pro Lys His Asn
    130                 135                 140

Ile Thr Arg Gly Val Thr Ala Ala Cys Ser His Ala Gly Lys Ser Ser
145                 150                 155                 160

Phe Tyr Lys Asn Leu Leu Trp Leu Thr Glu Thr Asp Gly Ser Tyr Pro
                165                 170                 175

Lys Leu Ser Lys Ser Tyr Val Asn Asn Lys Glu Lys Glu Val Leu Val
            180                 185                 190

Leu Trp Gly Val His His Pro Ser Asn Ile Glu Asp Gln Lys Thr Leu
        195                 200                 205
```

```
Tyr Arg Lys Glu Asn Ala Tyr Val Ser Val Val Ser Ser Asn Tyr Asn
    210                 215                 220

Arg Arg Phe Thr Pro Glu Ile Ala Glu Arg Pro Lys Val Arg Gly Gln
225                 230                 235                 240

Ala Gly Arg Ile Asn Tyr Tyr Trp Thr Leu Leu Glu Pro Gly Asp Thr
                245                 250                 255

Ile Ile Phe Glu Ala Asn Gly Asn Leu Ile Ala Pro Trp Tyr Ala Phe
            260                 265                 270

Ala Leu Ser Arg Asp Phe Gly Ser Gly Ile Ile Thr Ser Asn Ala Ser
        275                 280                 285

Met Asp Glu Cys Asp Thr Lys Cys Gln Thr Pro Gln Gly Ala Ile Asn
    290                 295                 300

Ser Ser Leu Pro Phe Gln Asn Ile His Pro Val Thr Ile Gly Glu Cys
305                 310                 315                 320

Pro Lys Tyr Val Lys Ser Thr Lys Leu Arg Met Val Thr Gly Leu Arg
                325                 330                 335

Asn Ile Pro Ser Ile Gln Ser Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly
            340                 345                 350

Phe Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr
        355                 360                 365

His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser
    370                 375                 380

Thr Gln Asn Ala Ile Asn Trp Ile Thr Asn Lys Val Asn Ser Val Ile
385                 390                 395                 400

Glu Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala Val Gly Lys Glu Phe Asn Lys
                405                 410                 415

Leu Glu Lys Arg Met Glu Asn Leu Asn Lys Lys Val Asp Asp Gly Phe
```

```
            420                 425                 430

Leu Asp Ile Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn
        435                 440                 445

Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu
    450                 455                 460

Lys Val Lys Asn Gln Leu Arg Asn Asn Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly
465                 470                 475                 480

Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asn Glu Cys Met Glu Ser Val
                485                 490                 495

Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu
            500                 505                 510

Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr
        515                 520                 525

Gln Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu
    530                 535                 540

Val Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu
545                 550                 555                 560

Gln Cys Arg Ile Cys Ile
                565
```

<210> 45
<211> 566
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> A/Cameron/1946

<400> 45

```
Met Lys Ala Lys Leu Leu Ile Leu Leu Cys Ala Leu Ser Ala Thr Asp
1               5                   10                  15

Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
```

```
            20                  25                  30

Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
        35                  40                  45

Leu Leu Glu Asp Ser His Asn Gly Lys Leu Cys Arg Leu Lys Gly Ile
    50                  55                  60

Ala Pro Leu Gln Leu Gly Lys Cys Asn Ile Ala Gly Trp Ile Leu Gly
65                  70                  75                  80

Asn Pro Glu Cys Glu Ser Leu Leu Ser Lys Arg Ser Trp Ser Tyr Ile
                85                  90                  95

Ala Glu Thr Pro Asn Ser Glu Asn Gly Ala Cys Tyr Pro Gly Asp Phe
            100                 105                 110

Ala Asp Tyr Glu Glu Leu Arg Glu Gln Leu Ser Ser Val Ser Ser Phe
        115                 120                 125

Glu Arg Phe Glu Ile Phe Pro Lys Gly Arg Ser Trp Pro Glu His Asn
    130                 135                 140

Ile Asp Ile Gly Val Thr Ala Ala Cys Ser His Ala Gly Lys Ser Ser
145                 150                 155                 160

Phe Tyr Lys Asn Leu Leu Trp Leu Thr Glu Lys Asp Gly Ser Tyr Pro
                165                 170                 175

Asn Leu Asn Lys Ser Tyr Val Asn Lys Lys Glu Lys Glu Val Leu Ile
            180                 185                 190

Leu Trp Gly Val His His Pro Pro Asn Ile Glu Asn Gln Lys Thr Leu
        195                 200                 205

Tyr Arg Lys Glu Asn Ala Tyr Val Ser Val Val Ser Ser Asn Tyr Asn
    210                 215                 220

Arg Arg Phe Thr Pro Glu Ile Ala Glu Arg Pro Lys Val Arg Gly Gln
225                 230                 235                 240
```

```
Ala Gly Arg Ile Asn Tyr Tyr Trp Thr Leu Leu Glu Pro Gly Asp Thr
                245                 250                 255

Ile Ile Phe Glu Ala Asn Gly Asn Leu Ile Ala Pro Trp Tyr Ala Phe
            260                 265                 270

Ala Leu Asn Arg Gly Ile Gly Ser Gly Ile Ile Thr Ser Asn Ala Ser
        275                 280                 285

Met Asp Glu Cys Asp Thr Lys Cys Gln Thr Pro Gln Gly Ala Ile Asn
    290                 295                 300

Ser Ser Leu Pro Phe Gln Asn Ile His Pro Phe Thr Ile Gly Glu Cys
305                 310                 315                 320

Pro Lys Tyr Val Arg Ser Thr Lys Leu Arg Met Val Thr Gly Leu Arg
                325                 330                 335

Asn Ile Pro Ser Ile Gln Ser Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly
            340                 345                 350

Phe Ile Glu Gly Gly Trp Asp Gly Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr
        355                 360                 365

His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser
    370                 375                 380

Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn Lys Val Asn Ser Val Ile
385                 390                 395                 400

Glu Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala Val Gly Lys Glu Phe Asn Lys
                405                 410                 415

Leu Glu Lys Arg Met Glu Asn Leu Asn Lys Lys Val Asp Asp Gly Phe
            420                 425                 430

Leu Asp Ile Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn
        435                 440                 445

Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu
```

```
    450                 455                 460

Lys Val Lys Asn Gln Leu Arg Asn Asn Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly
465                 470                 475                 480

Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asn Glu Cys Met Glu Ser Val
                485                 490                 495

Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Phe Ser Glu Glu Ser Lys Leu
            500                 505                 510

Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr
        515                 520                 525

Gln Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu
    530                 535                 540

Val Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu
545                 550                 555                 560

Gln Cys Arg Ile Cys Ile
                565
```

<210> 46
<211> 566
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> A/Weiss/1943

<400> 46

```
Met Lys Ala Arg Leu Leu Val Leu Leu Cys Ala Leu Ala Ala Thr Asp
1               5                   10                  15

Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
            20                  25                  30

Val Asp Thr Ile Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
        35                  40                  45

Leu Leu Glu Asp Ser His Asn Gly Lys Leu Cys Arg Leu Lys Gly Ile
```

```
    50                  55                  60

Ala Pro Leu Gln Leu Gly Lys Cys Asn Ile Ala Gly Trp Ile Leu Gly
65                  70                  75                  80

Asn Pro Glu Cys Glu Ser Leu Leu Ser Glu Arg Ser Trp Ser Tyr Ile
                85                  90                  95

Val Glu Ile Pro Asn Ser Glu Asn Gly Thr Cys Tyr Pro Gly Asp Phe
            100                 105                 110

Thr Asp Tyr Glu Glu Leu Arg Glu Gln Leu Ser Ser Val Ser Ser Phe
        115                 120                 125

Glu Arg Phe Glu Ile Phe Pro Lys Glu Ser Ser Trp Pro Lys His Asn
    130                 135                 140

Thr Ala Arg Gly Val Thr Ala Ala Cys Ser His Ala Gly Lys Ser Ser
145                 150                 155                 160

Phe Tyr Arg Asn Leu Leu Trp Leu Thr Glu Lys Asp Gly Ser Tyr Pro
                165                 170                 175

Asn Leu Lys Asn Ser Tyr Val Asn Lys Lys Gly Lys Glu Val Leu Val
            180                 185                 190

Leu Trp Gly Val His His Pro Ser Ser Ile Lys Glu Gln Gln Thr Leu
        195                 200                 205

Tyr Gln Lys Glu Asn Ala Tyr Val Ser Val Val Ser Ser Asn Tyr Asn
    210                 215                 220

Arg Arg Phe Thr Pro Glu Ile Ala Glu Arg Pro Lys Val Arg Asp Gln
225                 230                 235                 240

Ala Gly Arg Met Asn Tyr Tyr Trp Thr Leu Leu Glu Pro Gly Asp Thr
                245                 250                 255

Ile Ile Phe Glu Ala Asn Gly Asn Leu Ile Ala Pro Trp Tyr Ala Phe
            260                 265                 270
```

```
Ala Leu Ser Arg Gly Phe Gly Ser Gly Ile Ile Thr Ser Asn Ala Ser
        275                 280                 285

Met His Glu Cys Asp Thr Lys Cys Gln Thr Pro Gln Gly Ala Ile Asn
    290                 295                 300

Ser Ser Leu Pro Phe Gln Asn Ile His Pro Val Thr Ile Gly Glu Cys
305                 310                 315                 320

Pro Lys Tyr Val Arg Ser Thr Lys Leu Arg Met Val Thr Gly Leu Arg
                325                 330                 335

Asn Ile Pro Ser Ile Gln Ser Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly
            340                 345                 350

Phe Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr
        355                 360                 365

His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser
    370                 375                 380

Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn Lys Val Asn Ser Val Ile
385                 390                 395                 400

Glu Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala Val Gly Lys Glu Phe Asn Asn
                405                 410                 415

Leu Glu Lys Arg Met Glu Asn Leu Asn Lys Lys Val Asp Asp Gly Phe
            420                 425                 430

Leu Asp Ile Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Ile Leu Leu Glu Asn
        435                 440                 445

Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu
    450                 455                 460

Lys Val Lys Ser Gln Leu Arg Asn Asn Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly
465                 470                 475                 480

Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asn Glu Cys Met Glu Ser Val
```

485 490 495

Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu
500 505 510

Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr
515 520 525

Gln Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu
530 535 540

Val Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu
545 550 555 560

Gln Cys Arg Ile Cys Ile Met Lys Ala Arg Leu Leu Val Leu Leu Cys
565 1 5 10

Ala Leu Ala Ala Thr Asp Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala
15 20 25

Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val Asp Thr Ile Leu Glu Lys Asn Val Thr
30 35 40

Val Thr His Ser Val Asn Leu Leu Glu Asp Ser His Asn Gly Lys Leu
45 50 55

Cys Arg Leu Lys Gly Ile Ala Pro Leu Gln Leu Gly Lys Cys Asn Ile
60 65 70

Ala Gly Trp Ile Leu Gly Asn Pro Glu Cys Glu Ser Leu Leu Ser Glu
75 80 85 90

Arg Ser Trp Ser Tyr Ile Val Glu Ile Pro Asn Ser Glu Asn Gly Thr
95 100 105

Cys Tyr Pro Gly Asp Phe Thr Asp Tyr Glu Glu Leu Arg Glu Gln Leu
110 115 120

Ser Ser Val Ser Ser Phe Glu Arg Phe Glu Ile Phe Pro Lys Glu Ser
125 130 135

```
Ser Trp Pro Lys His Asn Thr Ala Arg Gly Val Thr Ala Ala Cys Ser
    140                 145                 150

His Ala Gly Lys Ser Ser Phe Tyr Arg Asn Leu Leu Trp Leu Thr Glu
155                 160                 165                 170

Lys Asp Gly Ser Tyr Pro Asn Leu Lys Asn Ser Tyr Val Asn Lys Lys
                175                 180                 185

Gly Lys Glu Val Leu Val Leu Trp Gly Val His His Pro Ser Ser Ile
            190                 195                 200

Lys Glu Gln Gln Thr Leu Tyr Gln Lys Glu Asn Ala Tyr Val Ser Val
        205                 210                 215

Val Ser Ser Asn Tyr Asn Arg Arg Phe Thr Pro Glu Ile Ala Glu Arg
    220                 225                 230

Pro Lys Val Arg Asp Gln Ala Gly Arg Met Asn Tyr Tyr Trp Thr Leu
235                 240                 245                 250

Leu Glu Pro Gly Asp Thr Ile Ile Phe Glu Ala Asn Gly Asn Leu Ile
                255                 260                 265

Ala Pro Trp Tyr Ala Phe Ala Leu Ser Arg Gly Phe Gly Ser Gly Ile
            270                 275                 280

Ile Thr Ser Asn Ala Ser Met His Glu Cys Asp Thr Lys Cys Gln Thr
        285                 290                 295

Pro Gln Gly Ala Ile Asn Ser Ser Leu Pro Phe Gln Asn Ile His Pro
    300                 305                 310

Val Thr Ile Gly Glu Cys Pro Lys Tyr Val Arg Ser Thr Lys Leu Arg
315                 320                 325                 330

Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Ile Pro Ser Ile Gln Ser Arg Gly Leu
                335                 340                 345

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Ile
```

```
            350                 355                 360

Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr
        365                 370                 375

Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn
    380                 385                 390

Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala Val
395                 400                 405                 410

Gly Lys Glu Phe Asn Asn Leu Glu Lys Arg Met Glu Asn Leu Asn Lys
                415                 420                 425

Lys Val Asp Asp Gly Phe Leu Asp Ile Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu
            430                 435                 440

Leu Ile Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
        445                 450                 455

Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Arg Asn Asn Ala
    460                 465                 470

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asn
475                 480                 485                 490

Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
                495                 500                 505

Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys Leu
            510                 515                 520

Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val Ala
        525                 530                 535

Ser Ser Leu Val Leu Leu Val Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp Met
    540                 545                 550

Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln Cys Arg Ile Cys Ile
555                 560                 565
```

<210> 47
<211> 565
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> A/Iowa/1943

<400> 47

```
Met Lys Ala Arg Leu Leu Val Leu Leu Cys Ala Leu Ala Ala Thr Asp
1               5                  10                  15

Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
            20                  25                  30

Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
        35                  40                  45

Leu Leu Glu Asp Ser His Asn Gly Lys Leu Cys Arg Leu Lys Gly Ile
    50                  55                  60

Ala Pro Leu Gln Leu Gly Lys Cys Asn Ile Ala Gly Trp Ile Leu Gly
65                  70                  75                  80

Asn Pro Glu Cys Glu Ser Leu Leu Ser Glu Arg Ser Trp Ser Tyr Ile
                85                  90                  95

Val Glu Thr Pro Asn Ser Glu Asn Gly Thr Cys Tyr Pro Gly Asp Phe
            100                 105                 110

Ile Asp Tyr Glu Glu Leu Arg Glu Gln Leu Ser Ser Val Ser Ser Phe
        115                 120                 125

Glu Arg Phe Glu Ile Phe Ser Lys Glu Ser Ser Trp Pro Lys His Thr
    130                 135                 140

Thr Gly Gly Val Thr Ala Ala Cys Ser His Ala Gly Lys Ser Ser Phe
145                 150                 155                 160

Tyr Arg Asn Leu Leu Trp Leu Thr Glu Lys Asp Gly Ser Tyr Pro Asn
                165                 170                 175
```

```
Leu Asn Asn Ser Tyr Val Asn Lys Lys Gly Lys Glu Val Leu Val Leu
            180                 185                 190

Trp Gly Val His His Pro Ser Asn Ile Lys Asp Gln Gln Thr Leu Tyr
        195                 200                 205

Gln Lys Glu Asn Ala Tyr Val Ser Val Val Ser Ser Asn Tyr Asn Arg
    210                 215                 220

Arg Phe Thr Pro Glu Ile Ala Glu Arg Pro Lys Val Arg Gly Gln Ala
225                 230                 235                 240

Gly Arg Ile Asn Tyr Tyr Trp Thr Leu Leu Lys Pro Gly Asp Thr Ile
                245                 250                 255

Met Phe Glu Ala Asn Gly Asn Leu Ile Ala Pro Trp Tyr Ala Phe Ala
            260                 265                 270

Leu Ser Arg Gly Phe Gly Ser Gly Ile Ile Thr Ser Asn Ala Ser Met
        275                 280                 285

His Glu Cys Asp Thr Lys Cys Gln Thr Pro Gln Gly Ala Ile Asn Ser
    290                 295                 300

Ser Leu Pro Phe Gln Asn Ile His Pro Val Thr Ile Gly Glu Cys Pro
305                 310                 315                 320

Lys Tyr Val Arg Ser Thr Lys Leu Arg Met Val Thr Gly Leu Arg Asn
                325                 330                 335

Ile Pro Ser Ile Gln Ser Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe
            340                 345                 350

Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His
        355                 360                 365

His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr
    370                 375                 380

Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu
```

385 390 395 400

Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala Val Gly Lys Glu Phe Asn Asn Leu
405 410 415

Glu Lys Arg Met Glu Asn Leu Asn Lys Lys Val Asp Asp Gly Phe Leu
420 425 430

Asp Ile Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu
435 440 445

Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys
450 455 460

Val Lys Asn Gln Leu Arg Asn Asn Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys
465 470 475 480

Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asn Glu Cys Met Glu Ser Val Lys
485 490 495

Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn
500 505 510

Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln
515 520 525

Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Ala Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu Val
530 535 540

Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln
545 550 555 560

Cys Arg Ile Cys Ile
565

<210> 48
<211> 446
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> A/Bellamy/1942

<400> 48

```
Met Lys Ala Arg Leu Leu Val Leu Leu Cys Ala Ile Ala Ala Thr Asp
1               5                  10                  15

Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
            20                  25                  30

Val Asp Thr Ile Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
        35                  40                  45

Leu Leu Glu Asp Ser His Asn Gly Lys Leu Cys Arg Leu Lys Gly Ile
    50                  55                  60

Ala Pro Leu Gln Leu Gly Lys Cys Asn Ile Ala Gly Trp Ile Leu Gly
65                  70                  75                  80

Asn Pro Glu Cys Glu Ser Leu Leu Ser Glu Arg Ser Trp Ser Tyr Ile
                85                  90                  95

Val Glu Thr Pro Asn Ser Glu Asn Gly Thr Cys Tyr Pro Gly Asp Phe
            100                 105                 110

Ile Asp Tyr Glu Glu Leu Arg Glu Gln Leu Ser Ser Val Thr Ser Phe
        115                 120                 125

Glu Arg Phe Glu Ile Phe Pro Lys Glu Thr Ser Trp Pro Lys His Asn
    130                 135                 140

Thr Thr Lys Gly Val Thr Ala Ala Cys Ser His Ala Gly Lys Cys Ser
145                 150                 155                 160

Phe Tyr Arg Asn Leu Leu Trp Leu Thr Glu Lys Asp Gly Ser Tyr Pro
                165                 170                 175

Asn Leu Asn Asn Ser Tyr Val Asn Lys Lys Gly Lys Glu Val Leu Val
            180                 185                 190

Leu Trp Gly Val His His Pro Ser Asn Ile Lys Asp Gln Gln Thr Leu
        195                 200                 205
```

```
Tyr Gln Lys Glu Asn Ala Tyr Val Ser Val Val Ser Ser Asn Tyr Asn
    210                 215                 220

Arg Arg Phe Thr Pro Glu Ile Ala Glu Arg Pro Lys Val Arg Gly Gln
225                 230                 235                 240

Ala Gly Arg Met Asn Tyr Tyr Trp Thr Leu Leu Glu Pro Gly Asp Thr
                245                 250                 255

Ile Ile Phe Glu Ala Asn Gly Asn Leu Ile Ala Pro Trp Tyr Ala Phe
            260                 265                 270

Ala Leu Ser Arg Gly Phe Gly Ser Gly Ile Ile Thr Ser Asn Ala Ser
        275                 280                 285

Met His Glu Cys Asn Thr Lys Cys Gln Thr Pro Gln Met Ile Asp Gly
    290                 295                 300

Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr Ala Ala
305                 310                 315                 320

Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn Lys Val
                325                 330                 335

Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala Val Gly Lys
            340                 345                 350

Glu Phe Asn Asn Leu Glu Lys Arg Met Glu Asn Leu Asn Lys Lys Val
        355                 360                 365

Asp Asp Gly Phe Leu Asp Ile Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val
    370                 375                 380

Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn Val Lys
385                 390                 395                 400

Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Arg Asn Asn Ala Lys Glu
                405                 410                 415

Ile Gly Asn Gly Leu Val Leu Leu Val Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe
```

420 425 430

Trp Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln Cys Arg Ile Cys Ile
435 440 445

<210> 49
<211> 565
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> A/Puerto Rico/8/1934

<400> 49

Met Lys Ala Asn Leu Leu Val Leu Leu Cys Ala Leu Ala Ala Ala Asp
1 5 10 15

Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
20 25 30

Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
35 40 45

Leu Leu Glu Asp Ser His Asn Gly Lys Leu Cys Arg Leu Lys Gly Ile
50 55 60

Ala Pro Leu Gln Leu Gly Lys Cys Asn Ile Ala Gly Trp Leu Leu Gly
65 70 75 80

Asn Pro G
lu Cys Asp Pro Leu Leu Pro Val Arg Ser Trp Ser Tyr Ile
85 90 95

Val Glu Thr Pro Asn Ser Glu Asn Gly Ile Cys Tyr Pro Gly Asp Phe
100 105 110

Ile Asp Tyr Glu Glu Leu Arg Glu Gln Leu Ser Ser Val Ser Ser Phe
115 120 125

Glu Arg Phe Glu Ile Phe Pro Lys Glu Ser Ser Trp Pro Asn His Asn
130 135 140

```
Thr Asn Gly Val Thr Ala Ala Cys Ser His Glu Gly Lys Ser Ser Phe
145                 150                 155                 160

Tyr Arg Asn Leu Leu Trp Leu Thr Glu Lys Glu Gly Ser Tyr Pro Lys
                165                 170                 175

Leu Lys Asn Ser Tyr Val Asn Lys Lys Gly Lys Glu Val Leu Val Leu
            180                 185                 190

Trp Gly Ile His His Pro Pro Asn Ser Lys Glu Gln Gln Asn Leu Tyr
        195                 200                 205

Gln Asn Glu Asn Ala Tyr Val Ser Val Val Thr Ser Asn Tyr Asn Arg
    210                 215                 220

Arg Phe Thr Pro Glu Ile Ala Glu Arg Pro Lys Val Arg Asp Gln Ala
225                 230                 235                 240

Gly Arg Met Asn Tyr Tyr Trp Thr Leu Leu Lys Pro Gly Asp Thr Ile
                245                 250                 255

Ile Phe Glu Ala Asn Gly Asn Leu Ile Ala Pro Met Tyr Ala Phe Ala
            260                 265                 270

Leu Arg Arg Gly Phe Gly Ser Gly Ile Ile Thr Ser Asn Ala Ser Met
        275                 280                 285

His Glu Cys Asn Thr Lys Cys Gln Thr Pro Leu Gly Ala Ile Asn Ser
    290                 295                 300

Ser Leu Pro Tyr Gln Asn Ile His Pro Val Thr Ile Gly Glu Cys Pro
305                 310                 315                 320

Lys Tyr Val Arg Ser Ala Lys Leu Arg Met Val Thr Gly Leu Arg Asn
                325                 330                 335

Ile Pro Ser Ile Gln Ser Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe
            340                 345                 350

Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His
        355                 360                 365
```

```
His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr
    370                 375                 380

Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu
385                 390                 395                 400

Lys Met Asn Ile Gln Phe Thr Ala Val Gly Lys Glu Phe Asn Lys Leu
                405                 410                 415

Glu Lys Arg Met Glu Asn Leu Asn Asn Lys Val Asp Asp Gly Phe Leu
            420                 425                 430

Asp Ile Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu
        435                 440                 445

Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys
    450                 455                 460

Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys
465                 470                 475                 480

Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asp Asn Glu Cys Met Glu Ser Val Arg
                485                 490                 495

Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn
            500                 505                 510

Arg Glu Lys Val Asp Gly Val Lys Leu Glu Ser Met Gly Ile Tyr Gln
        515                 520                 525

Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu Val
    530                 535                 540

Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln
545                 550                 555                 560

Cys Arg Ile Cys Ile
                565
```

<210> 50
<211> 565
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> A/WSN/1933

<400> 50

Met Lys Ala Lys Leu Leu Val Leu Leu Tyr Ala Phe Val Ala Thr Asp
1 5 10 15

Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
20 25 30

Val Asp Thr Ile Phe Glu Lys Asn Val Ala Val Thr His Ser Val Asn
35 40 45

Leu Leu Glu Asp Arg His Asn Gly Lys Leu Cys Lys Leu Lys Gly Ile
50 55 60

Ala Pro Leu Gln Leu Gly Lys Cys Asn Ile Thr Gly Trp Leu Leu Gly
65 70 75 80

Asn Pro Glu Cys Asp Ser Leu Leu Pro Ala Arg Ser Trp Ser Tyr Ile
85 90 95

Val Glu Thr Pro Asn Ser Glu Asn Gly Ala Cys Tyr Pro Gly Asp Phe
100 105 110

Ile Asp Tyr Glu Glu Leu Arg Glu Gln Leu Ser Ser Val Ser Ser Leu
115 120 125

Glu Arg Phe Glu Ile Phe Pro Lys Glu Ser Ser Trp Pro Asn His Thr
130 135 140

Phe Asn Gly Val Thr Val Ser Cys Ser His Arg Gly Lys Ser Ser Phe
145 150 155 160

Tyr Arg Asn Leu Leu Trp Leu Thr Lys Lys Gly Asp Ser Tyr Pro Lys
165 170 175

```
Leu Thr Asn Ser Tyr Val Asn Asn Lys Gly Lys Glu Val Leu Val Leu
            180                 185                 190

Trp Gly Val His His Pro Ser Ser Ser Asp Glu Gln Gln Ser Leu Tyr
        195                 200                 205

Ser Asn Gly Asn Ala Tyr Val Ser Val Ala Ser Ser Asn Tyr Asn Arg
    210                 215                 220

Arg Phe Thr Pro Glu Ile Ala Ala Arg Pro Lys Val Lys Asp Gln His
225                 230                 235                 240

Gly Arg Met Asn Tyr Tyr Trp Thr Leu Leu Glu Pro Gly Asp Thr Ile
                245                 250                 255

Ile Phe Glu Ala Thr Gly Asn Leu Ile Ala Pro Trp Tyr Ala Phe Ala
            260                 265                 270

Leu Ser Arg Gly Phe Glu Ser Gly Ile Ile Thr Ser Asn Ala Ser Met
        275                 280                 285

His Glu Cys Asn Thr Lys Cys Gln Thr Pro Gln Gly Ser Ile Asn Ser
    290                 295                 300

Asn Leu Pro Phe Gln Asn Ile His Pro Val Thr Ile Gly Glu Cys Pro
305                 310                 315                 320

Lys Tyr Val Arg Ser Thr Lys Leu Arg Met Val Thr Gly Leu Arg Asn
                325                 330                 335

Ile Pro Ser Ile Gln Tyr Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe
            340                 345                 350

Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His
        355                 360                 365

His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr
    370                 375                 380

Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu
385                 390                 395                 400
```

```
Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala Val Gly Lys Glu Phe Asn Asn Leu
                405                 410                 415

Glu Lys Arg Met Glu Asn Leu Asn Lys Lys Val Asp Asp Gly Phe Leu
            420                 425                 430

Asp Ile Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu
        435                 440                 445

Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Leu Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys
    450                 455                 460

Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys
465                 470                 475                 480

Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asp Asn Glu Cys Met Glu Ser Val Arg
                485                 490                 495

Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn
            500                 505                 510

Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln
        515                 520                 525

Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu Val
    530                 535                 540

Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln
545                 550                 555                 560

Cys Arg Ile Cys Ile
                565
```

<210> 51
<211> 566
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> A/South Carolina/1/1918

<400> 51

```
Met Glu Ala Arg Leu Leu Val Leu Leu Cys Ala Phe Ala Ala Thr Asn
1               5                  10                  15

Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
            20                  25                  30

Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
        35                  40                  45

Leu Leu Glu Asp Ser His Asn Gly Lys Leu Cys Lys Leu Lys Gly Ile
    50                  55                  60

Ala Pro Leu Gln Leu Gly Lys Cys Asn Ile Ala Gly Trp Leu Leu Gly
65                  70                  75                  80

Asn Pro Glu Cys Asp Leu Leu Leu Thr Ala Ser Ser Trp Ser Tyr Ile
                85                  90                  95

Val Glu Thr Ser Asn Ser Glu Asn Gly Thr Cys Tyr Pro Gly Asp Phe
            100                 105                 110

Ile Asp Tyr Glu Glu Leu Arg Glu Gln Leu Ser Ser Val Ser Ser Phe
        115                 120                 125

Glu Lys Phe Glu Ile Phe Pro Lys Thr Ser Ser Trp Pro Asn His Glu
    130                 135                 140

Thr Thr Lys Gly Val Thr Ala Ala Cys Ser Tyr Ala Gly Ala Ser Ser
145                 150                 155                 160

Phe Tyr Arg Asn Leu Leu Trp Leu Thr Lys Lys Gly Ser Ser Tyr Pro
                165                 170                 175

Lys Leu Ser Lys Ser Tyr Val Asn Asn Lys Gly Lys Glu Val Leu Val
            180                 185                 190

Leu Trp Gly Val His His Pro Pro Thr Gly Thr Asp Gln Gln Ser Leu
        195                 200                 205
```

```
Tyr Gln Asn Ala Asp Ala Tyr Val Ser Val Gly Ser Ser Lys Tyr Asn
    210                 215                 220

Arg Arg Phe Thr Pro Glu Ile Ala Ala Arg Pro Lys Val Arg Asp Gln
225                 230                 235                 240

Ala Gly Arg Met Asn Tyr Tyr Trp Thr Leu Leu Glu Pro Gly Asp Thr
                245                 250                 255

Ile Thr Phe Glu Ala Thr Gly Asn Leu Ile Ala Pro Trp Tyr Ala Phe
            260                 265                 270

Ala Leu Asn Arg Gly Ser Gly Ser Gly Ile Ile Thr Ser Asp Ala Pro
        275                 280                 285

Val His Asp Cys Asn Thr Lys Cys Gln Thr Pro His Gly Ala Ile Asn
    290                 295                 300

Ser Ser Leu Pro Phe Gln Asn Ile His Pro Val Thr Ile Gly Glu Cys
305                 310                 315                 320

Pro Lys Tyr Val Arg Ser Thr Lys Leu Arg Met Ala Thr Gly Leu Arg
                325                 330                 335

Asn Ile Pro Ser Ile Gln Ser Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly
            340                 345                 350

Phe Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr
        355                 360                 365

His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser
    370                 375                 380

Thr Gln Asn Ala Ile Asp Gly Ile Thr Asn Lys Val Asn Ser Val Ile
385                 390                 395                 400

Glu Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala Val Gly Lys Glu Phe Asn Asn
                405                 410                 415

Leu Glu Arg Arg Ile Glu Asn Leu Asn Lys Lys Val Asp Asp Gly Phe
            420                 425                 430
```

```
Leu Asp Ile Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn
        435                 440                 445

Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn Val Arg Asn Leu Tyr Glu
    450                 455                 460

Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly
465                 470                 475                 480

Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asp Asp Ala Cys Met Glu Ser Val
                485                 490                 495

Arg Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu
            500                 505                 510

Asn Arg Glu Glu Ile Asp Gly Val Lys Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr
        515                 520                 525

Gln Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu
    530                 535                 540

Val Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu
545                 550                 555                 560

Gln Cys Arg Ile Cys Ile
                565
```

<210> 52
<211> 301
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> H1-mini2-cụm1+5+6-GCN4t2

<400> 52

```
Met Lys Val Lys Leu Leu Val Leu Leu Cys Thr Phe Thr Ala Thr Tyr
1               5                   10                  15

Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
            20                  25                  30
```

```
Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
        35                  40                  45

Leu Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu
    50                  55                  60

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

Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met
                85                  90                  95

Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr
        115                 120                 125

Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Ser Thr Ala
    130                 135                 140

Thr Gly Lys Glu Gly Asn Lys Ser Glu Arg Arg Met Lys Gln Ile Glu
145                 150                 155                 160

Asp Lys Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu
                165                 170                 175

Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser
            180                 185                 190

Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn
        195                 200                 205

Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn
    210                 215                 220

Asp Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys
225                 230                 235                 240
```

Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys
245 250 255

Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val
260 265 270

Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu Val Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp
275 280 285

Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln Cys Arg Ile Cys Ile
290 295 300

<210> 53
<211> 301
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> H1-mini2-cụm1+5+6-GCN4t3

<400> 53

Met Lys Val Lys Leu Leu Val Leu Leu Cys Thr Phe Thr Ala Thr Tyr
1 5 10 15

Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
20 25 30

Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
35 40 45

Leu Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu
50 55 60

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

Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met
85 90 95

Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly
100 105 110

```
Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr
        115                 120                 125

Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Ser Thr Ala
    130                 135                 140

Thr Gly Lys Glu Gly Asn Lys Ser Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp Lys
145                 150                 155                 160

Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Gln Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu
                165                 170                 175

Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser
            180                 185                 190

Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn
        195                 200                 205

Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn
    210                 215                 220

Asp Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys
225                 230                 235                 240

Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys
                245                 250                 255

Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val
            260                 265                 270

Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu Val Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp
        275                 280                 285

Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln Cys Arg Ile Cys Ile
    290                 295                 300
```

<210> 54

<400> 54
000

<210> 55

<211> 301
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> 127H1

<400> 55

Met Lys Val Lys Leu Leu Val Leu Leu Cys Thr Phe Thr Ala Thr Tyr
1 5 10 15

Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
20 25 30

Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
35 40 45

Leu Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu
50 55 60

Arg Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Lys Gln Ser Gln Gly
65 70 75 80

Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Thr Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met
85 90 95

Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly
100 105 110

Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr
115 120 125

Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Tyr Thr Ala
130 135 140

Ile Gly Lys Glu Tyr Asn Lys Ser Glu Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp
145 150 155 160

Lys Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Gln Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu
165 170 175

Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser

```
            180                 185                 190

Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn
        195                 200                 205

Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn
    210                 215                 220

Asp Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys
225                 230                 235                 240

Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys
                245                 250                 255

Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val
            260                 265                 270

Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu Val Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp
        275                 280                 285

Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln Cys Arg Ile Cys Ile
    290                 295                 300


<210>  56
<211>  301
<212>  PRT
<213>  Trình tự Nhân tạo

<220>
<223>  86B4

<400>  56

Met Lys Val Lys Leu Leu Val Leu Leu Cys Thr Phe Thr Ala Thr Tyr
1               5                   10                  15

Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
            20                  25                  30

Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
        35                  40                  45

Leu Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu
```

```
    50                  55                  60

Arg Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Asn Gln Ser Gln Gly
65                  70                  75                  80

Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met
                85                  90                  95

Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr
        115                 120                 125

Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala
    130                 135                 140

Ile Gly Lys Glu Met Asn Lys Ile Glu Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp
145                 150                 155                 160

Lys Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Gln Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu
                165                 170                 175

Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser
            180                 185                 190

Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn
        195                 200                 205

Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn
    210                 215                 220

Asp Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys
225                 230                 235                 240

Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys
                245                 250                 255

Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val
            260                 265                 270
```

```
Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu Val Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp
        275                 280                 285

Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln Cys Arg Ile Cys Ile
    290                 295                 300

<210>  57
<211>  301
<212>  PRT
<213>  Trình tự Nhân tạo

<220>
<223>  74H9

<400>  57

Met Lys Val Lys Leu Leu Val Leu Leu Cys Thr Phe Thr Ala Thr Tyr
1               5                   10                  15

Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
            20                  25                  30

Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
        35                  40                  45

Leu Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu
    50                  55                  60

Arg Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Asn Gln Ser Gln Gly
65                  70                  75                  80

Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Lys Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met
                85                  90                  95

Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr
        115                 120                 125

Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Tyr Thr Ala
    130                 135                 140
```

```
Phe Gly Lys Glu Met Asn Lys Ser Glu Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp
145                 150                 155                 160

Lys Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Gln Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu
                165                 170                 175

Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser
            180                 185                 190

Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn
        195                 200                 205

Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn
    210                 215                 220

Asp Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys
225                 230                 235                 240

Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys
                245                 250                 255

Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val
            260                 265                 270

Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu Val Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp
        275                 280                 285

Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln Cys Arg Ile Cys Ile
    290                 295                 300
```

<210> 58
<211> 301
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> 6E12

<400> 58

```
Met Lys Val Lys Leu Leu Val Leu Leu Cys Thr Phe Thr Ala Thr Tyr
1               5                   10                  15
```

```
Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
            20                  25                  30

Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
        35                  40                  45

Leu Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu
    50                  55                  60

Arg Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Glu Pro Ser Asn Gln Ser Gln Gly
65                  70                  75                  80

Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met
                85                  90                  95

Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr
        115                 120                 125

Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Leu Thr Ala
    130                 135                 140

Phe Gly Lys Glu Val Asn Lys Leu Glu Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp
145                 150                 155                 160

Lys Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Gln Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu
                165                 170                 175

Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser
            180                 185                 190

Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn
        195                 200                 205

Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn
    210                 215                 220

Asp Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys
```

225 230 235 240

Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys
245 250 255

Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val
260 265 270

Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu Val Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp
275 280 285

Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln Cys Arg Ile Cys Ile
290 295 300

<210> 59
<211> 301
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> 55G7

<400> 59

Met Lys Val Lys Leu Leu Val Leu Leu Cys Thr Phe Thr Ala Thr Tyr
1 5 10 15

Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
20 25 30

Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
35 40 45

Leu Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu
50 55 60

Arg Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Asn Gln Ser Gln Gly
65 70 75 80

Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Tyr Val Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met
85 90 95

Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly

```
           100                 105                 110

Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr
        115                 120                 125

Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Tyr Thr Ala
    130                 135                 140

Ile Gly Lys Glu Met Asn Lys Leu Glu Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp
145                 150                 155                 160

Lys Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Gln Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu
                165                 170                 175

Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser
            180                 185                 190

Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn
        195                 200                 205

Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn
    210                 215                 220

Asp Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys
225                 230                 235                 240

Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys
                245                 250                 255

Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val
            260                 265                 270

Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu Val Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp
        275                 280                 285

Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln Cys Arg Ile Cys Ile
    290                 295                 300
```

<210> 60
<211> 301
<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> 115A1

<400> 60

Met Lys Val Lys Leu Leu Val Leu Leu Cys Thr Phe Thr Ala Thr Tyr
1 5 10 15

Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
20 25 30

Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
35 40 45

Leu Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu
50 55 60

Arg Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Lys Gln Ser Gln Gly
65 70 75 80

Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Tyr Thr Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met
85 90 95

Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly
100 105 110

Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr
115 120 125

Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Ile Thr Ala
130 135 140

Val Gly Lys Glu Tyr Asn Lys Ile Glu Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp
145 150 155 160

Lys Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Gln Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu
165 170 175

Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser
180 185 190

```
Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn
        195                 200                 205

Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn
    210                 215                 220

Asp Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys
225                 230                 235                 240

Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys
                245                 250                 255

Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val
            260                 265                 270

Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu Val Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp
        275                 280                 285

Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln Cys Arg Ile Cys Ile
    290                 295                 300
```

<210> 61
<211> 301
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> 71H2

<400> 61

```
Met Lys Val Lys Leu Leu Val Leu Leu Cys Thr Phe Thr Ala Thr Tyr
1               5                   10                  15

Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
            20                  25                  30

Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
        35                  40                  45

Leu Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu
    50                  55                  60
```

```
Arg Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Asn Gln Ser Gln Gly
65                  70                  75                  80

Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Lys Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met
                85                  90                  95

Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr
        115                 120                 125

Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Leu Thr Ala
    130                 135                 140

Ile Gly Lys Glu Val Asn Lys Ser Glu Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp
145                 150                 155                 160

Lys Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Gln Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu
                165                 170                 175

Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser
            180                 185                 190

Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn
        195                 200                 205

Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn
    210                 215                 220

Asp Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys
225                 230                 235                 240

Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys
                245                 250                 255

Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val
            260                 265                 270

Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu Val Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp
```

275 280 285

Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln Cys Arg Ile Cys Ile
290 295 300

<210> 62
<211> 301
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> 181H9

<400> 62

Met Lys Val Lys Leu Leu Val Leu Leu Cys Thr Phe Thr Ala Thr Tyr
1 5 10 15

Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
20 25 30

Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
35 40 45

Leu Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu
50 55 60

Arg Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Val Pro Ser Lys Gln Ser Gln Gly
65 70 75 80

Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met
85 90 95

Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly
100 105 110

Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr
115 120 125

Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala
130 135 140

Val Gly Lys Glu Phe Asn Lys Asn Glu Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp

145 150 155 160

Lys Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Gln Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu
165 170 175

Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser
180 185 190

Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn
195 200 205

Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn
210 215 220

Asp Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys
225 230 235 240

Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys
245 250 255

Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val
260 265 270

Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu Val Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp
275 280 285

Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln Cys Arg Ile Cys Ile
290 295 300

<210> 63
<211> 301
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> 220C9

<400> 63

Met Lys Val Lys Leu Leu Val Leu Leu Cys Thr Phe Thr Ala Thr Tyr
1 5 10 15

Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr

```
            20                  25                  30

Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
        35                  40                  45

Leu Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu
    50                  55                  60

Arg Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Thr Gln Ser Gln Gly
65                  70                  75                  80

Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Thr Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met
                85                  90                  95

Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr
        115                 120                 125

Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala
    130                 135                 140

Thr Gly Lys Glu Tyr Asn Lys Leu Glu Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp
145                 150                 155                 160

Lys Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Gln Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu
                165                 170                 175

Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser
            180                 185                 190

Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn
        195                 200                 205

Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn
    210                 215                 220

Asp Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys
225                 230                 235                 240
```

Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys
245 250 255

Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val
260 265 270

Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu Val Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp
275 280 285

Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln Cys Arg Ile Cys Ile
290 295 300

<210> 64
<211> 301
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> 113E7

<400> 64

Met Lys Val Lys Leu Leu Val Leu Leu Cys Thr Phe Thr Ala Thr Tyr
1 5 10 15

Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
20 25 30

Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
35 40 45

Leu Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu
50 55 60

Arg Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Lys Gln Ser Gln Gly
65 70 75 80

Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Thr Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met
85 90 95

Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly
100 105 110

```
Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr
        115                 120                 125

Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Tyr Thr Ala
    130                 135                 140

Thr Gly Lys Glu Ile Asn Lys His Glu Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp
145                 150                 155                 160

Lys Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Gln Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu
                165                 170                 175

Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser
            180                 185                 190

Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn
        195                 200                 205

Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn
    210                 215                 220

Asp Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys
225                 230                 235                 240

Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys
                245                 250                 255

Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val
            260                 265                 270

Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu Val Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp
        275                 280                 285

Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln Cys Arg Ile Cys Ile
    290                 295                 300
```

<210> 65
<211> 253
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> s74H9

<400> 65

Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1 5 10 15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
20 25 30

Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu Arg
35 40 45

Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Asn Gln Ser Gln Gly Leu
50 55 60

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Lys Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val
65 70 75 80

Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr
85 90 95

Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn
100 105 110

Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Tyr Thr Ala Phe
115 120 125

Gly Lys Glu Met Asn Lys Ser Glu Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp Lys
130 135 140

Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Gln Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu Leu
145 150 155 160

Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
165 170 175

Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala
180 185 190

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp

195 200 205

Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
210 215 220

Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Arg Ser Leu
225 230 235 240

Val Pro Arg Gly Ser Pro Gly His His His His His His
245 250

<210> 66
<211> 253
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> s127H1

<400> 66

Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1 5 10 15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
20 25 30

Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu Arg
35 40 45

Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Lys Gln Ser Gln Gly Leu
50 55 60

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Thr Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val
65 70 75 80

Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr
85 90 95

Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn
100 105 110

Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Tyr Thr Ala Ile

115 120 125

Gly Lys Glu Tyr Asn Lys Ser Glu Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp Lys
130 135 140

Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Gln Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu Leu
145 150 155 160

Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
165 170 175

Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala
180 185 190

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp
195 200 205

Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
210 215 220

Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Arg Ser Leu
225 230 235 240

Val Pro Arg Gly Ser Pro Gly His His His His His His
245 250

<210> 67
<211> 253
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> s86B4

<400> 67

Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1 5 10 15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
20 25 30

Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu Arg

```
        35                  40                  45

Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Asn Gln Ser Gln Gly Leu
    50                  55                  60

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val
65                  70                  75                  80

Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr
                85                  90                  95

Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn
            100                 105                 110

Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala Ile
        115                 120                 125

Gly Lys Glu Met Asn Lys Ile Glu Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp Lys
    130                 135                 140

Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Gln Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu Leu
145                 150                 155                 160

Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
                165                 170                 175

Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala
            180                 185                 190

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp
        195                 200                 205

Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
    210                 215                 220

Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Arg Ser Leu
225                 230                 235                 240

Val Pro Arg Gly Ser Pro Gly His His His His His His
                245                 250
```

<210> 68
<211> 253
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> s55G7

<400> 68

Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1 5 10 15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
20 25 30

Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu Arg
35 40 45

Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Asn Gln Ser Gln Gly Leu
50 55 60

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Tyr Val Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val
65 70 75 80

Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr
85 90 95

Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn
100 105 110

Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Tyr Thr Ala Ile
115 120 125

Gly Lys Glu Met Asn Lys Leu Glu Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp Lys
130 135 140

Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Gln Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu Leu
145 150 155 160

Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
165 170 175

Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala
180 185 190

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp
195 200 205

Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
210 215 220

Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Arg Ser Leu
225 230 235 240

Val Pro Arg Gly Ser Pro Gly His His His His His His
245 250

<210> 69
<211> 253
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> s6E12

<400> 69

Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1 5 10 15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
20 25 30

Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu Arg
35 40 45

Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Glu Pro Ser Asn Gln Ser Gln Gly Leu
50 55 60

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val
65 70 75 80

Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr
85 90 95

```
Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn
            100                 105                 110

Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Leu Thr Ala Phe
        115                 120                 125

Gly Lys Glu Val Asn Lys Leu Glu Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp Lys
    130                 135                 140

Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Gln Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu Leu
145                 150                 155                 160

Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
                165                 170                 175

Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala
            180                 185                 190

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp
        195                 200                 205

Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
    210                 215                 220

Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Arg Ser Leu
225                 230                 235                 240

Val Pro Arg Gly Ser Pro Gly His His His His His His
                245                 250
```

<210> 70
<211> 253
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> s115A1

<400> 70

```
Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1               5                   10                  15
```

```
Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
            20                  25                  30

Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu Arg
        35                  40                  45

Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Lys Gln Ser Gln Gly Leu
    50                  55                  60

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Tyr Thr Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val
65                  70                  75                  80

Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr
                85                  90                  95

Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn
            100                 105                 110

Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Ile Thr Ala Val
        115                 120                 125

Gly Lys Glu Tyr Asn Lys Ile Glu Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp Lys
    130                 135                 140

Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Gln Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu Leu
145                 150                 155                 160

Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
                165                 170                 175

Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala
            180                 185                 190

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp
        195                 200                 205

Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
    210                 215                 220

Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Arg Ser Leu
```

225 230 235 240

Val Pro Arg Gly Ser Pro Gly His His His His His His
245 250

<210> 71
<211> 253
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> s71H2

<400> 71

Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1 5 10 15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
20 25 30

Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu Arg
35 40 45

Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Asn Gln Ser Gln Gly Leu
50 55 60

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Lys Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val
65 70 75 80

Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr
85 90 95

Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn
100 105 110

Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Leu Thr Ala Ile
115 120 125

Gly Lys Glu Val Asn Lys Ser Glu Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp Lys
130 135 140

Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Gln Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu Leu

145 150 155 160

Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
165 170 175

Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala
180 185 190

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp
195 200 205

Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
210 215 220

Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Arg Ser Leu
225 230 235 240

Val Pro Arg Gly Ser Pro Gly His His His His His His
245 250

<210> 72
<211> 250
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> s74H9-dài

<400> 72

Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1 5 10 15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
20 25 30

Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu Arg
35 40 45

Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Asn Gln Ser Gln Gly Leu
50 55 60

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Lys Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val

65 70 75 80

Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr
85 90 95

Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn
100 105 110

Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Tyr Thr Ala Phe
115 120 125

Gly Lys Glu Met Asn Lys Ser Glu Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp Lys
130 135 140

Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Gln Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu Leu
145 150 155 160

Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
165 170 175

Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala
180 185 190

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp
195 200 205

Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
210 215 220

Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Glu Gly
245 250

<210> 73
<211> 250
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> s127H1-dài

<400> 73

```
Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1               5                  10                  15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
            20                  25                  30

Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu Arg
        35                  40                  45

Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Lys Gln Ser Gln Gly Leu
    50                  55                  60

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Thr Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val
65                  70                  75                  80

Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr
                85                  90                  95

Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn
            100                 105                 110

Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Tyr Thr Ala Ile
        115                 120                 125

Gly Lys Glu Tyr Asn Lys Ser Glu Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp Lys
    130                 135                 140

Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Gln Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu Leu
145                 150                 155                 160

Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
                165                 170                 175

Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala
            180                 185                 190

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp
        195                 200                 205
```

Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
210 215 220

Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Glu Gly
245 250

<210> 74
<211> 250
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> s86B4-dài

<400> 74

Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1 5 10 15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
20 25 30

Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu Arg
35 40 45

Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Asn Gln Ser Gln Gly Leu
50 55 60

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val
65 70 75 80

Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr
85 90 95

Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn
100 105 110

Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala Ile
115 120 125

Gly Lys Glu Met Asn Lys Ile Glu Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp Lys
130 135 140

Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Gln Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu Leu
145 150 155 160

Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
165 170 175

Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala
180 185 190

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp
195 200 205

Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
210 215 220

Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Glu Gly
245 250

<210> 75
<211> 250
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> s55G7-dài

<400> 75

Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1 5 10 15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
20 25 30

Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu Arg
35 40 45

Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Asn Gln Ser Gln Gly Leu
50 55 60

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Tyr Val Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val
65 70 75 80

Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr
85 90 95

Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn
100 105 110

Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Tyr Thr Ala Ile
115 120 125

Gly Lys Glu Met Asn Lys Leu Glu Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp Lys
130 135 140

Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Gln Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu Leu
145 150 155 160

Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
165 170 175

Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala
180 185 190

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp
195 200 205

Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
210 215 220

Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Glu Gly
245 250

<210> 76

<211> 253
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> s181H9

<400> 76

Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1 5 10 15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
20 25 30

Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu Arg
35 40 45

Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Val Pro Ser Lys Gln Ser Gln Gly Leu
50 55 60

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val
65 70 75 80

Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr
85 90 95

Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn
100 105 110

Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala Val
115 120 125

Gly Lys Glu Phe Asn Lys Asn Glu Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp Lys
130 135 140

Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Gln Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu Leu
145 150 155 160

Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
165 170 175

Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala

180 185 190

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp
195 200 205

Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
210 215 220

Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Arg Ser Leu
225 230 235 240

Val Pro Arg Gly Ser Pro Gly His His His His His His
245 250

<210> 77
<211> 253
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> s220C9

<400> 77

Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1 5 10 15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
20 25 30

Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu Arg
35 40 45

Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Thr Gln Ser Gln Gly Leu
50 55 60

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Thr Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val
65 70 75 80

Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr
85 90 95

Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn

```
            100                 105                 110

Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala Thr
        115                 120                 125

Gly Lys Glu Tyr Asn Lys Leu Glu Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp Lys
    130                 135                 140

Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Gln Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu Leu
145                 150                 155                 160

Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
                165                 170                 175

Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala
            180                 185                 190

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp
        195                 200                 205

Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
    210                 215                 220

Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Arg Ser Leu
225                 230                 235                 240

Val Pro Arg Gly Ser Pro Gly His His His His His His
                245                 250
```

<210> 78
<211> 253
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> s113E7

<400> 78

```
Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1               5                   10                  15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
```

```
            20                  25                  30

Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu Arg
        35                  40                  45

Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Lys Gln Ser Gln Gly Leu
    50                  55                  60

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Thr Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val
65                  70                  75                  80

Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr
                85                  90                  95

Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn
            100                 105                 110

Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Tyr Thr Ala Thr
        115                 120                 125

Gly Lys Glu Ile Asn Lys His Glu Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp Lys
    130                 135                 140

Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Gln Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu Leu
145                 150                 155                 160

Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
                165                 170                 175

Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala
            180                 185                 190

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp
        195                 200                 205

Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
    210                 215                 220

Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Arg Ser Leu
225                 230                 235                 240
```

Val Pro Arg Gly Ser Pro Gly His His His His His His
245 250

<210> 79
<211> 250
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> s115A1ong

<400> 79

Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1 5 10 15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
20 25 30

Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu Arg
35 40 45

Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Lys Gln Ser Gln Gly Leu
50 55 60

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Tyr Thr Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val
65 70 75 80

Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr
85 90 95

Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn
100 105 110

Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Ile Thr Ala Val
115 120 125

Gly Lys Glu Tyr Asn Lys Ile Glu Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp Lys
130 135 140

Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Gln Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu Leu
145 150 155 160

```
Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
                165                 170                 175

Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala
            180                 185                 190

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp
        195                 200                 205

Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
    210                 215                 220

Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys Leu
225                 230                 235                 240

Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Glu Gly
                245                 250
```

<210> 80
<211> 250
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> s71H2dài

<400> 80

```
Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1               5                   10                  15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
            20                  25                  30

Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu Arg
        35                  40                  45

Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Asn Gln Ser Gln Gly Leu
    50                  55                  60

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Lys Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val
65                  70                  75                  80
```

```
Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr
                85                  90                  95

Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn
            100                 105                 110

Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Leu Thr Ala Ile
        115                 120                 125

Gly Lys Glu Val Asn Lys Ser Glu Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp Lys
    130                 135                 140

Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Gln Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu Leu
145                 150                 155                 160

Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
                165                 170                 175

Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala
            180                 185                 190

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp
        195                 200                 205

Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
    210                 215                 220

Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys Leu
225                 230                 235                 240

Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Glu Gly
                245                 250
```

<210> 81
<211> 301
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> 127H1-t2

<400> 81

```
Met Lys Val Lys Leu Leu Val Leu Leu Cys Thr Phe Thr Ala Thr Tyr
1               5                  10                  15

Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
            20                  25                  30

Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
        35                  40                  45

Leu Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu
    50                  55                  60

Arg Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Lys Gln Ser Gln Gly
65                  70                  75                  80

Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Thr Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met
                85                  90                  95

Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr
        115                 120                 125

Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Tyr Thr Ala
    130                 135                 140

Ile Gly Lys Glu Tyr Asn Lys Ser Glu Arg Arg Met Lys Gln Ile Glu
145                 150                 155                 160

Asp Lys Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu
                165                 170                 175

Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser
            180                 185                 190

Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn
        195                 200                 205

Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn
```

210 215 220

Asp Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys
225 230 235 240

Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys
245 250 255

Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val
260 265 270

Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu Val Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp
275 280 285

Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln Cys Arg Ile Cys Ile
290 295 300

<210> 82
<211> 301
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> 86B4-t2

<400> 82

Met Lys Val Lys Leu Leu Val Leu Leu Cys Thr Phe Thr Ala Thr Tyr
1 5 10 15

Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
20 25 30

Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
35 40 45

Leu Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu
50 55 60

Arg Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Asn Gln Ser Gln Gly
65 70 75 80

Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met

```
                85                  90                  95

Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr
        115                 120                 125

Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala
    130                 135                 140

Ile Gly Lys Glu Met Asn Lys Ile Glu Arg Arg Met Lys Gln Ile Glu
145                 150                 155                 160

Asp Lys Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu
                165                 170                 175

Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser
            180                 185                 190

Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn
        195                 200                 205

Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn
    210                 215                 220

Asp Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys
225                 230                 235                 240

Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys
                245                 250                 255

Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val
            260                 265                 270

Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu Val Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp
        275                 280                 285

Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln Cys Arg Ile Cys Ile
    290                 295                 300
```

<210> 83
<211> 301
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> 74H9-t2

<400> 83

Met Lys Val Lys Leu Leu Val Leu Leu Cys Thr Phe Thr Ala Thr Tyr
1 5 10 15

Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
20 25 30

Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
35 40 45

Leu Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu
50 55 60

Arg Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Asn Gln Ser Gln Gly
65 70 75 80

Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Lys Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met
85 90 95

Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly
100 105 110

Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr
115 120 125

Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Tyr Thr Ala
130 135 140

Phe Gly Lys Glu Met Asn Lys Ser Glu Arg Arg Met Lys Gln Ile Glu
145 150 155 160

Asp Lys Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu
165 170 175

Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser
180 185 190

Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn
195 200 205

Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn
210 215 220

Asp Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys
225 230 235 240

Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys
245 250 255

Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val
260 265 270

Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu Val Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp
275 280 285

Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln Cys Arg Ile Cys Ile
290 295 300

<210> 84
<211> 301
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> 6E12-t2

<400> 84

Met Lys Val Lys Leu Leu Val Leu Leu Cys Thr Phe Thr Ala Thr Tyr
1 5 10 15

Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
20 25 30

Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
35 40 45

```
Leu Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu
    50                  55                  60

Arg Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Glu Pro Ser Asn Gln Ser Gln Gly
65                  70                  75                  80

Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met
                85                  90                  95

Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr
        115                 120                 125

Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Leu Thr Ala
    130                 135                 140

Phe Gly Lys Glu Val Asn Lys Leu Glu Arg Arg Met Lys Gln Ile Glu
145                 150                 155                 160

Asp Lys Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu
                165                 170                 175

Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser
            180                 185                 190

Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn
        195                 200                 205

Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn
    210                 215                 220

Asp Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys
225                 230                 235                 240

Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys
                245                 250                 255

Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val
```

260 265 270

Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu Val Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp
275 280 285

Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln Cys Arg Ile Cys Ile
290 295 300

<210> 85
<211> 301
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> 55G7-t2

<400> 85

Met Lys Val Lys Leu Leu Val Leu Leu Cys Thr Phe Thr Ala Thr Tyr
1 5 10 15

Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
20 25 30

Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
35 40 45

Leu Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu
50 55 60

Arg Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Asn Gln Ser Gln Gly
65 70 75 80

Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Tyr Val Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met
85 90 95

Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly
100 105 110

Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr
115 120 125

Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Tyr Thr Ala

130 135 140

Ile Gly Lys Glu Met Asn Lys Leu Glu Arg Arg Met Lys Gln Ile Glu
145 150 155 160

Asp Lys Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu
165 170 175

Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser
180 185 190

Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn
195 200 205

Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn
210 215 220

Asp Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys
225 230 235 240

Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys
245 250 255

Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val
260 265 270

Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu Val Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp
275 280 285

Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln Cys Arg Ile Cys Ile
290 295 300

<210> 86
<211> 301
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> 115A1-t2

<400> 86

Met Lys Val Lys Leu Leu Val Leu Leu Cys Thr Phe Thr Ala Thr Tyr

```
1               5                   10                  15

Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
            20                  25                  30

Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
        35                  40                  45

Leu Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu
    50                  55                  60

Arg Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Lys Gln Ser Gln Gly
65                  70                  75                  80

Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Tyr Thr Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met
                85                  90                  95

Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr
        115                 120                 125

Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Ile Thr Ala
    130                 135                 140

Val Gly Lys Glu Tyr Asn Lys Ile Glu Arg Arg Met Lys Gln Ile Glu
145                 150                 155                 160

Asp Lys Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu
                165                 170                 175

Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser
            180                 185                 190

Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn
        195                 200                 205

Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn
    210                 215                 220
```

Asp Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys
225 230 235 240

Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys
245 250 255

Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val
260 265 270

Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu Val Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp
275 280 285

Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln Cys Arg Ile Cys Ile
290 295 300

<210> 87
<211> 301
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> 71H2-t2

<400> 87

Met Lys Val Lys Leu Leu Val Leu Leu Cys Thr Phe Thr Ala Thr Tyr
1 5 10 15

Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
20 25 30

Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
35 40 45

Leu Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu
50 55 60

Arg Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Asn Gln Ser Gln Gly
65 70 75 80

Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Lys Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met
85 90 95

```
Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr
        115                 120                 125

Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Leu Thr Ala
    130                 135                 140

Ile Gly Lys Glu Val Asn Lys Ser Glu Arg Arg Met Lys Gln Ile Glu
145                 150                 155                 160

Asp Lys Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu
                165                 170                 175

Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser
            180                 185                 190

Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn
        195                 200                 205

Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn
    210                 215                 220

Asp Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys
225                 230                 235                 240

Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys
                245                 250                 255

Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val
            260                 265                 270

Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu Val Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp
        275                 280                 285

Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln Cys Arg Ile Cys Ile
    290                 295                 300
```

<210> 88

<211> 301
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> 181H9-t2

<400> 88

Met Lys Val Lys Leu Leu Val Leu Leu Cys Thr Phe Thr Ala Thr Tyr
1 5 10 15

Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
20 25 30

Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
35 40 45

Leu Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu
50 55 60

Arg Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Val Pro Ser Lys Gln Ser Gln Gly
65 70 75 80

Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met
85 90 95

Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly
100 105 110

Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr
115 120 125

Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala
130 135 140

Val Gly Lys Glu Phe Asn Lys Asn Glu Arg Arg Met Lys Gln Ile Glu
145 150 155 160

Asp Lys Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu
165 170 175

Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser

180 185 190

Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn
195 200 205

Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn
210 215 220

Asp Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys
225 230 235 240

Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys
245 250 255

Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val
260 265 270

Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu Val Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp
275 280 285

Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln Cys Arg Ile Cys Ile
290 295 300

<210> 89
<211> 301
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> 220C9-t2

<400> 89

Met Lys Val Lys Leu Leu Val Leu Leu Cys Thr Phe Thr Ala Thr Tyr
1 5 10 15

Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
20 25 30

Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
35 40 45

Leu Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu

```
    50                  55                  60

Arg Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Thr Gln Ser Gln Gly
65                  70                  75                  80

Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Thr Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met
                85                  90                  95

Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr
        115                 120                 125

Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala
    130                 135                 140

Thr Gly Lys Glu Tyr Asn Lys Leu Glu Arg Arg Met Lys Gln Ile Glu
145                 150                 155                 160

Asp Lys Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu
                165                 170                 175

Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser
            180                 185                 190

Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn
        195                 200                 205

Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn
    210                 215                 220

Asp Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys
225                 230                 235                 240

Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys
                245                 250                 255

Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val
            260                 265                 270
```

Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu Val Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp
275 280 285

Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln Cys Arg Ile Cys Ile
290 295 300

<210> 90
<211> 301
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> 113E7-t2

<400> 90

Met Lys Val Lys Leu Leu Val Leu Leu Cys Thr Phe Thr Ala Thr Tyr
1 5 10 15

Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
20 25 30

Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
35 40 45

Leu Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu
50 55 60

Arg Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Lys Gln Ser Gln Gly
65 70 75 80

Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Thr Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met
85 90 95

Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly
100 105 110

Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr
115 120 125

Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Tyr Thr Ala
130 135 140

```
Thr Gly Lys Glu Ile Asn Lys His Glu Arg Arg Met Lys Gln Ile Glu
145                 150                 155                 160

Asp Lys Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu
                165                 170                 175

Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser
            180                 185                 190

Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn
        195                 200                 205

Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn
    210                 215                 220

Asp Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys
225                 230                 235                 240

Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys
                245                 250                 255

Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val
            260                 265                 270

Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu Val Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp
        275                 280                 285

Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln Cys Arg Ile Cys Ile
    290                 295                 300


<210>  91
<211>  253
<212>  PRT
<213>  Trình tự Nhân tạo

<220>
<223>  s127H1-t2

<400>  91

Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1               5                   10                  15
```

```
Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
            20                  25                  30

Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu Arg
        35                  40                  45

Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Lys Gln Ser Gln Gly Leu
    50                  55                  60

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Thr Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val
65                  70                  75                  80

Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr
                85                  90                  95

Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn
            100                 105                 110

Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Tyr Thr Ala Ile
        115                 120                 125

Gly Lys Glu Tyr Asn Lys Ser Glu Arg Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp
    130                 135                 140

Lys Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu Leu
145                 150                 155                 160

Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
                165                 170                 175

Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala
            180                 185                 190

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp
        195                 200                 205

Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
    210                 215                 220

Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Arg Ser Leu
```

225 230 235 240

Val Pro Arg Gly Ser Pro Gly His His His His His His
245 250

<210> 92
<211> 253
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> s86B4-t2

<400> 92

Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1 5 10 15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
20 25 30

Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu Arg
35 40 45

Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Asn Gln Ser Gln Gly Leu
50 55 60

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val
65 70 75 80

Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr
85 90 95

Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn
100 105 110

Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala Ile
115 120 125

Gly Lys Glu Met Asn Lys Ile Glu Arg Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp
130 135 140

Lys Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu Leu

145 150 155 160

Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
165 170 175

Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala
180 185 190

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp
195 200 205

Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
210 215 220

Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Arg Ser Leu
225 230 235 240

Val Pro Arg Gly Ser Pro Gly His His His His His His
245 250

<210> 93
<211> 253
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> s74H9-t2

<400> 93

Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1 5 10 15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
20 25 30

Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu Arg
35 40 45

Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Asn Gln Ser Gln Gly Leu
50 55 60

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Lys Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val

65 70 75 80

Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr
85 90 95

Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn
100 105 110

Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Tyr Thr Ala Phe
115 120 125

Gly Lys Glu Met Asn Lys Ser Glu Arg Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp
130 135 140

Lys Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu Leu
145 150 155 160

Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
165 170 175

Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala
180 185 190

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp
195 200 205

Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
210 215 220

Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Arg Ser Leu
225 230 235 240

Val Pro Arg Gly Ser Pro Gly His His His His His His
245 250

<210> 94
<211> 253
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> s6E12-t2

<400> 94

```
Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1               5                  10                  15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
            20                  25                  30

Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu Arg
        35                  40                  45

Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Glu Pro Ser Asn Gln Ser Gln Gly Leu
    50                  55                  60

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val
65                  70                  75                  80

Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr
                85                  90                  95

Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn
            100                 105                 110

Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Leu Thr Ala Phe
        115                 120                 125

Gly Lys Glu Val Asn Lys Leu Glu Arg Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp
    130                 135                 140

Lys Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu Leu
145                 150                 155                 160

Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
                165                 170                 175

Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala
            180                 185                 190

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp
        195                 200                 205
```

Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
210 215 220

Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Arg Ser Leu
225 230 235 240

Val Pro Arg Gly Ser Pro Gly His His His His His His
245 250

<210> 95
<211> 253
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> s55G7-t2

<400> 95

Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1 5 10 15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
20 25 30

Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu Arg
35 40 45

Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Asn Gln Ser Gln Gly Leu
50 55 60

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Tyr Val Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val
65 70 75 80

Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr
85 90 95

Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn
100 105 110

Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Tyr Thr Ala Ile
115 120 125

```
Gly Lys Glu Met Asn Lys Leu Glu Arg Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp
    130                 135                 140

Lys Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu Leu
145                 150                 155                 160

Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
                165                 170                 175

Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala
            180                 185                 190

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp
        195                 200                 205

Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
    210                 215                 220

Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Arg Ser Leu
225                 230                 235                 240

Val Pro Arg Gly Ser Pro Gly His His His His His His
                245                 250
```

<210> 96
<211> 253
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> s115A1-t2

<400> 96

```
Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1               5                   10                  15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
            20                  25                  30

Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu Arg
        35                  40                  45
```

```
Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Lys Gln Ser Gln Gly Leu
    50                  55                  60

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Tyr Thr Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val
65                  70                  75                  80

Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr
                85                  90                  95

Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn
            100                 105                 110

Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Ile Thr Ala Val
        115                 120                 125

Gly Lys Glu Tyr Asn Lys Ile Glu Arg Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp
    130                 135                 140

Lys Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu Leu
145                 150                 155                 160

Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
                165                 170                 175

Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala
            180                 185                 190

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp
        195                 200                 205

Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
    210                 215                 220

Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Arg Ser Leu
225                 230                 235                 240

Val Pro Arg Gly Ser Pro Gly His His His His His His
                245                 250
```

<210> 97

<211> 253
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> s71H2-t2

<400> 97

Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1 5 10 15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
20 25 30

Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu Arg
35 40 45

Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Asn Gln Ser Gln Gly Leu
50 55 60

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Lys Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val
65 70 75 80

Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr
85 90 95

Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn
100 105 110

Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Leu Thr Ala Ile
115 120 125

Gly Lys Glu Val Asn Lys Ser Glu Arg Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp
130 135 140

Lys Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu Leu
145 150 155 160

Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
165 170 175

Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala

```
            180                 185                 190

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp
        195                 200                 205

Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
    210                 215                 220

Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Arg Ser Leu
225                 230                 235                 240

Val Pro Arg Gly Ser Pro Gly His His His His His His
                245                 250
```

<210> 98
<211> 253
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> s181H9-t2

<400> 98

```
Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1               5                   10                  15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
            20                  25                  30

Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu Arg
        35                  40                  45

Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Val Pro Ser Lys Gln Ser Gln Gly Leu
    50                  55                  60

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val
65                  70                  75                  80

Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr
                85                  90                  95

Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn
```

100 105 110

Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala Val
115 120 125

Gly Lys Glu Phe Asn Lys Asn Glu Arg Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp
130 135 140

Lys Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu Leu
145 150 155 160

Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
165 170 175

Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala
180 185 190

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp
195 200 205

Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
210 215 220

Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Arg Ser Leu
225 230 235 240

Val Pro Arg Gly Ser Pro Gly His His His His His His
245 250

<210> 99
<211> 253
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> s220C9-t2

<400> 99

Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1 5 10 15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu

```
            20                  25                  30

Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu Arg
        35                  40                  45

Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Thr Gln Ser Gln Gly Leu
    50                  55                  60

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Thr Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val
65                  70                  75                  80

Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr
                85                  90                  95

Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn
            100                 105                 110

Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala Thr
        115                 120                 125

Gly Lys Glu Tyr Asn Lys Leu Glu Arg Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp
    130                 135                 140

Lys Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu Leu
145                 150                 155                 160

Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
                165                 170                 175

Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala
            180                 185                 190

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp
        195                 200                 205

Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
    210                 215                 220

Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Arg Ser Leu
225                 230                 235                 240
```

Val Pro Arg Gly Ser Pro Gly His His His His His His
245 250

<210> 100
<211> 253
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> s113E7-t2

<400> 100

Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1 5 10 15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
20 25 30

Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu Arg
35 40 45

Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Lys Gln Ser Gln Gly Leu
50 55 60

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Thr Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val
65 70 75 80

Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr
85 90 95

Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn
100 105 110

Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Tyr Thr Ala Thr
115 120 125

Gly Lys Glu Ile Asn Lys His Glu Arg Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp
130 135 140

Lys Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu Leu
145 150 155 160

```
Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
                165                 170                 175

Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala
            180                 185                 190

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp
        195                 200                 205

Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
    210                 215                 220

Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Arg Ser Leu
225                 230                 235                 240

Val Pro Arg Gly Ser Pro Gly His His His His His His
                245                 250
```

<210> 101
<211> 250
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> s127H1-t2dài

<400> 101

```
Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1               5                   10                  15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
            20                  25                  30

Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu Arg
        35                  40                  45

Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Lys Gln Ser Gln Gly Leu
    50                  55                  60

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Thr Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val
65                  70                  75                  80
```

```
Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr
                85                  90                  95

Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn
            100                 105                 110

Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Tyr Thr Ala Ile
        115                 120                 125

Gly Lys Glu Tyr Asn Lys Ser Glu Arg Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp
    130                 135                 140

Lys Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu Leu
145                 150                 155                 160

Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
                165                 170                 175

Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala
            180                 185                 190

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp
        195                 200                 205

Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
    210                 215                 220

Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys Leu
225                 230                 235                 240

Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Glu Gly
                245                 250
```

<210> 102
<211> 250
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> s86B4-t2dài

<400> 102

```
Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1               5                  10                  15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
            20                  25                  30

Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu Arg
        35                  40                  45

Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Asn Gln Ser Gln Gly Leu
    50                  55                  60

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val
65                  70                  75                  80

Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr
                85                  90                  95

Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn
            100                 105                 110

Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala Ile
        115                 120                 125

Gly Lys Glu Met Asn Lys Ile Glu Arg Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp
    130                 135                 140

Lys Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu Leu
145                 150                 155                 160

Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
                165                 170                 175

Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala
            180                 185                 190

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp
        195                 200                 205

Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
```

210 215 220

Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Glu Gly
245 250

<210> 103
<211> 250
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> s74H9-t2dài

<400> 103

Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1 5 10 15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
20 25 30

Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu Arg
35 40 45

Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Asn Gln Ser Gln Gly Leu
50 55 60

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Lys Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val
65 70 75 80

Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr
85 90 95

Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn
100 105 110

Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Tyr Thr Ala Phe
115 120 125

Gly Lys Glu Met Asn Lys Ser Glu Arg Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp

```
    130                 135                 140

Lys Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu Leu
145                 150                 155                 160

Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
                165                 170                 175

Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala
            180                 185                 190

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp
        195                 200                 205

Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
    210                 215                 220

Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys Leu
225                 230                 235                 240

Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Glu Gly
                245                 250
```

<210> 104
<211> 250
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> s6E12-t2dài

<400> 104

```
Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1               5                   10                  15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
            20                  25                  30

Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu Arg
        35                  40                  45

Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Glu Pro Ser Asn Gln Ser Gln Gly Leu
```

```
    50                  55                  60

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val
65                  70                  75                  80

Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr
                85                  90                  95

Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn
            100                 105                 110

Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Leu Thr Ala Phe
        115                 120                 125

Gly Lys Glu Val Asn Lys Leu Glu Arg Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp
    130                 135                 140

Lys Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu Leu
145                 150                 155                 160

Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
                165                 170                 175

Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala
            180                 185                 190

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp
        195                 200                 205

Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
    210                 215                 220

Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys Leu
225                 230                 235                 240

Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Glu Gly
                245                 250
```

<210> 105
<211> 250
<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> s55G7-t2dài

<400> 105

Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1 5 10 15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
20 25 30

Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu Arg
35 40 45

Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Asn Gln Ser Gln Gly Leu
50 55 60

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Tyr Val Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val
65 70 75 80

Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr
85 90 95

Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn
100 105 110

Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Tyr Thr Ala Ile
115 120 125

Gly Lys Glu Met Asn Lys Leu Glu Arg Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp
130 135 140

Lys Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu Leu
145 150 155 160

Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
165 170 175

Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala
180 185 190

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp
195 200 205

Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
210 215 220

Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Glu Gly
245 250

<210> 106
<211> 250
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> s115A1-t2dài

<400> 106

Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1 5 10 15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
20 25 30

Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu Arg
35 40 45

Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Lys Gln Ser Gln Gly Leu
50 55 60

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Tyr Thr Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val
65 70 75 80

Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr
85 90 95

Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn
100 105 110

```
Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Ile Thr Ala Val
        115                 120                 125

Gly Lys Glu Tyr Asn Lys Ile Glu Arg Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp
    130                 135                 140

Lys Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu Leu
145                 150                 155                 160

Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
                165                 170                 175

Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala
            180                 185                 190

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp
        195                 200                 205

Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
    210                 215                 220

Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys Leu
225                 230                 235                 240

Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Glu Gly
                245                 250
```

<210> 107
<211> 250
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> s71H2-t2dài

<400> 107

```
Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1               5                   10                  15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
            20                  25                  30
```

```
Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu Arg
        35                  40                  45

Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Asn Gln Ser Gln Gly Leu
    50                  55                  60

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Lys Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val
65                  70                  75                  80

Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr
                85                  90                  95

Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn
            100                 105                 110

Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Leu Thr Ala Ile
        115                 120                 125

Gly Lys Glu Val Asn Lys Ser Glu Arg Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp
    130                 135                 140

Lys Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu Leu
145                 150                 155                 160

Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
                165                 170                 175

Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala
            180                 185                 190

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp
        195                 200                 205

Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
    210                 215                 220

Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys Leu
225                 230                 235                 240

Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Glu Gly
```

245 250

<210> 108
<211> 250
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> s181H9-t2dài

<400> 108

Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1 5 10 15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
20 25 30

Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu Arg
35 40 45

Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Val Pro Ser Lys Gln Ser Gln Gly Leu
50 55 60

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val
65 70 75 80

Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr
85 90 95

Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn
100 105 110

Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala Val
115 120 125

Gly Lys Glu Phe Asn Lys Asn Glu Arg Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp
130 135 140

Lys Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu Leu
145 150 155 160

Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn

```
                165                 170                 175

Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala
            180                 185                 190

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp
        195                 200                 205

Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
    210                 215                 220

Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys Leu
225                 230                 235                 240

Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Glu Gly
                245                 250


<210>  109
<211>  250
<212>  PRT
<213>  Trình tự Nhân tạo

<220>
<223>  s220C9-t2dài

<400>  109

Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1               5                   10                  15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
            20                  25                  30

Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu Arg
        35                  40                  45

Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Thr Gln Ser Gln Gly Leu
    50                  55                  60

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Thr Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val
65                  70                  75                  80

Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr
```

85 90 95

Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn
100 105 110

Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala Thr
115 120 125

Gly Lys Glu Tyr Asn Lys Leu Glu Arg Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp
130 135 140

Lys Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu Leu
145 150 155 160

Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
165 170 175

Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala
180 185 190

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp
195 200 205

Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
210 215 220

Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Glu Gly
245 250

<210> 110
<211> 250
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> s113E7-t2dài

<400> 110

Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val

```
1               5                  10                  15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
            20                  25                  30

Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu Arg
        35                  40                  45

Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Lys Gln Ser Gln Gly Leu
    50                  55                  60

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Thr Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val
65                  70                  75                  80

Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr
                85                  90                  95

Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn
            100                 105                 110

Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Tyr Thr Ala Thr
        115                 120                 125

Gly Lys Glu Ile Asn Lys His Glu Arg Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp
    130                 135                 140

Lys Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu Leu
145                 150                 155                 160

Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
                165                 170                 175

Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala
            180                 185                 190

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp
        195                 200                 205

Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
    210                 215                 220
```

Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Glu Gly
245 250

<210> 111
<211> 301
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> 127H1-t3

<400> 111

Met Lys Val Lys Leu Leu Val Leu Leu Cys Thr Phe Thr Ala Thr Tyr
1 5 10 15

Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
20 25 30

Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
35 40 45

Leu Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu
50 55 60

Arg Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Lys Gln Ser Gln Gly
65 70 75 80

Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Thr Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met
85 90 95

Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly
100 105 110

Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr
115 120 125

Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Tyr Thr Ala
130 135 140

```
Ile Gly Lys Glu Tyr Asn Lys Ser Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp Lys
145                 150                 155                 160

Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Gln Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu
                165                 170                 175

Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser
            180                 185                 190

Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn
        195                 200                 205

Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn
    210                 215                 220

Asp Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys
225                 230                 235                 240

Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys
                245                 250                 255

Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val
            260                 265                 270

Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu Val Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp
        275                 280                 285

Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln Cys Arg Ile Cys Ile
    290                 295                 300


<210>  112
<211>  301
<212>  PRT
<213>  Trình tự Nhân tạo

<220>
<223>  86B4-t3

<400>  112

Met Lys Val Lys Leu Leu Val Leu Leu Cys Thr Phe Thr Ala Thr Tyr
1               5                   10                  15
```

```
Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
            20                  25                  30

Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
        35                  40                  45

Leu Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu
    50                  55                  60

Arg Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Asn Gln Ser Gln Gly
65                  70                  75                  80

Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met
                85                  90                  95

Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr
        115                 120                 125

Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala
    130                 135                 140

Ile Gly Lys Glu Met Asn Lys Ile Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp Lys
145                 150                 155                 160

Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Gln Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu
                165                 170                 175

Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser
            180                 185                 190

Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn
        195                 200                 205

Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn
    210                 215                 220

Asp Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys
```

225 230 235 240

Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys
245 250 255

Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val
260 265 270

Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu Val Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp
275 280 285

Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln Cys Arg Ile Cys Ile
290 295 300

<210> 113
<211> 301
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> 74H9-t3

<400> 113

Met Lys Val Lys Leu Leu Val Leu Leu Cys Thr Phe Thr Ala Thr Tyr
1 5 10 15

Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
20 25 30

Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
35 40 45

Leu Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu
50 55 60

Arg Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Asn Gln Ser Gln Gly
65 70 75 80

Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Lys Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met
85 90 95

Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly

```
           100                 105                 110

Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr
        115                 120                 125

Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Tyr Thr Ala
    130                 135                 140

Phe Gly Lys Glu Met Asn Lys Ser Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp Lys
145                 150                 155                 160

Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Gln Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu
                165                 170                 175

Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser
            180                 185                 190

Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn
        195                 200                 205

Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn
    210                 215                 220

Asp Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys
225                 230                 235                 240

Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys
                245                 250                 255

Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val
            260                 265                 270

Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu Val Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp
        275                 280                 285

Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln Cys Arg Ile Cys Ile
    290                 295                 300

<210>  114
<211>  301
<212>  PRT
```

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> 6E12-t3

<400> 114

Met Lys Val Lys Leu Leu Val Leu Leu Cys Thr Phe Thr Ala Thr Tyr
1 5 10 15

Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
20 25 30

Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
35 40 45

Leu Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu
50 55 60

Arg Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Glu Pro Ser Asn Gln Ser Gln Gly
65 70 75 80

Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met
85 90 95

Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly
100 105 110

Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr
115 120 125

Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Leu Thr Ala
130 135 140

Phe Gly Lys Glu Val Asn Lys Leu Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp Lys
145 150 155 160

Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Gln Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu
165 170 175

Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser
180 185 190

```
Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn
        195                 200                 205

Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn
    210                 215                 220

Asp Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys
225                 230                 235                 240

Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys
                245                 250                 255

Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val
            260                 265                 270

Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu Val Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp
        275                 280                 285

Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln Cys Arg Ile Cys Ile
    290                 295                 300
```

<210> 115
<211> 301
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> 55G7-t3

<400> 115

```
Met Lys Val Lys Leu Leu Val Leu Leu Cys Thr Phe Thr Ala Thr Tyr
1               5                   10                  15

Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
            20                  25                  30

Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
        35                  40                  45

Leu Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu
    50                  55                  60
```

```
Arg Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Asn Gln Ser Gln Gly
65                  70                  75                  80

Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Tyr Val Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met
                85                  90                  95

Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr
        115                 120                 125

Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Tyr Thr Ala
    130                 135                 140

Ile Gly Lys Glu Met Asn Lys Leu Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp Lys
145                 150                 155                 160

Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Gln Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu
                165                 170                 175

Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser
            180                 185                 190

Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn
        195                 200                 205

Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn
    210                 215                 220

Asp Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys
225                 230                 235                 240

Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys
                245                 250                 255

Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val
            260                 265                 270

Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu Val Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp
```

275 280 285

Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln Cys Arg Ile Cys Ile
290 295 300

<210> 116
<211> 301
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> 115A1-t3

<400> 116

Met Lys Val Lys Leu Leu Val Leu Leu Cys Thr Phe Thr Ala Thr Tyr
1 5 10 15

Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
20 25 30

Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
35 40 45

Leu Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu
50 55 60

Arg Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Lys Gln Ser Gln Gly
65 70 75 80

Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Tyr Thr Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met
85 90 95

Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly
100 105 110

Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr
115 120 125

Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Ile Thr Ala
130 135 140

Val Gly Lys Glu Tyr Asn Lys Ile Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp Lys

145 150 155 160

Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Gln Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu
165 170 175

Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser
180 185 190

Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn
195 200 205

Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn
210 215 220

Asp Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys
225 230 235 240

Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys
245 250 255

Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val
260 265 270

Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu Val Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp
275 280 285

Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln Cys Arg Ile Cys Ile
290 295 300

<210> 117
<211> 301
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> 71H2-t3

<400> 117

Met Lys Val Lys Leu Leu Val Leu Leu Cys Thr Phe Thr Ala Thr Tyr
1 5 10 15

Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr

```
            20                  25                  30

Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
        35                  40                  45

Leu Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu
    50                  55                  60

Arg Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Asn Gln Ser Gln Gly
65                  70                  75                  80

Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Lys Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met
                85                  90                  95

Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr
        115                 120                 125

Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Leu Thr Ala
    130                 135                 140

Ile Gly Lys Glu Val Asn Lys Ser Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp Lys
145                 150                 155                 160

Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Gln Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu
                165                 170                 175

Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser
            180                 185                 190

Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn
        195                 200                 205

Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn
    210                 215                 220

Asp Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys
225                 230                 235                 240
```

Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys
245 250 255

Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val
260 265 270

Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu Val Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp
275 280 285

Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln Cys Arg Ile Cys Ile
290 295 300

<210> 118
<211> 301
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> 181H9-t3

<400> 118

Met Lys Val Lys Leu Leu Val Leu Leu Cys Thr Phe Thr Ala Thr Tyr
1 5 10 15

Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
20 25 30

Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
35 40 45

Leu Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu
50 55 60

Arg Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Val Pro Ser Lys Gln Ser Gln Gly
65 70 75 80

Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met
85 90 95

Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly
100 105 110

```
Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr
        115                 120                 125

Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala
    130                 135                 140

Val Gly Lys Glu Phe Asn Lys Asn Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp Lys
145                 150                 155                 160

Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Gln Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu
                165                 170                 175

Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser
            180                 185                 190

Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn
        195                 200                 205

Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn
    210                 215                 220

Asp Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys
225                 230                 235                 240

Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys
                245                 250                 255

Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val
            260                 265                 270

Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu Val Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp
        275                 280                 285

Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln Cys Arg Ile Cys Ile
    290                 295                 300
```

<210> 119
<211> 301
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> 220C9-t3

<400> 119

```
Met Lys Val Lys Leu Leu Val Leu Leu Cys Thr Phe Thr Ala Thr Tyr
1               5                  10                  15

Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
            20                  25                  30

Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
        35                  40                  45

Leu Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu
    50                  55                  60

Arg Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Thr Gln Ser Gln Gly
65                  70                  75                  80

Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Thr Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met
                85                  90                  95

Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr
        115                 120                 125

Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala
    130                 135                 140

Thr Gly Lys Glu Tyr Asn Lys Leu Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp Lys
145                 150                 155                 160

Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Gln Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu
                165                 170                 175

Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser
            180                 185                 190

Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn
```

195 200 205

Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn
210 215 220

Asp Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys
225 230 235 240

Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys
245 250 255

Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val
260 265 270

Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu Val Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp
275 280 285

Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln Cys Arg Ile Cys Ile
290 295 300

<210> 120
<211> 301
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> 113E7-t3

<400> 120

Met Lys Val Lys Leu Leu Val Leu Leu Cys Thr Phe Thr Ala Thr Tyr
1 5 10 15

Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
20 25 30

Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
35 40 45

Leu Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu
50 55 60

Arg Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Lys Gln Ser Gln Gly

65 70 75 80

Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Thr Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met
85 90 95

Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly
100 105 110

Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr
115 120 125

Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Tyr Thr Ala
130 135 140

Thr Gly Lys Glu Ile Asn Lys His Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp Lys
145 150 155 160

Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Gln Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu
165 170 175

Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser
180 185 190

Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn
195 200 205

Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn
210 215 220

Asp Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys
225 230 235 240

Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys
245 250 255

Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val
260 265 270

Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu Val Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp
275 280 285

Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln Cys Arg Ile Cys Ile
290 295 300

<210> 121
<211> 253
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> s127H1-t3

<400> 121

Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1 5 10 15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
20 25 30

Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu Arg
35 40 45

Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Lys Gln Ser Gln Gly Leu
50 55 60

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Thr Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val
65 70 75 80

Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr
85 90 95

Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn
100 105 110

Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Tyr Thr Ala Ile
115 120 125

Gly Lys Glu Tyr Asn Lys Ser Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp Lys Ile
130 135 140

Glu Glu Ile Glu Ser Lys Gln Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu Leu
145 150 155 160

```
Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
                165                 170                 175

Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala
            180                 185                 190

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp
        195                 200                 205

Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
    210                 215                 220

Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Arg Ser Leu
225                 230                 235                 240

Val Pro Arg Gly Ser Pro Gly His His His His His His
                245                 250
```

<210> 122
<211> 253
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> s86B4-t3

<400> 122

```
Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1               5                   10                  15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
            20                  25                  30

Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu Arg
        35                  40                  45

Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Asn Gln Ser Gln Gly Leu
    50                  55                  60

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val
65                  70                  75                  80
```

```
Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr
                85                  90                  95

Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn
            100                 105                 110

Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala Ile
        115                 120                 125

Gly Lys Glu Met Asn Lys Ile Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp Lys Ile
    130                 135                 140

Glu Glu Ile Glu Ser Lys Gln Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu Leu
145                 150                 155                 160

Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
                165                 170                 175

Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala
            180                 185                 190

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp
        195                 200                 205

Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
    210                 215                 220

Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Arg Ser Leu
225                 230                 235                 240

Val Pro Arg Gly Ser Pro Gly His His His His His His
                245                 250
```

<210> 123
<211> 253
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> s74H9-t3

<400> 123

```
Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1               5                  10                  15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
            20                  25                  30

Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu Arg
        35                  40                  45

Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Asn Gln Ser Gln Gly Leu
    50                  55                  60

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Lys Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val
65                  70                  75                  80

Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr
                85                  90                  95

Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn
            100                 105                 110

Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Tyr Thr Ala Phe
        115                 120                 125

Gly Lys Glu Met Asn Lys Ser Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp Lys Ile
    130                 135                 140

Glu Glu Ile Glu Ser Lys Gln Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu Leu
145                 150                 155                 160

Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
                165                 170                 175

Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala
            180                 185                 190

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp
        195                 200                 205

Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
```

210 215 220

Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Arg Ser Leu
225 230 235 240

Val Pro Arg Gly Ser Pro Gly His His His His His His
245 250

<210> 124
<211> 253
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> s6E12-t3

<400> 124

Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1 5 10 15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
20 25 30

Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu Arg
35 40 45

Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Glu Pro Ser Asn Gln Ser Gln Gly Leu
50 55 60

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val
65 70 75 80

Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr
85 90 95

Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn
100 105 110

Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Leu Thr Ala Phe
115 120 125

Gly Lys Glu Val Asn Lys Leu Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp Lys Ile

130 135 140

Glu Glu Ile Glu Ser Lys Gln Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu Leu
145 150 155 160

Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
165 170 175

Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala
180 185 190

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp
195 200 205

Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
210 215 220

Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Arg Ser Leu
225 230 235 240

Val Pro Arg Gly Ser Pro Gly His His His His His His
245 250

<210> 125
<211> 253
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> s55G7-t3

<400> 125

Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1 5 10 15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
20 25 30

Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu Arg
35 40 45

Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Asn Gln Ser Gln Gly Leu

```
    50                  55                  60

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Tyr Val Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val
65                  70                  75                  80

Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr
                85                  90                  95

Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn
            100                 105                 110

Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Tyr Thr Ala Ile
        115                 120                 125

Gly Lys Glu Met Asn Lys Leu Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp Lys Ile
    130                 135                 140

Glu Glu Ile Glu Ser Lys Gln Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu Leu
145                 150                 155                 160

Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
                165                 170                 175

Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala
            180                 185                 190

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp
        195                 200                 205

Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
    210                 215                 220

Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Arg Ser Leu
225                 230                 235                 240

Val Pro Arg Gly Ser Pro Gly His His His His His His
                245                 250
```

<210> 126
<211> 253
<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> s115A1-t3

<400> 126

```
Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1               5                  10                  15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
            20                  25                  30

Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu Arg
        35                  40                  45

Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Lys Gln Ser Gln Gly Leu
    50                  55                  60

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Tyr Thr Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val
65                  70                  75                  80

Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr
                85                  90                  95

Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn
            100                 105                 110

Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Ile Thr Ala Val
        115                 120                 125

Gly Lys Glu Tyr Asn Lys Ile Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp Lys Ile
    130                 135                 140

Glu Glu Ile Glu Ser Lys Gln Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu Leu
145                 150                 155                 160

Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
                165                 170                 175

Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala
            180                 185                 190
```

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp
195 200 205

Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
210 215 220

Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Arg Ser Leu
225 230 235 240

Val Pro Arg Gly Ser Pro Gly His His His His His His
245 250

<210> 127
<211> 253
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> s71H2-t3

<400> 127

Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1 5 10 15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
20 25 30

Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu Arg
35 40 45

Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Asn Gln Ser Gln Gly Leu
50 55 60

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Lys Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val
65 70 75 80

Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr
85 90 95

Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn
100 105 110

```
Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Leu Thr Ala Ile
        115                 120                 125

Gly Lys Glu Val Asn Lys Ser Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp Lys Ile
    130                 135                 140

Glu Glu Ile Glu Ser Lys Gln Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu Leu
145                 150                 155                 160

Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
                165                 170                 175

Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala
            180                 185                 190

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp
        195                 200                 205

Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
    210                 215                 220

Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Arg Ser Leu
225                 230                 235                 240

Val Pro Arg Gly Ser Pro Gly His His His His His His
                245                 250
```

<210> 128
<211> 253
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> s181H9-t3

<400> 128

```
Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1               5                   10                  15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
            20                  25                  30
```

```
Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu Arg
        35                  40                  45

Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Val Pro Ser Lys Gln Ser Gln Gly Leu
    50                  55                  60

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val
65                  70                  75                  80

Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr
                85                  90                  95

Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn
            100                 105                 110

Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala Val
        115                 120                 125

Gly Lys Glu Phe Asn Lys Asn Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp Lys Ile
    130                 135                 140

Glu Glu Ile Glu Ser Lys Gln Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu Leu
145                 150                 155                 160

Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
                165                 170                 175

Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala
            180                 185                 190

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp
        195                 200                 205

Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
    210                 215                 220

Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Arg Ser Leu
225                 230                 235                 240

Val Pro Arg Gly Ser Pro Gly His His His His His His
```

245 250

<210> 129
<211> 253
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> s220C9-t3

<400> 129

Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1 5 10 15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
20 25 30

Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu Arg
35 40 45

Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Thr Gln Ser Gln Gly Leu
50 55 60

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Thr Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val
65 70 75 80

Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr
85 90 95

Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn
100 105 110

Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala Thr
115 120 125

Gly Lys Glu Tyr Asn Lys Leu Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp Lys Ile
130 135 140

Glu Glu Ile Glu Ser Lys Gln Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu Leu
145 150 155 160

Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn

165 170 175

Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala
180 185 190

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp
195 200 205

Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
210 215 220

Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Arg Ser Leu
225 230 235 240

Val Pro Arg Gly Ser Pro Gly His His His His His His
245 250

<210> 130
<211> 253
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> s113E7-t3

<400> 130

Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1 5 10 15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
20 25 30

Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu Arg
35 40 45

Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Lys Gln Ser Gln Gly Leu
50 55 60

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Thr Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val
65 70 75 80

Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr

85 90 95

Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn
100 105 110

Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Tyr Thr Ala Thr
115 120 125

Gly Lys Glu Ile Asn Lys His Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp Lys Ile
130 135 140

Glu Glu Ile Glu Ser Lys Gln Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu Leu
145 150 155 160

Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
165 170 175

Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala
180 185 190

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp
195 200 205

Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
210 215 220

Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Arg Ser Leu
225 230 235 240

Val Pro Arg Gly Ser Pro Gly His His His His His His
245 250

<210> 131
<211> 250
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> s127H1-t3dài

<400> 131

Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val

```
1               5                   10                  15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
            20                  25                  30

Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu Arg
        35                  40                  45

Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Lys Gln Ser Gln Gly Leu
    50                  55                  60

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Thr Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val
65                  70                  75                  80

Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr
                85                  90                  95

Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn
            100                 105                 110

Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Tyr Thr Ala Ile
        115                 120                 125

Gly Lys Glu Tyr Asn Lys Ser Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp Lys Ile
    130                 135                 140

Glu Glu Ile Glu Ser Lys Gln Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu Leu
145                 150                 155                 160

Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
                165                 170                 175

Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala
            180                 185                 190

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp
        195                 200                 205

Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
    210                 215                 220
```

Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Glu Gly
245 250

<210> 132
<211> 250
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> s86B4-t3dài

<400> 132

Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1 5 10 15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
20 25 30

Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu Arg
35 40 45

Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Asn Gln Ser Gln Gly Leu
50 55 60

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val
65 70 75 80

Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr
85 90 95

Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn
100 105 110

Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala Ile
115 120 125

Gly Lys Glu Met Asn Lys Ile Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp Lys Ile
130 135 140

```
Glu Glu Ile Glu Ser Lys Gln Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu Leu
145                 150                 155                 160

Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
                165                 170                 175

Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala
            180                 185                 190

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp
        195                 200                 205

Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
    210                 215                 220

Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys Leu
225                 230                 235                 240

Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Glu Gly
                245                 250
```

<210> 133
<211> 250
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> s74H9-t3dài

<400> 133

```
Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1               5                   10                  15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
            20                  25                  30

Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu Arg
        35                  40                  45

Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Asn Gln Ser Gln Gly Leu
    50                  55                  60
```

```
Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Lys Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val
65                  70                  75                  80

Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr
                85                  90                  95

Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn
            100                 105                 110

Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Tyr Thr Ala Phe
        115                 120                 125

Gly Lys Glu Met Asn Lys Ser Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp Lys Ile
    130                 135                 140

Glu Glu Ile Glu Ser Lys Gln Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu Leu
145                 150                 155                 160

Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
                165                 170                 175

Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala
            180                 185                 190

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp
        195                 200                 205

Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
    210                 215                 220

Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys Leu
225                 230                 235                 240

Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Glu Gly
                245                 250
```

<210> 134
<211> 250
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> s6E12-t3dài

<400> 134

```
Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1               5                  10                  15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
            20                  25                  30

Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu Arg
        35                  40                  45

Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Glu Pro Ser Asn Gln Ser Gln Gly Leu
    50                  55                  60

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val
65                  70                  75                  80

Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr
                85                  90                  95

Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn
            100                 105                 110

Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Leu Thr Ala Phe
        115                 120                 125

Gly Lys Glu Val Asn Lys Leu Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp Lys Ile
    130                 135                 140

Glu Glu Ile Glu Ser Lys Gln Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu Leu
145                 150                 155                 160

Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
                165                 170                 175

Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala
            180                 185                 190

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp
```

195 200 205

Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
210 215 220

Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Glu Gly
245 250

<210> 135
<211> 250
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> s55G7-t3dài

<400> 135

Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1 5 10 15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
20 25 30

Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu Arg
35 40 45

Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Asn Gln Ser Gln Gly Leu
50 55 60

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Tyr Val Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val
65 70 75 80

Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr
85 90 95

Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn
100 105 110

Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Tyr Thr Ala Ile

115 120 125

Gly Lys Glu Met Asn Lys Leu Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp Lys Ile
130 135 140

Glu Glu Ile Glu Ser Lys Gln Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu Leu
145 150 155 160

Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
165 170 175

Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala
180 185 190

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp
195 200 205

Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
210 215 220

Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Glu Gly
245 250

<210> 136
<211> 250
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> s115A1-t3dài

<400> 136

Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1 5 10 15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
20 25 30

Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu Arg

```
        35                  40                  45

Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Lys Gln Ser Gln Gly Leu
    50                  55                  60

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Tyr Thr Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val
65                  70                  75                  80

Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr
                85                  90                  95

Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn
            100                 105                 110

Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Ile Thr Ala Val
        115                 120                 125

Gly Lys Glu Tyr Asn Lys Ile Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp Lys Ile
    130                 135                 140

Glu Glu Ile Glu Ser Lys Gln Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu Leu
145                 150                 155                 160

Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
                165                 170                 175

Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala
            180                 185                 190

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp
        195                 200                 205

Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
    210                 215                 220

Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys Leu
225                 230                 235                 240

Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Glu Gly
                245                 250
```

<210> 137
<211> 250
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> s71H2-t3dài

<400> 137

```
Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1               5                  10                  15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
            20                  25                  30

Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu Arg
        35                  40                  45

Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Asn Gln Ser Gln Gly Leu
    50                  55                  60

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Lys Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val
65                  70                  75                  80

Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr
                85                  90                  95

Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn
            100                 105                 110

Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Leu Thr Ala Ile
        115                 120                 125

Gly Lys Glu Val Asn Lys Ser Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp Lys Ile
    130                 135                 140

Glu Glu Ile Glu Ser Lys Gln Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu Leu
145                 150                 155                 160

Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
                165                 170                 175
```

```
Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala
            180                 185                 190

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp
        195                 200                 205

Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
    210                 215                 220

Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys Leu
225                 230                 235                 240

Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Glu Gly
                245                 250


<210>  138
<211>  250
<212>  PRT
<213>  Trình tự Nhân tạo

<220>
<223>  s181H9-t3dài

<400>  138

Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1               5                   10                  15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
            20                  25                  30

Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu Arg
        35                  40                  45

Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Val Pro Ser Lys Gln Ser Gln Gly Leu
    50                  55                  60

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val
65                  70                  75                  80

Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr
                85                  90                  95
```

```
Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn
            100                 105                 110

Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala Val
        115                 120                 125

Gly Lys Glu Phe Asn Lys Asn Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp Lys Ile
    130                 135                 140

Glu Glu Ile Glu Ser Lys Gln Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu Leu
145                 150                 155                 160

Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
                165                 170                 175

Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala
            180                 185                 190

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp
        195                 200                 205

Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
    210                 215                 220

Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys Leu
225                 230                 235                 240

Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Glu Gly
                245                 250
```

<210> 139
<211> 250
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> s220C9-t3dài

<400> 139

```
Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1               5                   10                  15
```

```
Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
            20                  25                  30

Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu Arg
        35                  40                  45

Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Thr Gln Ser Gln Gly Leu
    50                  55                  60

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Thr Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val
65                  70                  75                  80

Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr
                85                  90                  95

Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn
            100                 105                 110

Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala Thr
        115                 120                 125

Gly Lys Glu Tyr Asn Lys Leu Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp Lys Ile
    130                 135                 140

Glu Glu Ile Glu Ser Lys Gln Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu Leu
145                 150                 155                 160

Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
                165                 170                 175

Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala
            180                 185                 190

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp
        195                 200                 205

Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
    210                 215                 220

Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys Leu
```

225 230 235 240

Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Glu Gly
245 250

<210> 140
<211> 250
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> s113E7-t3dài

<400> 140

Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1 5 10 15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
20 25 30

Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu Arg
35 40 45

Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Lys Gln Ser Gln Gly Leu
50 55 60

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Thr Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val
65 70 75 80

Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr
85 90 95

Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn
100 105 110

Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Tyr Thr Ala Thr
115 120 125

Gly Lys Glu Ile Asn Lys His Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp Lys Ile
130 135 140

Glu Glu Ile Glu Ser Lys Gln Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu Leu

145 150 155 160

Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
165 170 175

Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala
180 185 190

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp
195 200 205

Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
210 215 220

Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Glu Gly
245 250

<210> 141
<211> 250
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> s181H9dài

<400> 141

Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1 5 10 15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
20 25 30

Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu Arg
35 40 45

Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Val Pro Ser Lys Gln Ser Gln Gly Leu
50 55 60

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val

65 70 75 80

Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr
85 90 95

Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn
100 105 110

Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala Val
115 120 125

Gly Lys Glu Phe Asn Lys Asn Glu Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp Lys
130 135 140

Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Gln Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu Leu
145 150 155 160

Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
165 170 175

Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala
180 185 190

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp
195 200 205

Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
210 215 220

Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Glu Gly
245 250

<210> 142
<211> 250
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> s220C9dài

<400> 142

Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1 5 10 15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
20 25 30

Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu Arg
35 40 45

Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Thr Gln Ser Gln Gly Leu
50 55 60

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Thr Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val
65 70 75 80

Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr
85 90 95

Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn
100 105 110

Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala Thr
115 120 125

Gly Lys Glu Tyr Asn Lys Leu Glu Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp Lys
130 135 140

Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Gln Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu Leu
145 150 155 160

Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
165 170 175

Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala
180 185 190

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp
195 200 205

Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
210 215 220

Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Glu Gly
245 250

<210> 143
<211> 250
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> s113E7dài

<400> 143

Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1 5 10 15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
20 25 30

Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu Arg
35 40 45

Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Lys Gln Ser Gln Gly Leu
50 55 60

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Thr Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val
65 70 75 80

Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr
85 90 95

Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn
100 105 110

Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Tyr Thr Ala Thr
115 120 125

```
Gly Lys Glu Ile Asn Lys His Glu Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp Lys
    130                 135                 140

Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Gln Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu Leu
145                 150                 155                 160

Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
                165                 170                 175

Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala
            180                 185                 190

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp
        195                 200                 205

Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
    210                 215                 220

Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys Leu
225                 230                 235                 240

Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Glu Gly
                245                 250
```

<210> 144
<211> 250
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> s6E12-dài

<400> 144

```
Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1               5                   10                  15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
            20                  25                  30

Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu Arg
        35                  40                  45
```

Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Glu Pro Ser Asn Gln Ser Gln Gly Leu
50 55 60

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val
65 70 75 80

Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr
85 90 95

Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn
100 105 110

Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Leu Thr Ala Phe
115 120 125

Gly Lys Glu Val Asn Lys Leu Glu Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp Lys
130 135 140

Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Gln Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu Leu
145 150 155 160

Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
165 170 175

Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala
180 185 190

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp
195 200 205

Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
210 215 220

Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Glu Gly
245 250

<210> 145

<211> 292
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> TỔNG HỢP

<220>
<221> DẤU HIỆU HỖN TẠP
<222> (56)..(56)
<223> X1= E, I, K, V, A, HOẶC T

<220>
<221> DẤU HIỆU HỖN TẠP
<222> (59)..(59)
<223> X2= I, K, R, T, F, N, S, HOẶC Y

<220>
<221> DẤU HIỆU HỖN TẠP
<222> (71)..(71)
<223> X3= I, D, F, V, Y, A, I, N, S, T

<220>
<221> DẤU HIỆU HỖN TẠP
<222> (72)..(72)
<223> X4= I, K, R, T, E, G, V

<220>
<221> DẤU HIỆU HỖN TẠP
<222> (121)..(121)
<223> X5= M, E, K, V, R, T

<220>
<221> DẤU HIỆU HỖN TẠP
<222> (125)..(125)
<223> X6= F, I, N, S, T, Y, H, L

<220>
<221> DẤU HIỆU HỖN TẠP
<222> (128)..(128)
<223> X7= A, G, I, R, T, V, F, S

<220>
<221> DẤU HIỆU HỖN TẠP
<222> (132)..(132)
<223> X8= F, I, N, S, T, Y, G, E, K, M, V

<220>
<221> DẤU HIỆU HỖN TẠP
<222> (135)..(135)
<223> X9= H, I, L, N, R, S

<400> 145

```
Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1               5                  10                  15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
            20                  25                  30

Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu Arg
        35                  40                  45

Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Xaa Pro Ser Xaa Gln Ser Gln Gly Leu
    50                  55                  60

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Xaa Xaa Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val
65                  70                  75                  80

Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr
                85                  90                  95

Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn
            100                 105                 110

Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Xaa Asn Thr Gln Xaa Thr Ala Xaa
        115                 120                 125

Gly Lys Glu Xaa Asn Lys Xaa Glu Arg Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp
    130                 135                 140

Lys Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu Leu
145                 150                 155                 160

Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
                165                 170                 175

Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala
            180                 185                 190

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp
        195                 200                 205

Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
```

210 215 220

Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Ser Gly
225 230 235 240

Arg Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Leu Val Pro Arg Gly Ser Pro
245 250 255

Gly Ser Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val
260 265 270

Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu Gly His His
275 280 285

His His His His
290

<210> 146
<211> 237
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> TỔNG HỢP

<220>
<221> DẤU HIỆU HỖN TẠP
<222> (56)..(56)
<223> X1= E, I, K, V, A, HOẶC T

<220>
<221> DẤU HIỆU HỖN TẠP
<222> (59)..(59)
<223> X2= I, K, R, T, F, N, S, HOẶC Y

<220>
<221> DẤU HIỆU HỖN TẠP
<222> (71)..(71)
<223> X3= I, D, F, V, Y, A, I, N, S, T

<220>
<221> DẤU HIỆU HỖN TẠP
<222> (72)..(72)
<223> X4= I, K, R, T, E, G, V

<220>
<221> DẤU HIỆU HỖN TẠP

<222> (121)..(121)
<223> X5= M, E, K, V, R, T

<220>
<221> DẤU HIỆU HỖN TẠP
<222> (125)..(125)
<223> X6= F, I, N, S, T, Y, H, L

<220>
<221> DẤU HIỆU HỖN TẠP
<222> (128)..(128)
<223> X7= A, G, I, R, T, V, F, S

<220>
<221> DẤU HIỆU HỖN TẠP
<222> (132)..(132)
<223> X8= F, I, N, S, T, Y, G, E, K, M, V

<220>
<221> DẤU HIỆU HỖN TẠP
<222> (135)..(135)
<223> X9= H, I, L, N, R, S

<400> 146

Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1 5 10 15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
20 25 30

Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu Arg
35 40 45

Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Xaa Pro Ser Xaa Gln Ser Gln Gly Leu
50 55 60

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Xaa Xaa Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val
65 70 75 80

Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr
85 90 95

Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn
100 105 110

Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Xaa Asn Thr Gln Xaa Thr Ala Xaa

115 120 125

Gly Lys Glu Xaa Asn Lys Xaa Glu Arg Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp
130 135 140

Lys Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu Leu
145 150 155 160

Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
165 170 175

Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala
180 185 190

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp
195 200 205

Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
210 215 220

Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly
225 230 235

<210> 147
<211> 250
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> TỔNG HỢP

<220>
<221> DẤU HIỆU HỖN TẠP
<222> (56)..(56)
<223> X1= E, I, K, V, A, HOẶC T

<220>
<221> DẤU HIỆU HỖN TẠP
<222> (59)..(59)
<223> X2= I, K, R, T, F, N, S, HOẶC Y

<220>
<221> DẤU HIỆU HỖN TẠP
<222> (71)..(71)
<223> X3= I, D, F, V, Y, A, I, N, S, T

<220>
<221> DẤU HIỆU HỖN TẠP
<222> (72)..(72)
<223> X4= I, K, R, T, E, G, V

<220>
<221> DẤU HIỆU HỖN TẠP
<222> (121)..(121)
<223> X5= M, E, K, V, R, T

<220>
<221> DẤU HIỆU HỖN TẠP
<222> (125)..(125)
<223> X6= F, I, N, S, T, Y, H, L

<220>
<221> DẤU HIỆU HỖN TẠP
<222> (128)..(128)
<223> X7= A, G, I, R, T, V, F, S

<220>
<221> DẤU HIỆU HỖN TẠP
<222> (132)..(132)
<223> X8= F, I, N, S, T, Y, G, E, K, M, V

<220>
<221> DẤU HIỆU HỖN TẠP
<222> (135)..(135)
<223> X9= H, I, L, N, R, S

<400> 147

Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1 5 10 15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
20 25 30

Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu Arg
35 40 45

Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Xaa Pro Ser Xaa Gln Ser Gln Gly Leu
50 55 60

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Xaa Xaa Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val
65 70 75 80

Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr

```
                85                  90                  95

Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn
            100                 105                 110

Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Xaa Asn Thr Gln Xaa Thr Ala Xaa
        115                 120                 125

Gly Lys Glu Xaa Asn Lys Xaa Glu Arg Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp
    130                 135                 140

Lys Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu Leu
145                 150                 155                 160

Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
                165                 170                 175

Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala
            180                 185                 190

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp
        195                 200                 205

Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
    210                 215                 220

Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys Leu
225                 230                 235                 240

Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Glu Gly
                245                 250
```

<210> 148
<211> 284
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> TỔNG HỢP

<220>
<221> DẤU HIỆU HỖN TẠP

<222> (56)..(56)
<223> X1= E, I, K, V, A, HOẶC T

<220>
<221> DẤU HIỆU HỖN TẠP
<222> (58)..(58)
<223> X2= I, K, R, T, F, N, S, HOẶC Y

<220>
<221> DẤU HIỆU HỖN TẠP
<222> (59)..(59)
<223> Xaa có thể là axit amin có trong tự nhiên bất kỳ

<220>
<221> DẤU HIỆU HỖN TẠP
<222> (71)..(71)
<223> X3= I, D, F, V, Y, A, I, N, S, T

<220>
<221> DẤU HIỆU HỖN TẠP
<222> (72)..(72)
<223> X4= I, K, R, T, E, G, V

<220>
<221> DẤU HIỆU HỖN TẠP
<222> (121)..(121)
<223> X5= M, E, K, V, R, T

<220>
<221> DẤU HIỆU HỖN TẠP
<222> (125)..(125)
<223> X6= F, I, N, S, T, Y, H, L

<220>
<221> DẤU HIỆU HỖN TẠP
<222> (128)..(128)
<223> X7= A, G, I, R, T, V, F, S

<220>
<221> DẤU HIỆU HỖN TẠP
<222> (132)..(132)
<223> X8= F, I, N, S, T, Y, G, E, K, M, V

<220>
<221> DẤU HIỆU HỖN TẠP
<222> (135)..(135)
<223> X9= H, I, L, N, R, S

<400> 148

Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1 5 10 15

```
Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
            20                  25                  30

Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu Arg
        35                  40                  45

Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Xaa Pro Ser Xaa Gln Ser Gln Gly Leu
    50                  55                  60

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Xaa Xaa Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val
65                  70                  75                  80

Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr
                85                  90                  95

Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn
            100                 105                 110

Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Xaa Asn Thr Gln Xaa Thr Ala Xaa
        115                 120                 125

Gly Lys Glu Xaa Asn Lys Xaa Glu Arg Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp
    130                 135                 140

Lys Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu Leu
145                 150                 155                 160

Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
                165                 170                 175

Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala
            180                 185                 190

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp
        195                 200                 205

Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
    210                 215                 220

Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys Leu
225                 230                 235                 240
```

```
Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val Ala
                245                 250                 255

Ser Ser Leu Val Leu Leu Val Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp Met
            260                 265                 270

Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln Cys Arg Ile Cys Ile
        275                 280


<210>  149
<211>  270
<212>  PRT
<213>  Trình tự Nhân tạo

<220>
<223>  smH1 Cali3964-55G7

<400>  149

Met Lys Ala Ile Leu Val Val Leu Leu Tyr Thr Phe Ala Thr Ala Asn
1               5                   10                  15

Ala Asp Thr Leu Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
            20                  25                  30

Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
        35                  40                  45

Leu Leu Glu Asp Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Thr Lys Leu
    50                  55                  60

Arg Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Asn Gln Ser Gln Gly
65                  70                  75                  80

Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Tyr Val Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met
                85                  90                  95

Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Tyr Ala Ala Asp Leu Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asp Glu Ile Thr
        115                 120                 125
```

```
Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Tyr Thr Ala
    130                 135                 140

Ile Gly Lys Glu Met Asn His Leu Glu Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp
145                 150                 155                 160

Lys Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Gln Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu
                165                 170                 175

Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Tyr His Asp Ser
            180                 185                 190

Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Arg Ser Gln Leu Lys Asn Asn
        195                 200                 205

Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asp
    210                 215                 220

Asn Thr Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys
225                 230                 235                 240

Tyr Ser Glu Glu Ala Lys Leu Asn Arg Glu Glu Ile Asp Gly Arg Ser
                245                 250                 255

Leu Val Pro Arg Gly Ser Pro Gly His His His His His His
            260                 265                 270
```

<210> 150
<211> 270
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> smH1 Cali3964-86B4

<400> 150

```
Met Lys Ala Ile Leu Val Val Leu Leu Tyr Thr Phe Ala Thr Ala Asn
1               5                   10                  15

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

```
Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
        35                  40                  45

Leu Leu Glu Asp Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Thr Lys Leu
    50                  55                  60

Arg Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Asn Gln Ser Gln Gly
65                  70                  75                  80

Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met
                85                  90                  95

Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Tyr Ala Ala Asp Leu Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asp Glu Ile Thr
        115                 120                 125

Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala
    130                 135                 140

Ile Gly Lys Glu Met Asn His Ile Glu Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp
145                 150                 155                 160

Lys Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Gln Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu
                165                 170                 175

Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Tyr His Asp Ser
            180                 185                 190

Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Arg Ser Gln Leu Lys Asn Asn
        195                 200                 205

Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asp
    210                 215                 220

Asn Thr Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys
225                 230                 235                 240
```

Tyr Ser Glu Glu Ala Lys Leu Asn Arg Glu Glu Ile Asp Gly Arg Ser
245 250 255

Leu Val Pro Arg Gly Ser Pro Gly His His His His His His
260 265 270

<210> 151
<211> 270
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> smH1 Cali3964-127H1

<400> 151

Met Lys Ala Ile Leu Val Val Leu Leu Tyr Thr Phe Ala Thr Ala Asn
1 5 10 15

Ala Asp Thr Leu Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
20 25 30

Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
35 40 45

Leu Leu Glu Asp Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Thr Lys Leu
50 55 60

Arg Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Lys Gln Ser Gln Gly
65 70 75 80

Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Thr Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met
85 90 95

Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly
100 105 110

Tyr Ala Ala Asp Leu Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asp Glu Ile Thr
115 120 125

Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Tyr Thr Ala
130 135 140

```
Ile Gly Lys Glu Tyr Asn His Ser Glu Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp
145                 150                 155                 160

Lys Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Gln Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu
                165                 170                 175

Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Tyr His Asp Ser
            180                 185                 190

Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Arg Ser Gln Leu Lys Asn Asn
        195                 200                 205

Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asp
    210                 215                 220

Asn Thr Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys
225                 230                 235                 240

Tyr Ser Glu Glu Ala Lys Leu Asn Arg Glu Glu Ile Asp Gly Arg Ser
                245                 250                 255

Leu Val Pro Arg Gly Ser Pro Gly His His His His His His
            260                 265                 270
```

<210> 152
<211> 270
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> smH1 Cali3964-55G7-t2

<400> 152

```
Met Lys Ala Ile Leu Val Val Leu Leu Tyr Thr Phe Ala Thr Ala Asn
1               5                   10                  15

Ala Asp Thr Leu Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
            20                  25                  30

Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
        35                  40                  45
```

```
Leu Leu Glu Asp Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Thr Lys Leu
    50                  55                  60

Arg Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Asn Gln Ser Gln Gly
65                  70                  75                  80

Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Tyr Val Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met
                85                  90                  95

Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Tyr Ala Ala Asp Leu Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asp Glu Ile Thr
        115                 120                 125

Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Tyr Thr Ala
    130                 135                 140

Ile Gly Lys Glu Met Asn His Leu Glu Arg Arg Met Lys Gln Ile Glu
145                 150                 155                 160

Asp Lys Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu
                165                 170                 175

Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Tyr His Asp Ser
            180                 185                 190

Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Arg Ser Gln Leu Lys Asn Asn
        195                 200                 205

Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asp
    210                 215                 220

Asn Thr Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys
225                 230                 235                 240

Tyr Ser Glu Glu Ala Lys Leu Asn Arg Glu Glu Ile Asp Gly Arg Ser
                245                 250                 255

Leu Val Pro Arg Gly Ser Pro Gly His His His His His His
            260                 265                 270
```

<210> 153
<211> 270
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> smH1 Cali3964-86B4-t2

<400> 153

Met Lys Ala Ile Leu Val Val Leu Leu Tyr Thr Phe Ala Thr Ala Asn
1 5 10 15

Ala Asp Thr Leu Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
20 25 30

Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
35 40 45

Leu Leu Glu Asp Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Thr Lys Leu
50 55 60

Arg Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Asn Gln Ser Gln Gly
65 70 75 80

Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met
85 90 95

Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly
100 105 110

Tyr Ala Ala Asp Leu Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asp Glu Ile Thr
115 120 125

Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala
130 135 140

Ile Gly Lys Glu Met Asn His Ile Glu Arg Arg Met Lys Gln Ile Glu
145 150 155 160

Asp Lys Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu
165 170 175

```
Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Tyr His Asp Ser
            180                 185                 190

Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Arg Ser Gln Leu Lys Asn Asn
        195                 200                 205

Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asp
    210                 215                 220

Asn Thr Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys
225                 230                 235                 240

Tyr Ser Glu Glu Ala Lys Leu Asn Arg Glu Glu Ile Asp Gly Arg Ser
                245                 250                 255

Leu Val Pro Arg Gly Ser Pro Gly His His His His His His
            260                 265                 270
```

<210> 154
<211> 270
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> smH1 Cali3964-127H1-t2

<400> 154

```
Met Lys Ala Ile Leu Val Val Leu Leu Tyr Thr Phe Ala Thr Ala Asn
1               5                   10                  15

Ala Asp Thr Leu Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
            20                  25                  30

Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
        35                  40                  45

Leu Leu Glu Asp Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Thr Lys Leu
    50                  55                  60

Arg Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Lys Gln Ser Gln Gly
65                  70                  75                  80
```

```
Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Thr Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met
                85                  90                  95

Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Tyr Ala Ala Asp Leu Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asp Glu Ile Thr
        115                 120                 125

Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Tyr Thr Ala
    130                 135                 140

Ile Gly Lys Glu Tyr Asn His Ser Glu Arg Arg Met Lys Gln Ile Glu
145                 150                 155                 160

Asp Lys Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu
                165                 170                 175

Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Tyr His Asp Ser
            180                 185                 190

Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Arg Ser Gln Leu Lys Asn Asn
        195                 200                 205

Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asp
    210                 215                 220

Asn Thr Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys
225                 230                 235                 240

Tyr Ser Glu Glu Ala Lys Leu Asn Arg Glu Glu Ile Asp Gly Arg Ser
                245                 250                 255

Leu Val Pro Arg Gly Ser Pro Gly His His His His His His
            260                 265                 270
```

<210> 155
<211> 301
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> mH1 Cali3964-127H1-t2

<400> 155

Met Lys Ala Ile Leu Val Val Leu Leu Tyr Thr Phe Ala Thr Ala Asn
1 5 10 15

Ala Asp Thr Leu Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
20 25 30

Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
35 40 45

Leu Leu Glu Asp Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Thr Lys Leu
50 55 60

Arg Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Lys Gln Ser Gln Gly
65 70 75 80

Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Thr Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met
85 90 95

Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly
100 105 110

Tyr Ala Ala Asp Leu Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asp Glu Ile Thr
115 120 125

Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Tyr Thr Ala
130 135 140

Ile Gly Lys Glu Tyr Asn His Ser Glu Arg Arg Met Lys Gln Ile Glu
145 150 155 160

Asp Lys Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu
165 170 175

Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Tyr His Asp Ser
180 185 190

Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Arg Ser Gln Leu Lys Asn Asn
195 200 205

Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asp
210 215 220

Asn Thr Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys
225 230 235 240

Tyr Ser Glu Glu Ala Lys Leu Asn Arg Glu Glu Ile Asp Gly Val Lys
245 250 255

Leu Glu Ser Thr Arg Ile Tyr Gln Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val
260 265 270

Ala Ser Ser Leu Val Leu Val Val Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp
275 280 285

Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln Cys Arg Ile Cys Ile
290 295 300

<210> 156
<211> 286
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> sH1-mini2-cụm1+5+6-GCN4t2 không có trình tự dẫn đầu và có FLAG-foldon-HIS

<400> 156

Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1 5 10 15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
20 25 30

Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu Arg
35 40 45

Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Ile Pro Ser Ile Gln Ser Gln Gly Leu
50 55 60

```
Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val
65                  70                  75                  80

Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr
                85                  90                  95

Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn
            100                 105                 110

Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Ser Thr Ala Thr
        115                 120                 125

Gly Lys Glu Gly Asn Lys Ser Glu Arg Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp
    130                 135                 140

Lys Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu Leu
145                 150                 155                 160

Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
                165                 170                 175

Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala
            180                 185                 190

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp
        195                 200                 205

Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
    210                 215                 220

Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Ser Gly
225                 230                 235                 240

Arg Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Pro Gly Ser Gly Tyr Ile Pro
                245                 250                 255

Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp
            260                 265                 270

Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu Gly His His His His His His
```

275 280 285

<210> 157
<211> 301
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> H1 mini-HA GW1.5E2

<400> 157

Met Lys Val Lys Leu Leu Val Leu Leu Cys Thr Phe Thr Ala Thr Tyr
1 5 10 15

Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
20 25 30

Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
35 40 45

Leu Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu
50 55 60

Arg Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Ile Gln Ser Gln Gly
65 70 75 80

Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met
85 90 95

Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly
100 105 110

Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr
115 120 125

Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Ile Thr Ala
130 135 140

Thr Gly Lys Glu Thr Asn Lys Arg Glu Arg Arg Met Lys Gln Ile Glu
145 150 155 160

Asp Lys Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu

```
                165                 170                 175

Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser
            180                 185                 190

Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn
        195                 200                 205

Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn
    210                 215                 220

Asp Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys
225                 230                 235                 240

Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys
                245                 250                 255

Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val
            260                 265                 270

Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu Val Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp
        275                 280                 285

Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln Cys Arg Ile Cys Ile
    290                 295                 300


<210>  158
<211>  286
<212>  PRT
<213>  Trình tự Nhân tạo

<220>
<223>  mini-HA GW1.5E2-FFH (#5145)

<400>  158

Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1               5                   10                  15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
            20                  25                  30

Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Ala Lys Leu Arg
```

```
        35                  40                  45

Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Ile Gln Ser Gln Gly Leu
    50                  55                  60

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val
65                  70                  75                  80

Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr
                85                  90                  95

Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn
            100                 105                 110

Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Ile Thr Ala Thr
        115                 120                 125

Gly Lys Glu Thr Asn Lys Arg Glu Arg Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp
    130                 135                 140

Lys Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Ile Trp Cys Tyr Asn Ala Glu Leu
145                 150                 155                 160

Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
                165                 170                 175

Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala
            180                 185                 190

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp
        195                 200                 205

Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
    210                 215                 220

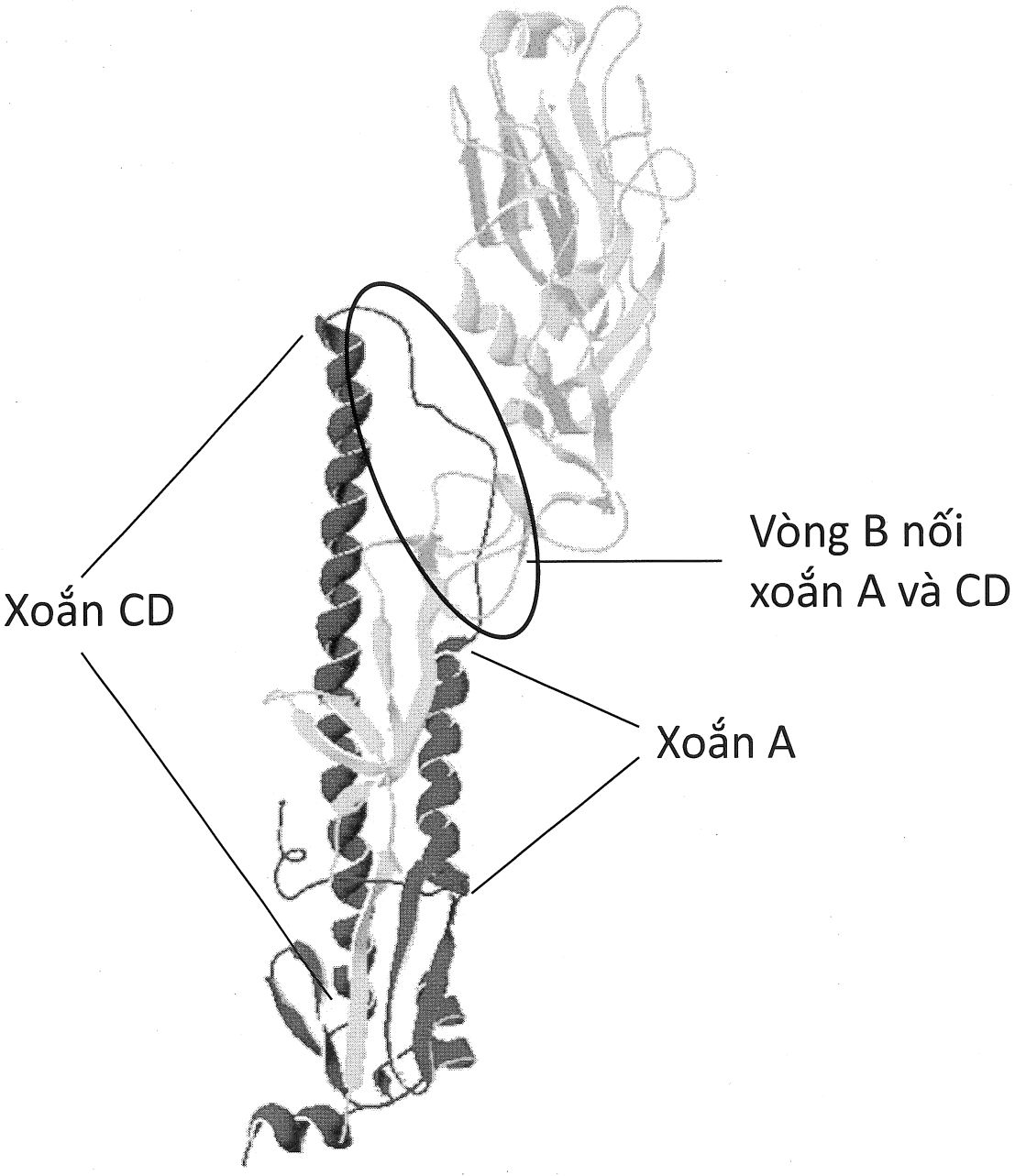
Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Ser Gly
225                 230                 235                 240

Arg Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Pro Gly Ser Gly Tyr Ile Pro
                245                 250                 255
```

```
Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp
            260                 265                 270

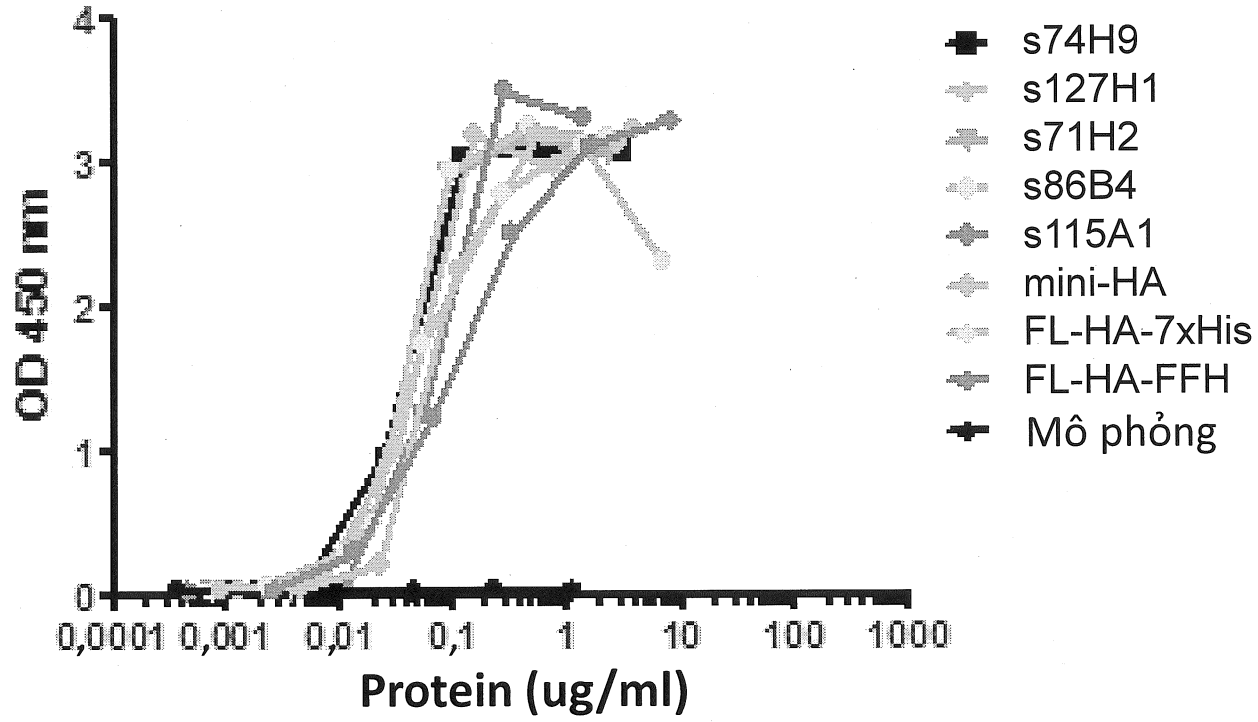
Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu Gly His His His His His His
        275                 280                 285
```

1/51

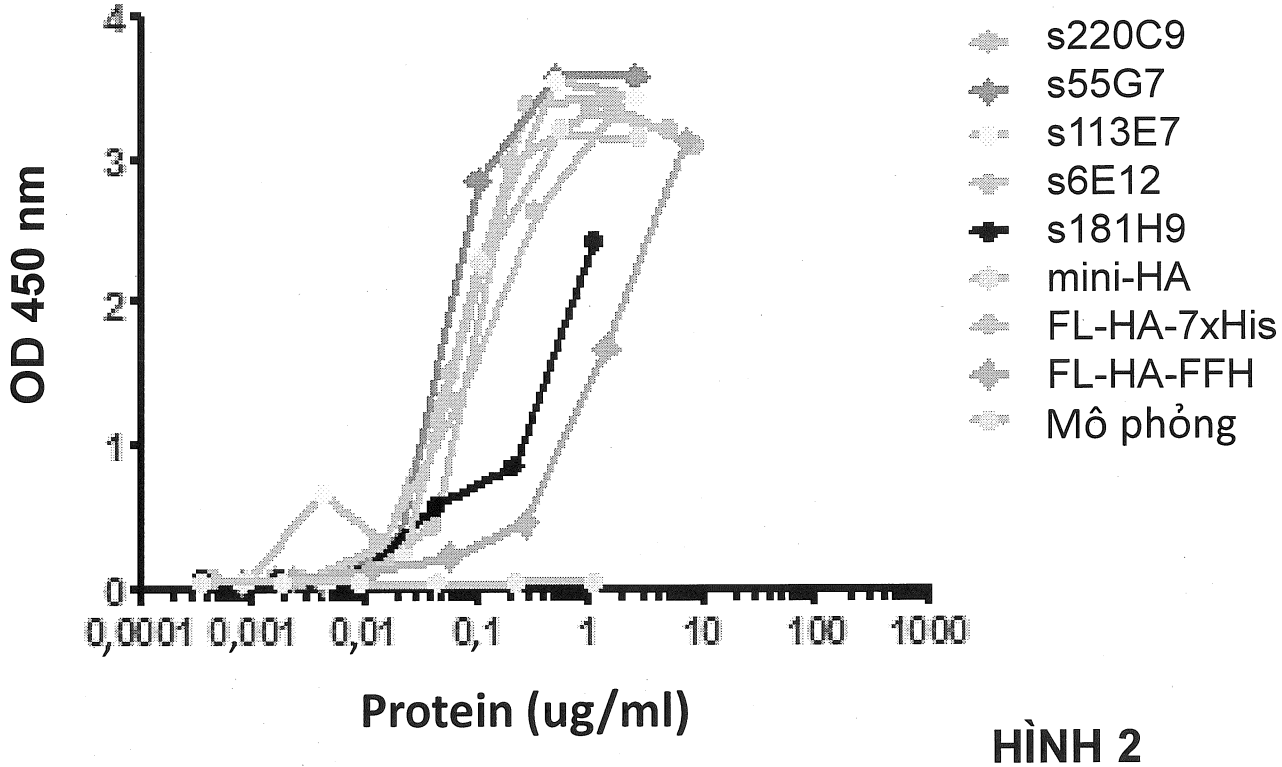


HÌNH 1

A **Bắt giữ CR9114; Phát hiện kháng-HIS**



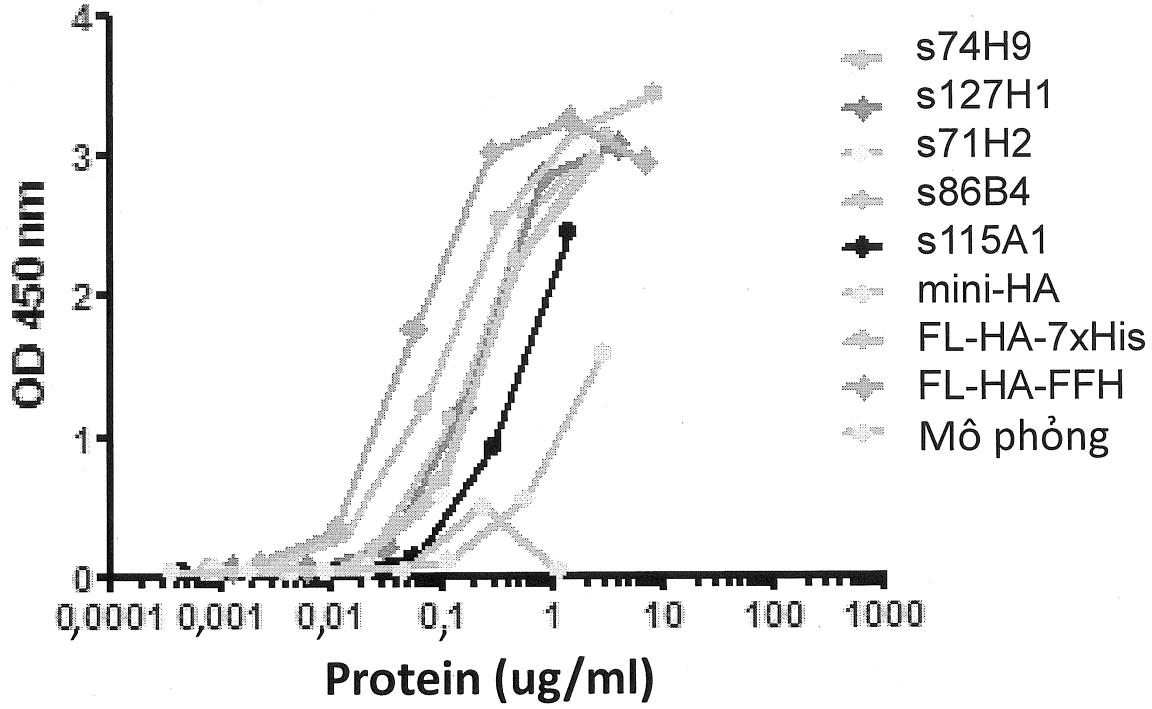
B **Bắt giữ CR9114; Phát hiện kháng-HIS**



HÌNH 2

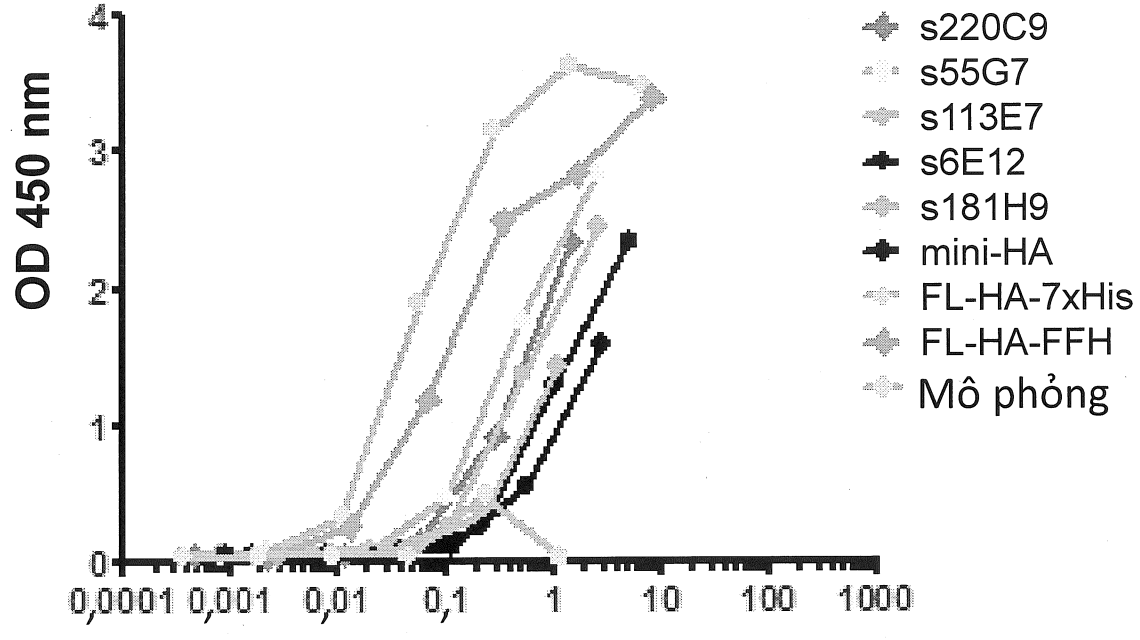
C

Bắt giữ CR6261; Phát hiện kháng-HIS



D

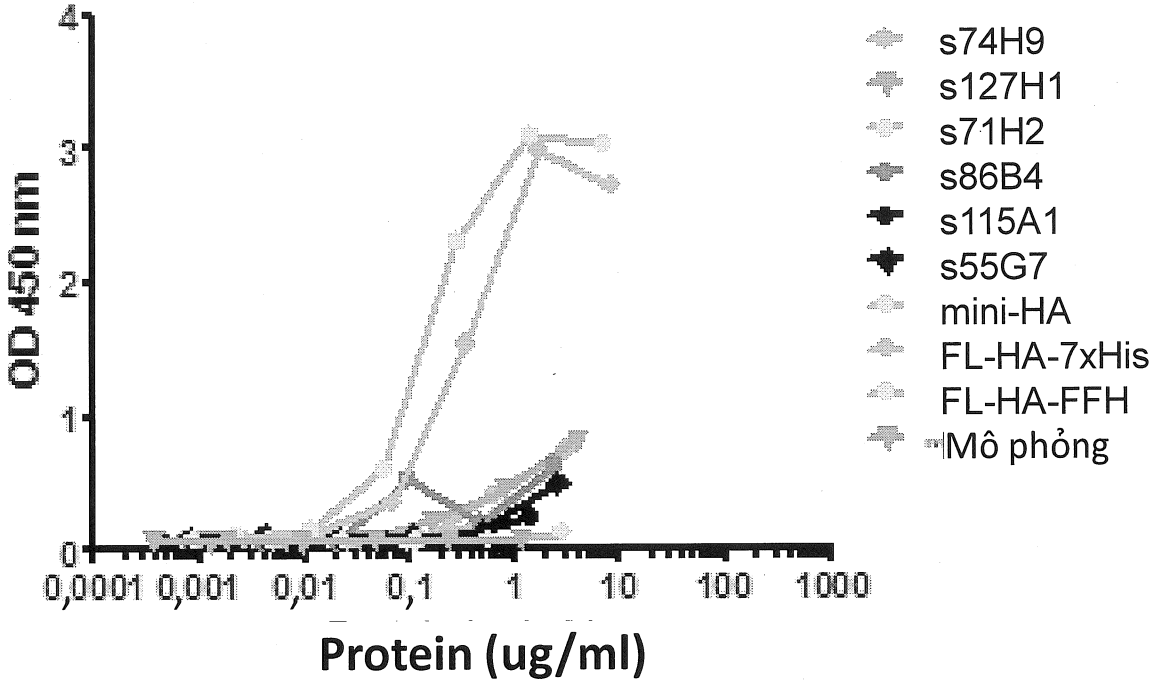
Bắt giữ CR6261; Phát hiện kháng-HIS



HÌNH 2 – tiếp

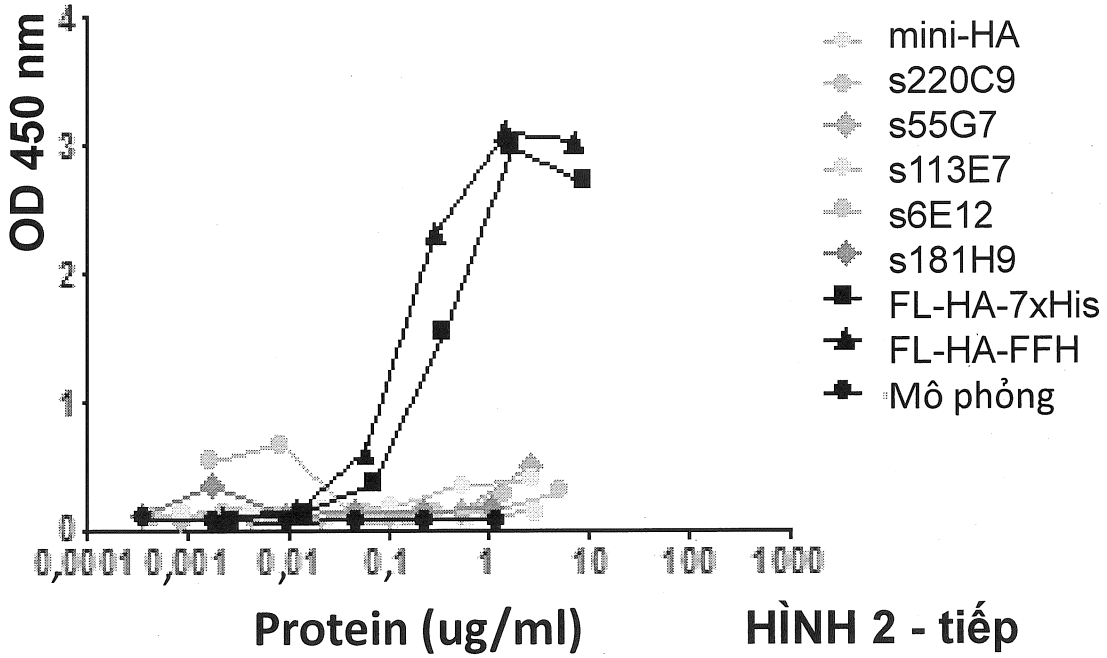
E

Bắt giữ CR9114; Phát hiện CR9114-B//SA-HRP



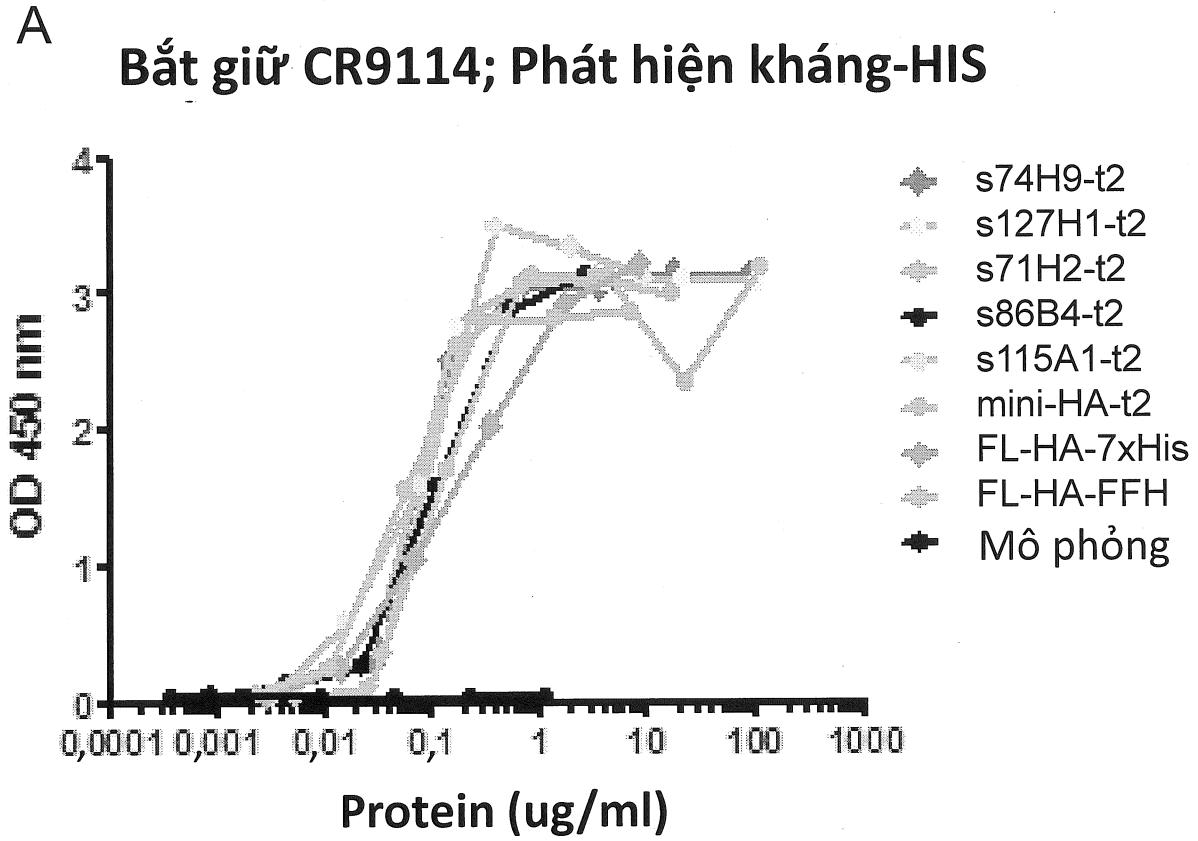
F

Bắt giữ CR9114; Phát hiện CR9114-B//SA-HRP

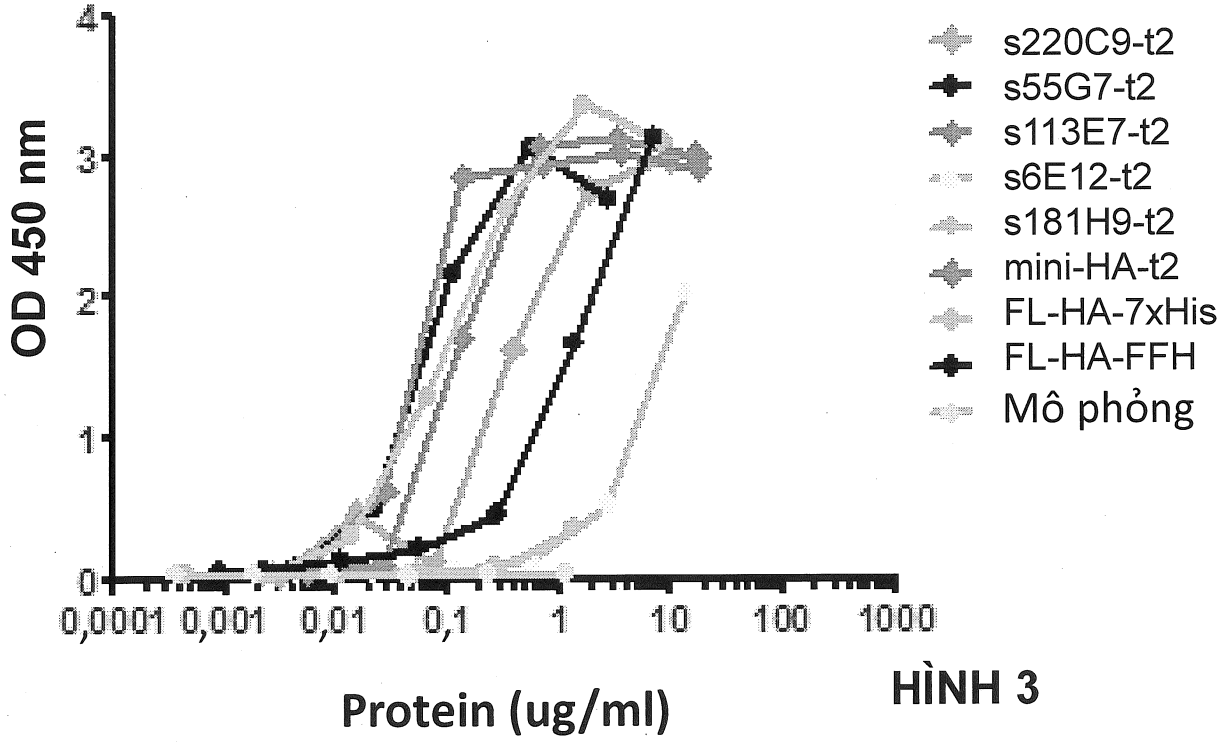


HÌNH 2 - tiếp

A

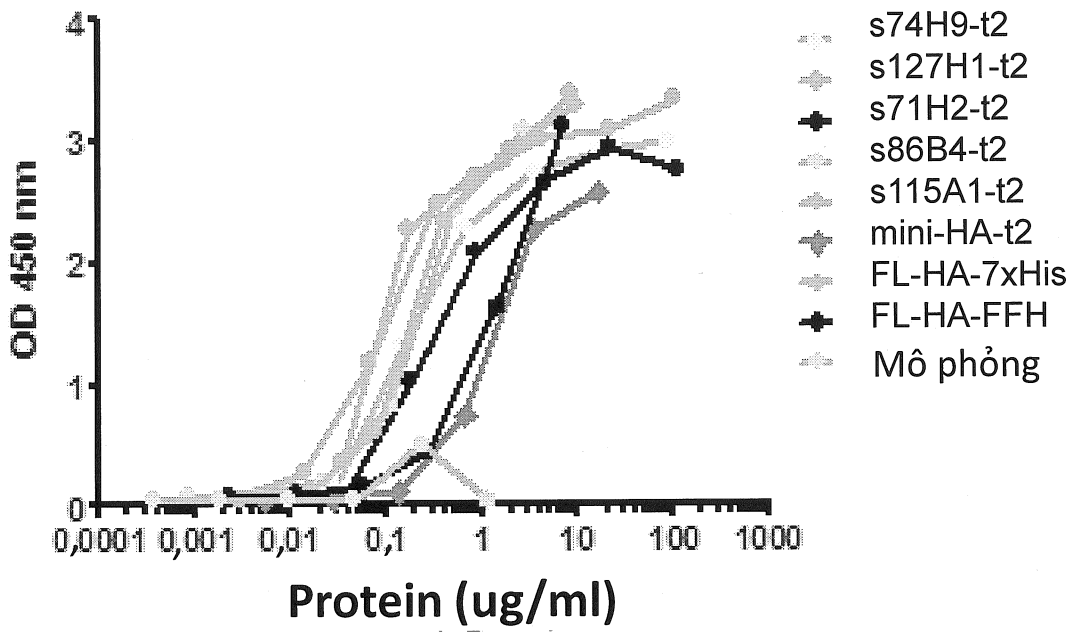

Bắt giữ CR9114; Phát hiện kháng-HIS
OD 450 nm
0
1
2
3
4
0,0001 0,001 0,01 0,1 1 10 100 1000
Protein (ug/ml)
s74H9-t2
s127H1-t2
s71H2-t2
s86B4-t2
s115A1-t2
mini-HA-t2
FL-HA-7xHis
FL-HA-FFH
Mô phỏng

B

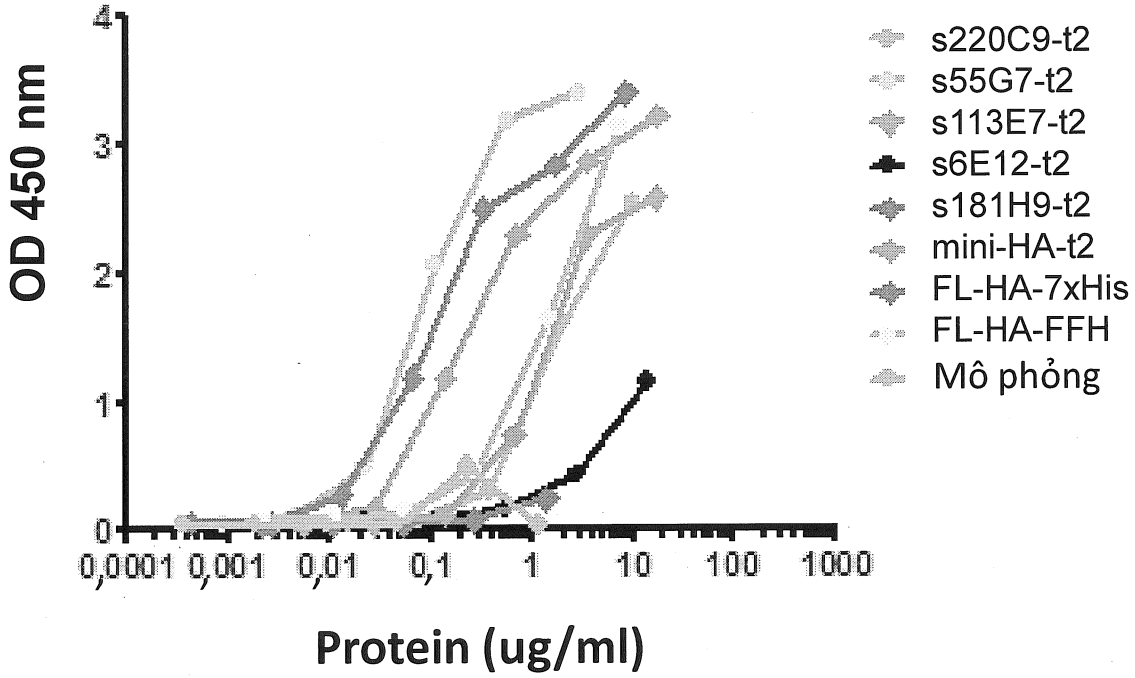

Bắt giữ CR9114; Phát hiện kháng-HIS
OD 450 nm
0
1
2
3
4
0,0001 0,001 0,01 0,1 1 10 100 1000
Protein (ug/ml)
s220C9-t2
s55G7-t2
s113E7-t2
s6E12-t2
s181H9-t2
mini-HA-t2
FL-HA-7xHis
FL-HA-FFH
Mô phỏng

HÌNH 3

C

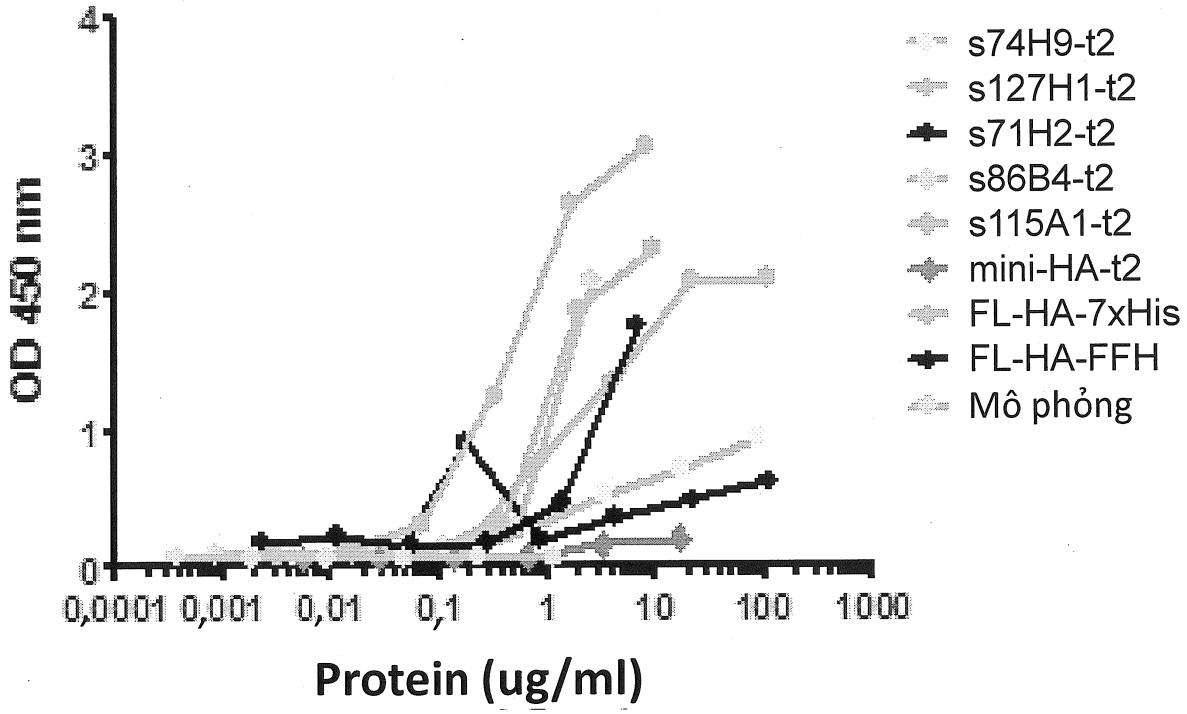


D

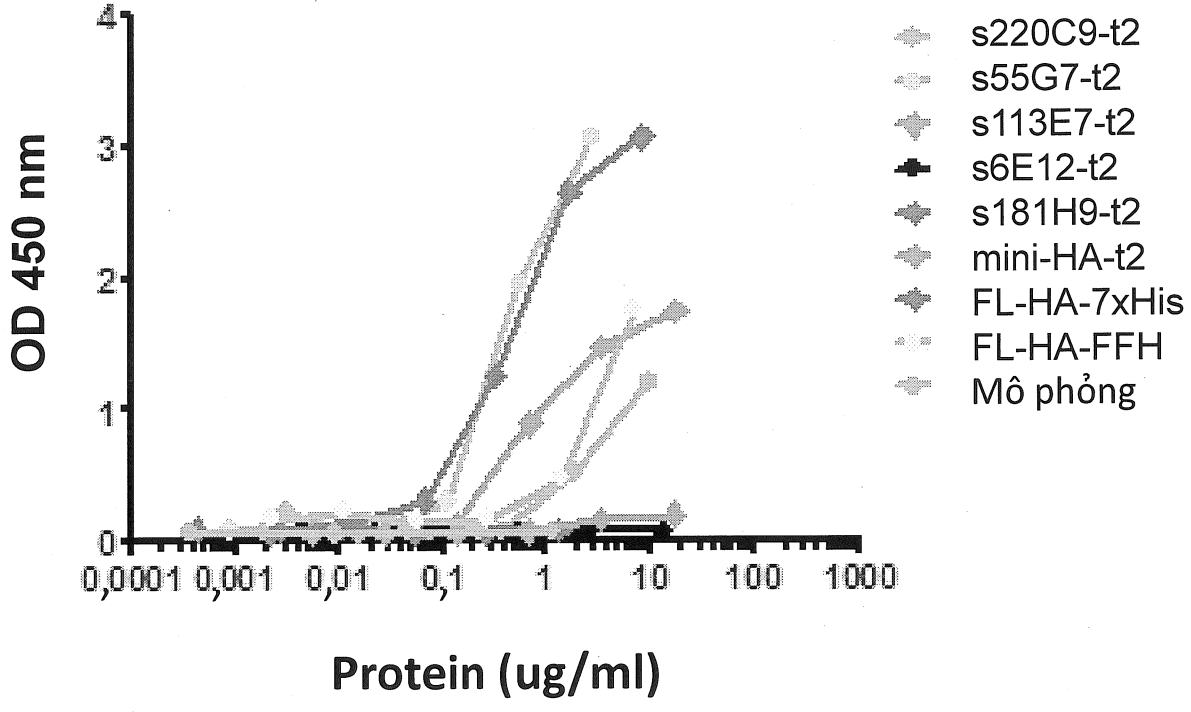


HÌNH 3 - tiếp

E **Bắt giữ CR9114; Phát hiện CR9114B-SA**



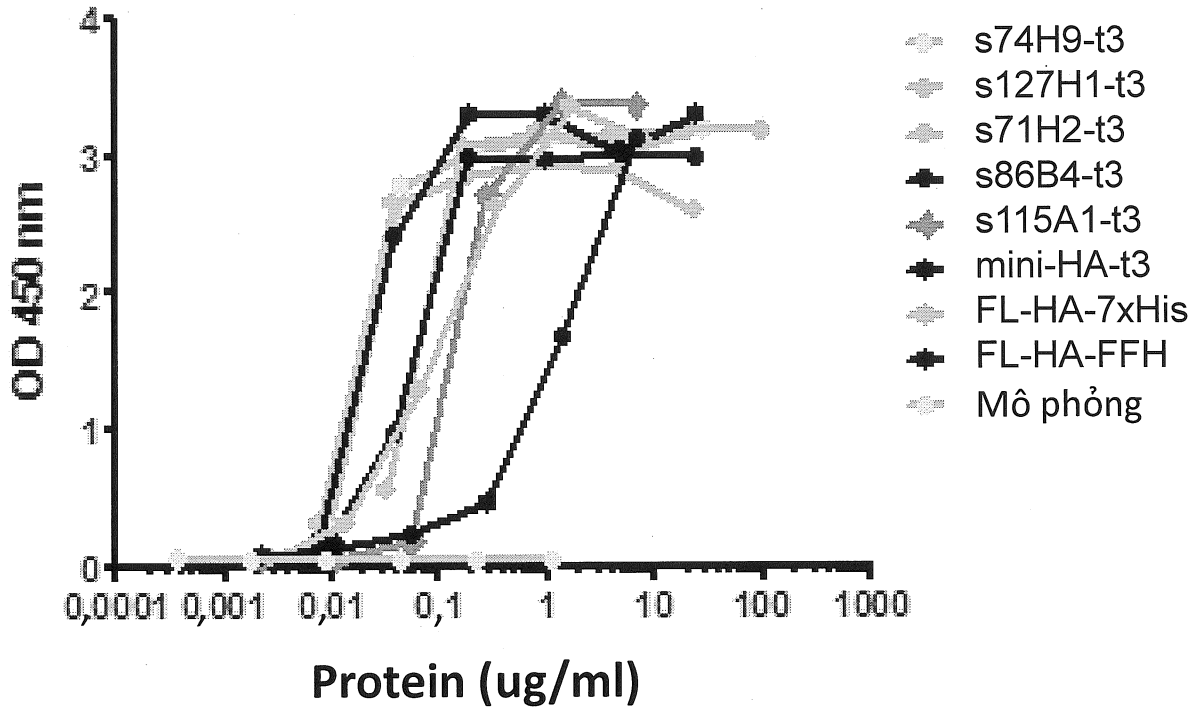
F **Bắt giữ CR9114; Phát hiện CR9114B-SA**



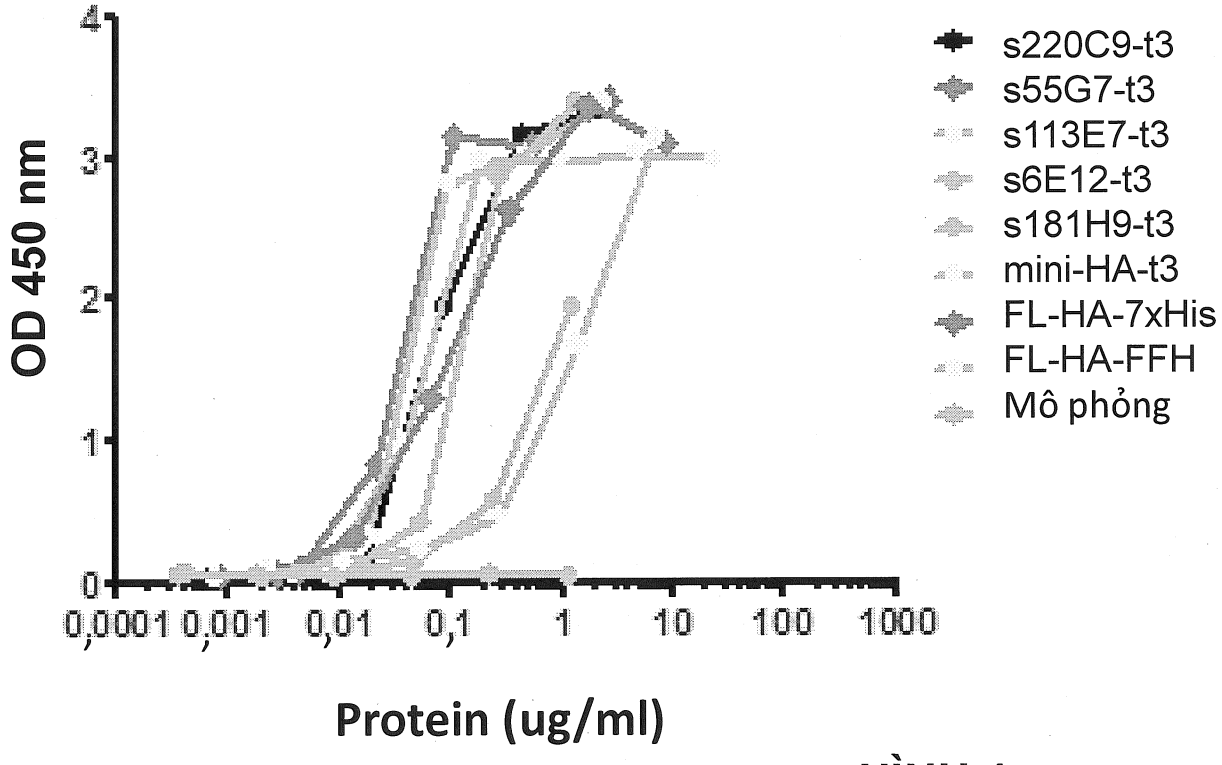
HÌNH 3 - tiếp

8/51

A


Bắt giữ CR9114; Phát hiện kháng-HIS
OD 450 nm
0
1
2
3
4
0,0001 0,001 0,01 0,1 1 10 100 1000
Protein (ug/ml)
s74H9-t3
s127H1-t3
s71H2-t3
s86B4-t3
s115A1-t3
mini-HA-t3
FL-HA-7xHis
FL-HA-FFH
Mô phỏng

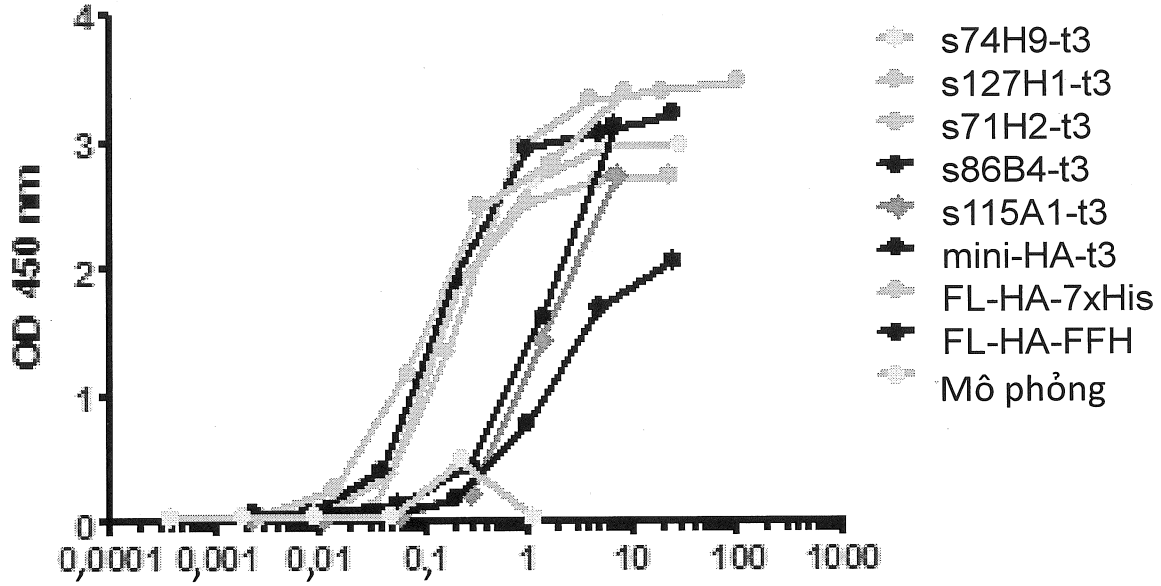
B


Bắt giữ CR9114; Phát hiện kháng-HIS
OD 450 nm
0
1
2
3
4
0,0001 0,001 0,01 0,1 1 10 100 1000
Protein (ug/ml)
s220C9-t3
s55G7-t3
s113E7-t3
s6E12-t3
s181H9-t3
mini-HA-t3
FL-HA-7xHis
FL-HA-FFH
Mô phỏng

HÌNH 4

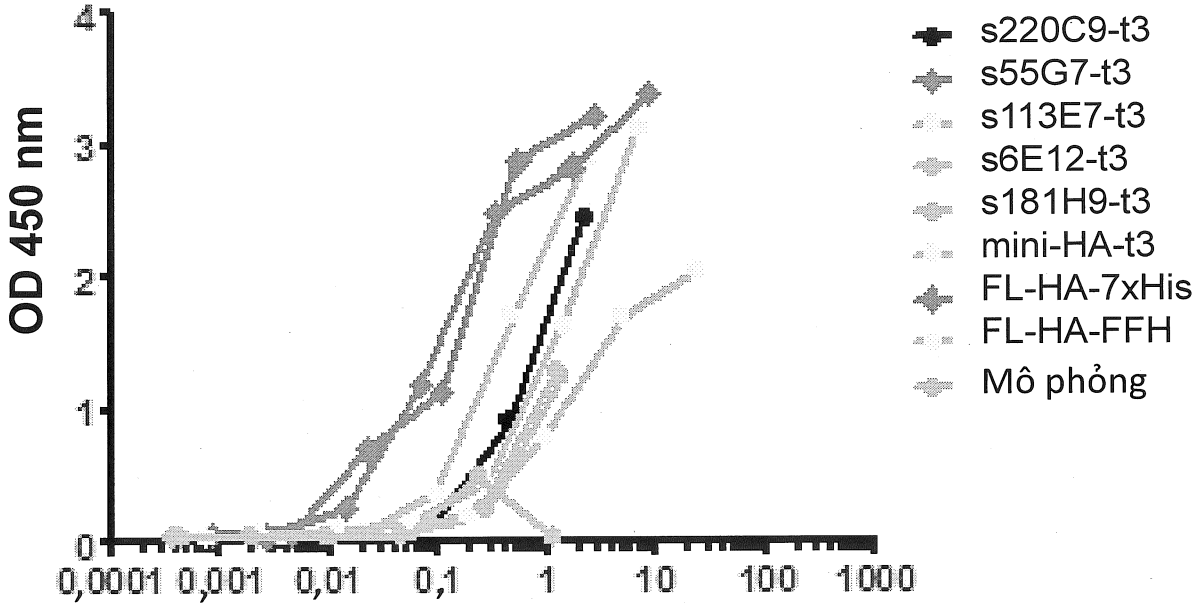
C

Bắt giữ CR6261; Phát hiện kháng-HIS



D

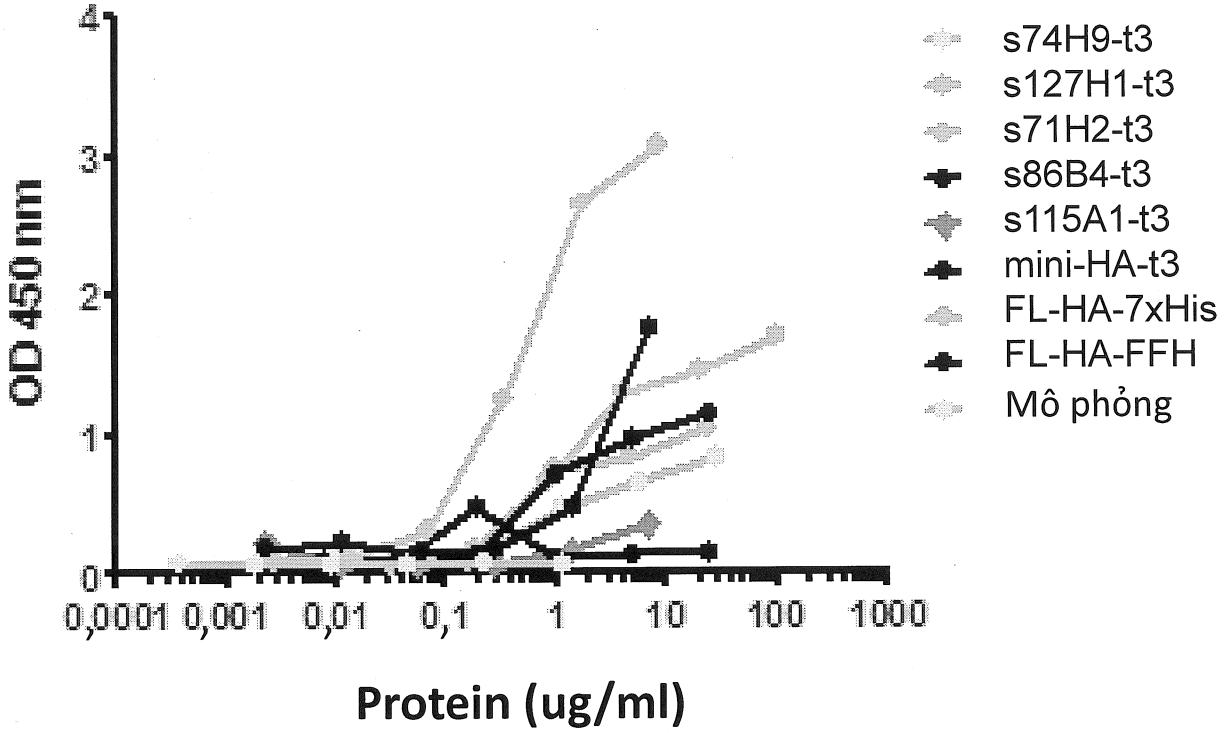
Bắt giữ CR6261; Phát hiện kháng-HIS



HÌNH 4 - tiếp

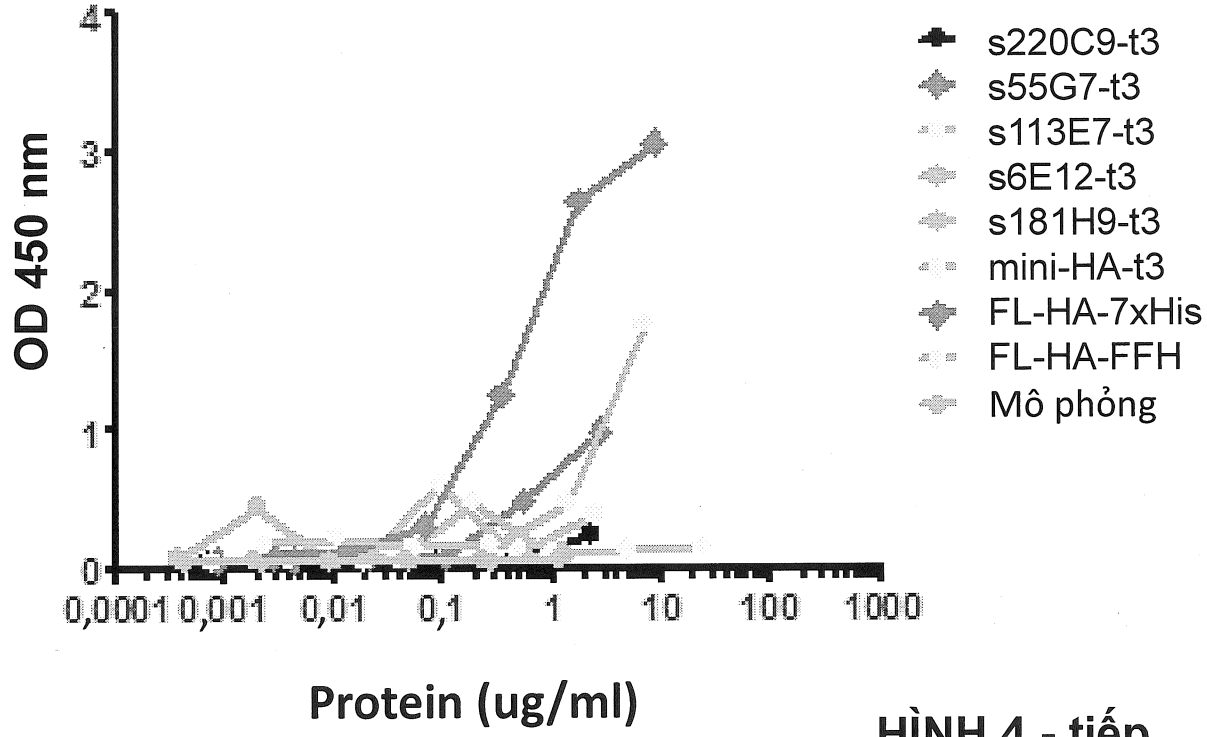
E

Bắt giữ CR9114; Phát hiện CR9114B-SA

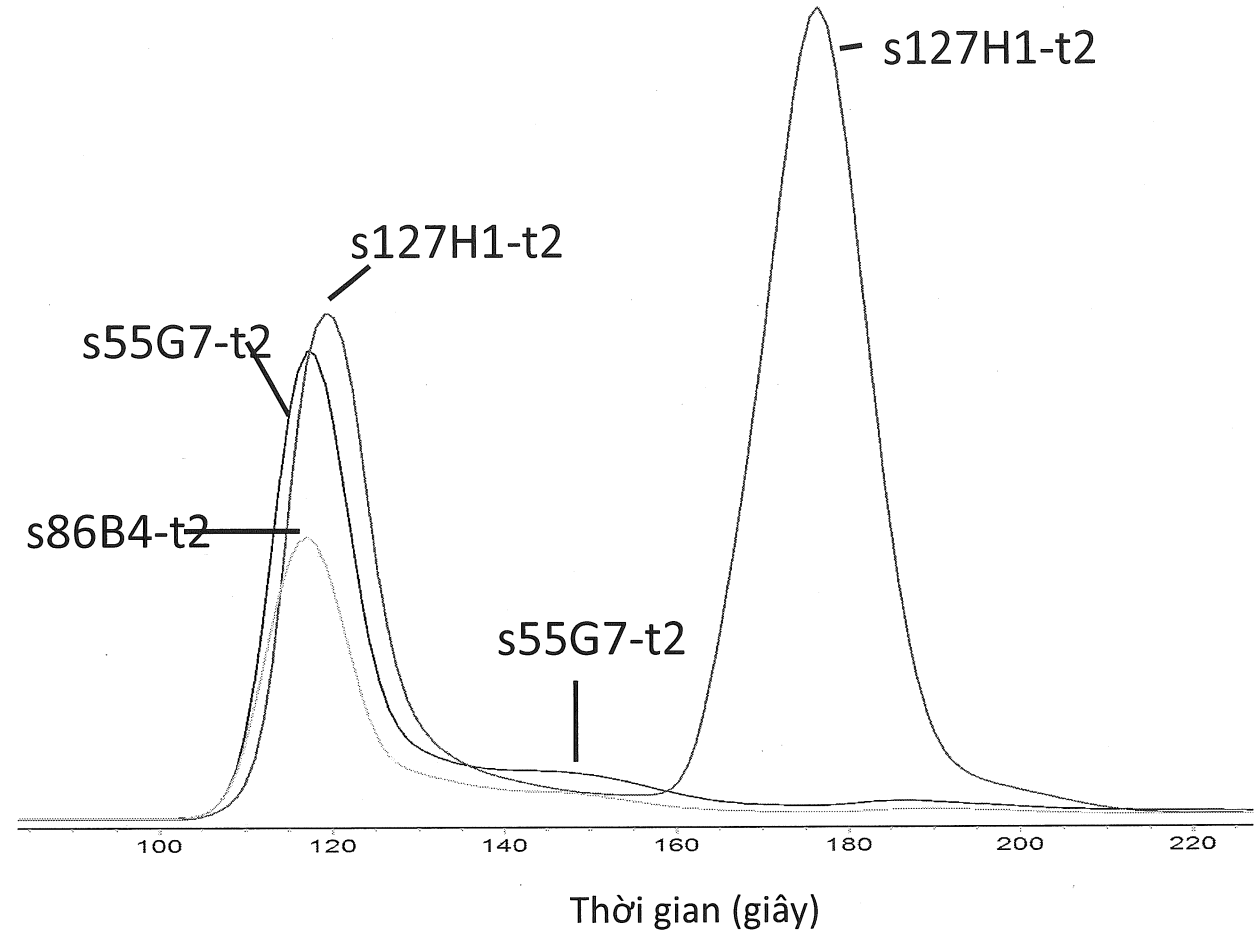


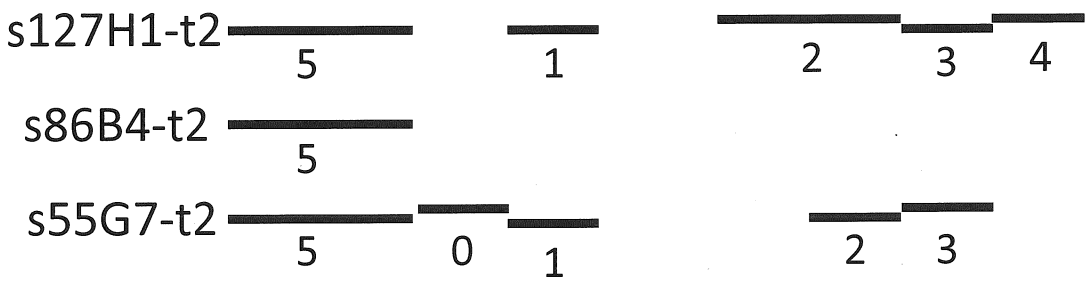
F

Bắt giữ CR9114; Phát hiện CR9114B-SA

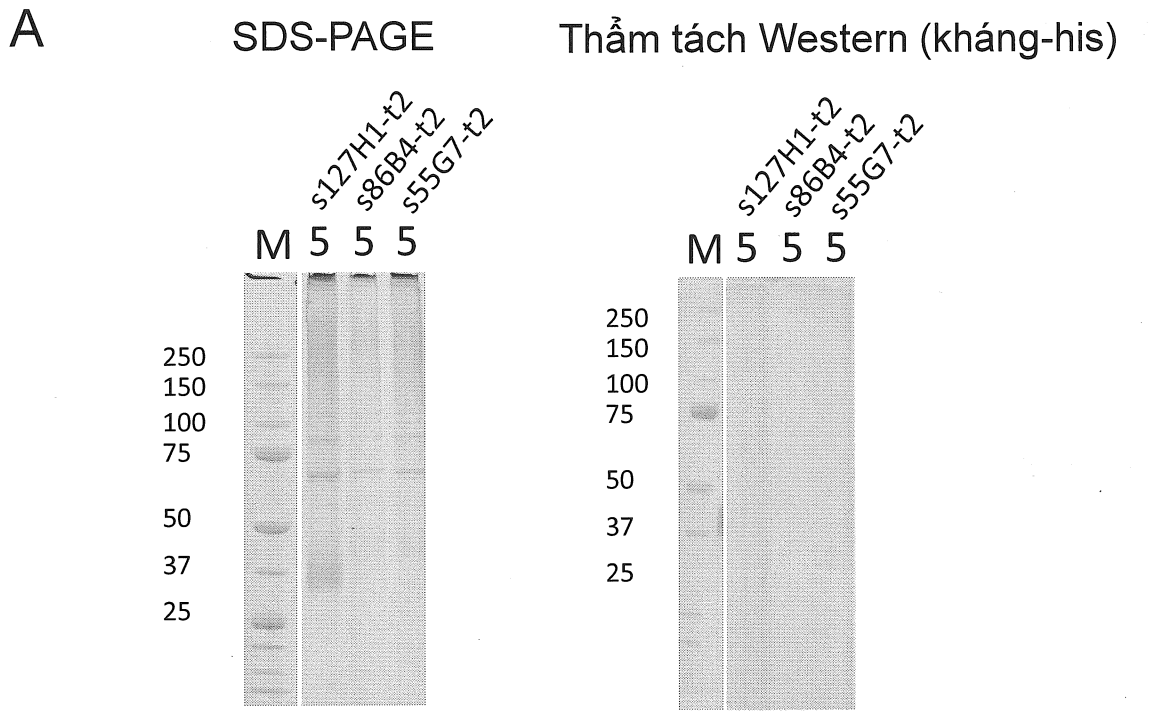


HÌNH 4 - tiếp


s127H1-t2
s127H1-t2
s55G7-t2
s86B4-t2
s55G7-t2
100
120
140
160
180
200
220
Thời gian (giây)


s127H1-t2
5
1
2
3
4
s86B4-t2
5
s55G7-t2
5
0
1
2
3

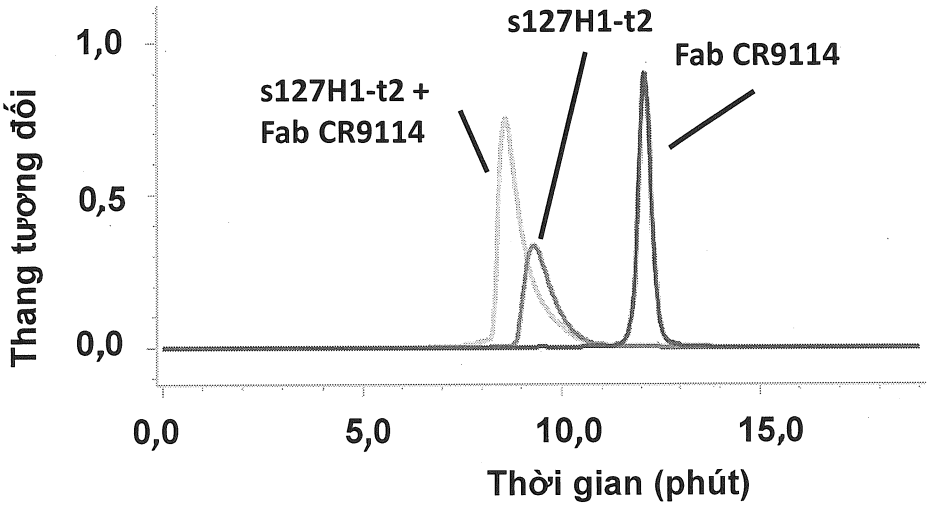
HÌNH 5


A
SDS-PAGE
Thẩm tách Western (kháng-his)
s127H1-t2
s86B4-t2
s55G7-t2
M 5 5 5
250
150
100
75
50
37
25
B
SDS-PAGE
Thẩm tách Western (kháng-his)
s55G7-t2
s127H1-t2
0 M 1 2 3
1 M 2 3 4
0 1
1 M 2 3 4

HÌNH 6

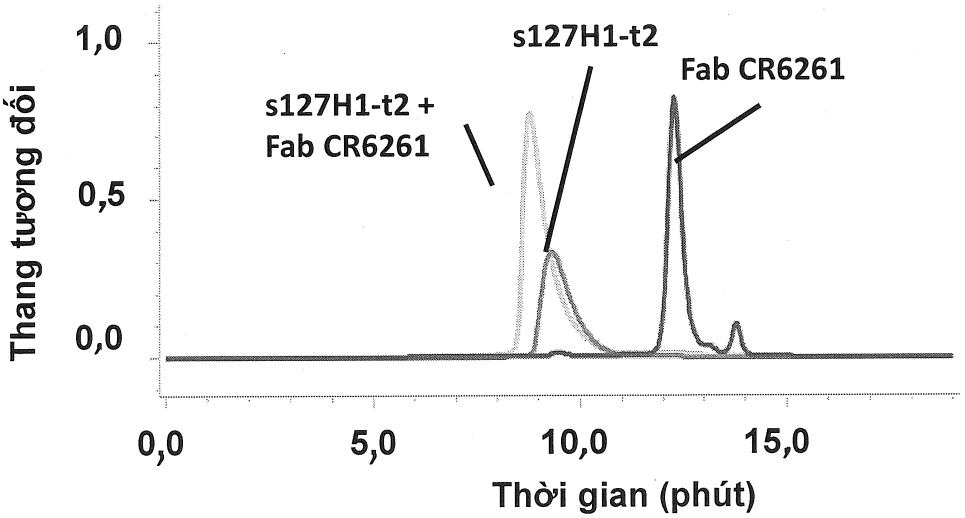
A

s127H1-t2
và
Fab CR9114



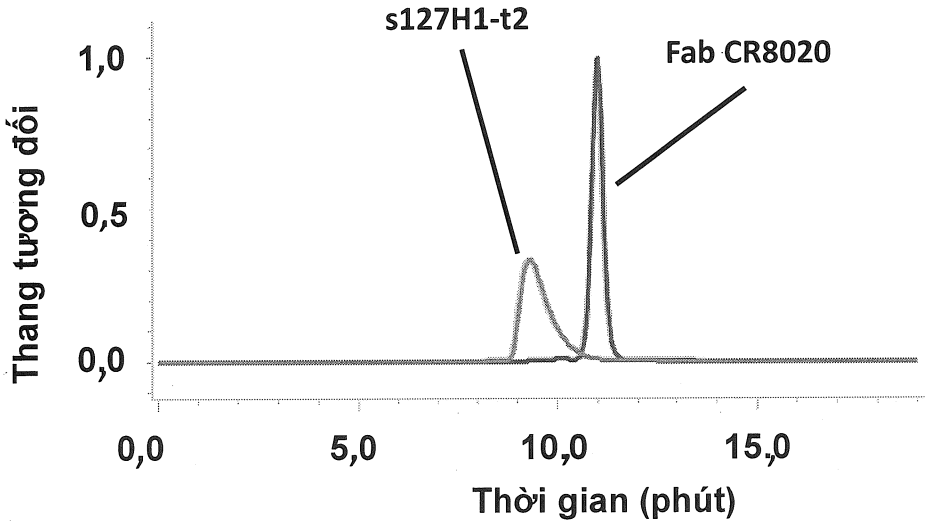
B

s127H1-t2
và
Fab CR6261



C

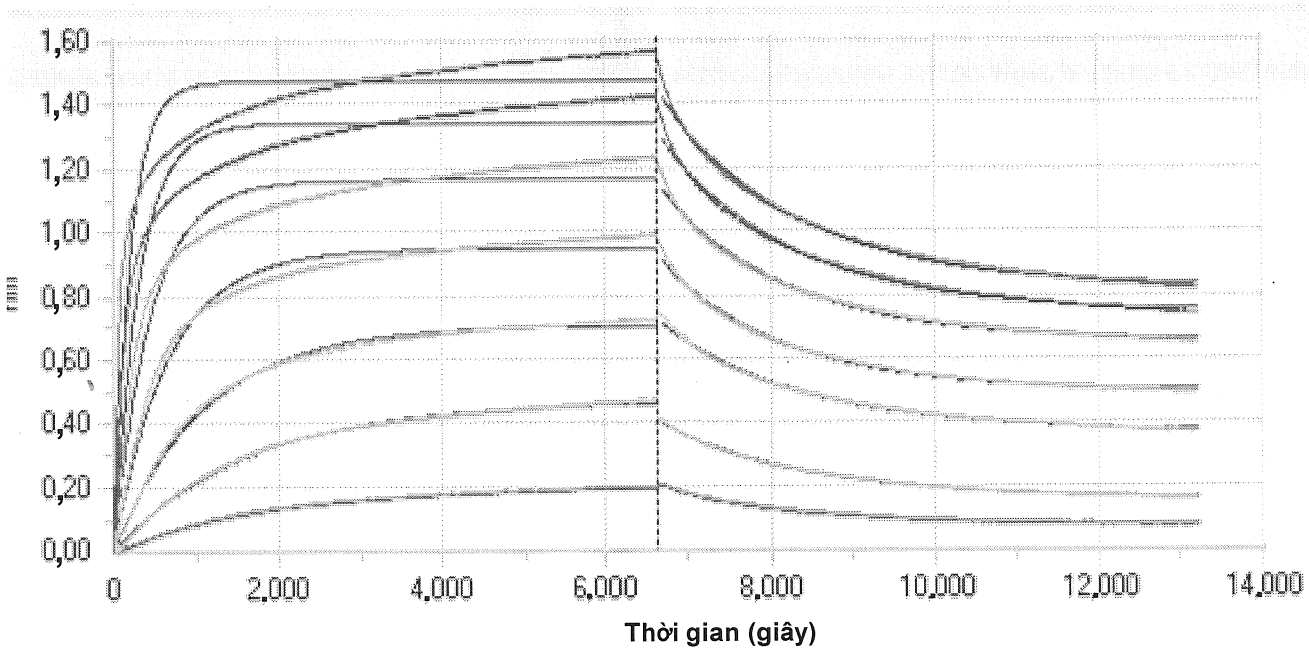
s127H1-t2
và
Fab CR8020



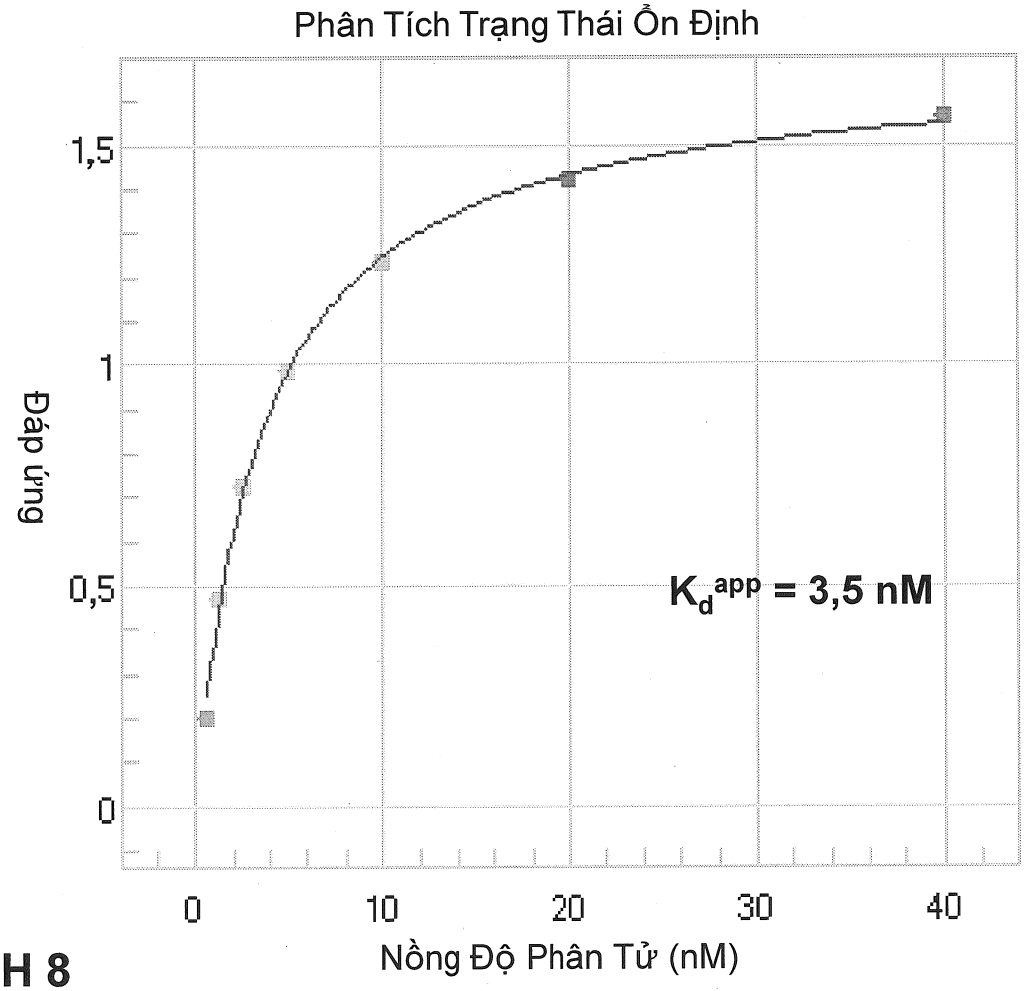
HÌNH 7

14/51

A



C

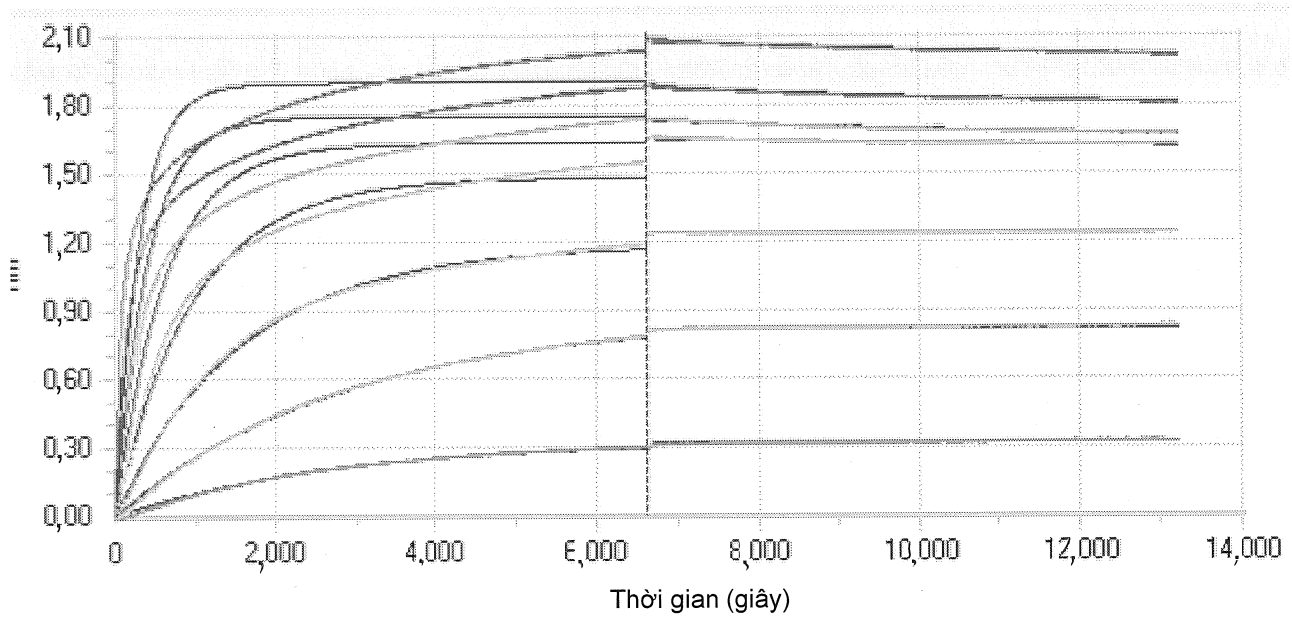


HÌNH 8

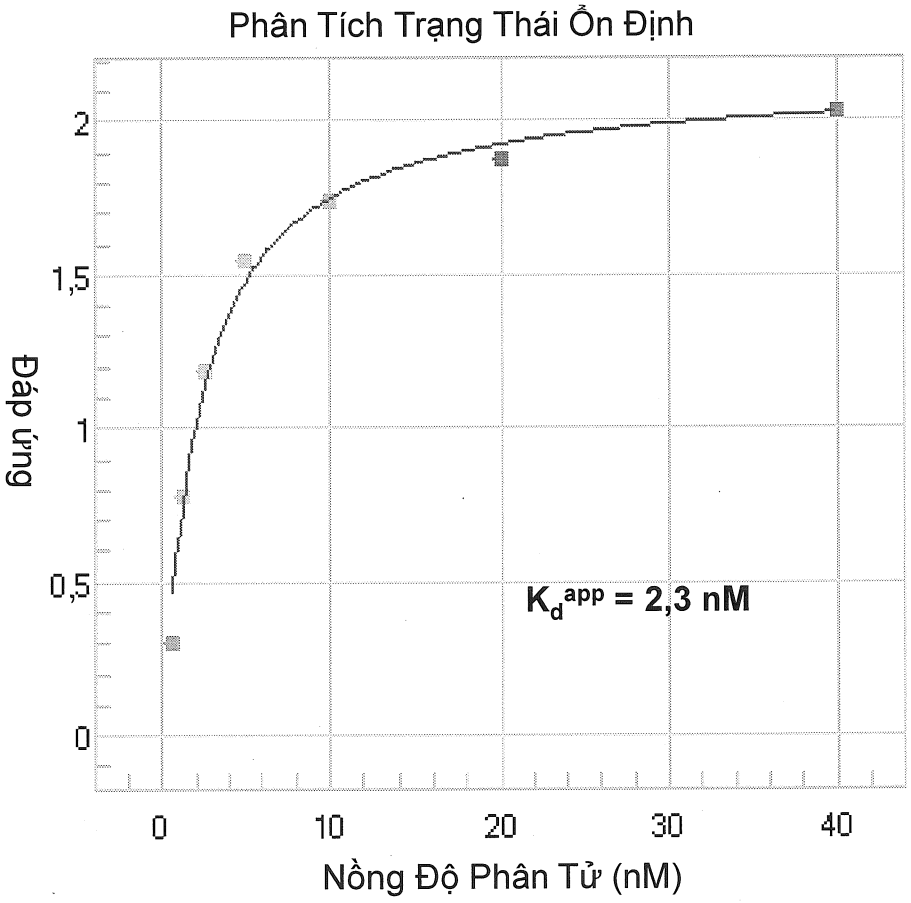
15/51

B

CR9114

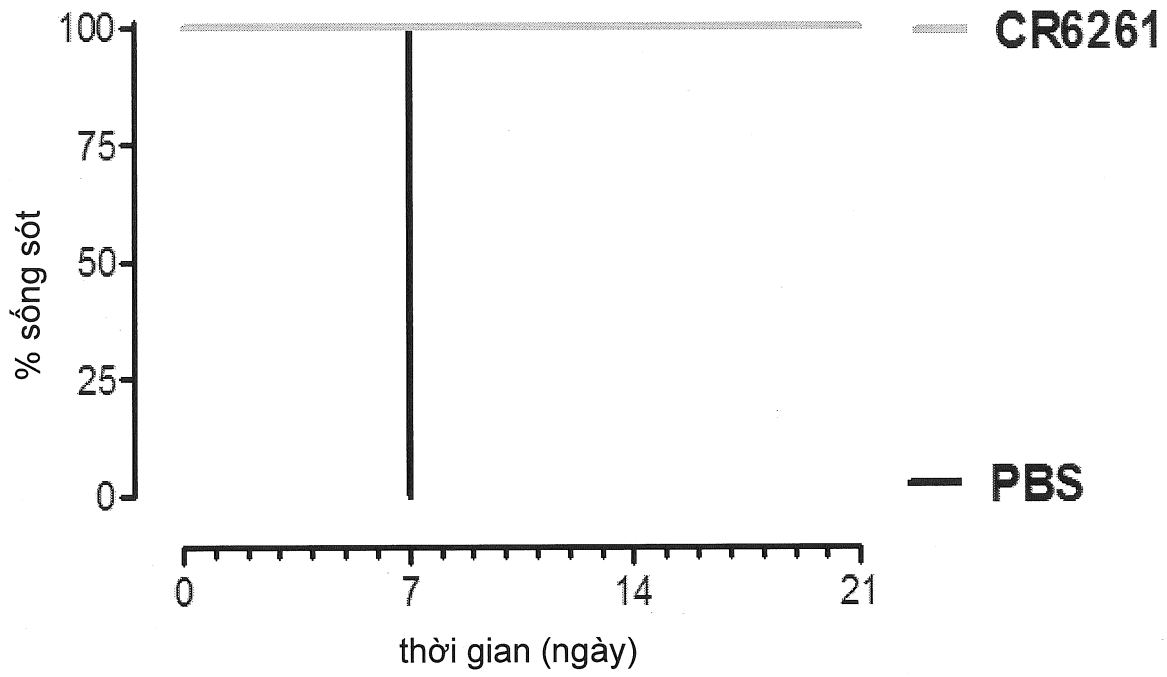


D

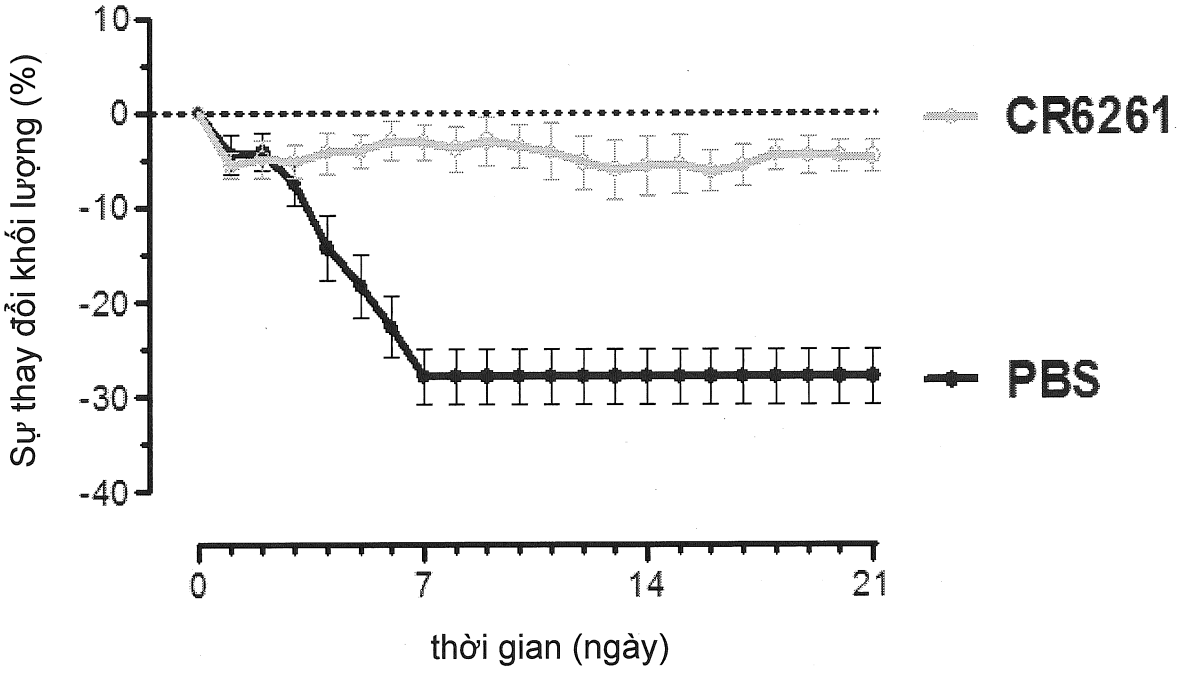


HÌNH 8 - tiếp

A

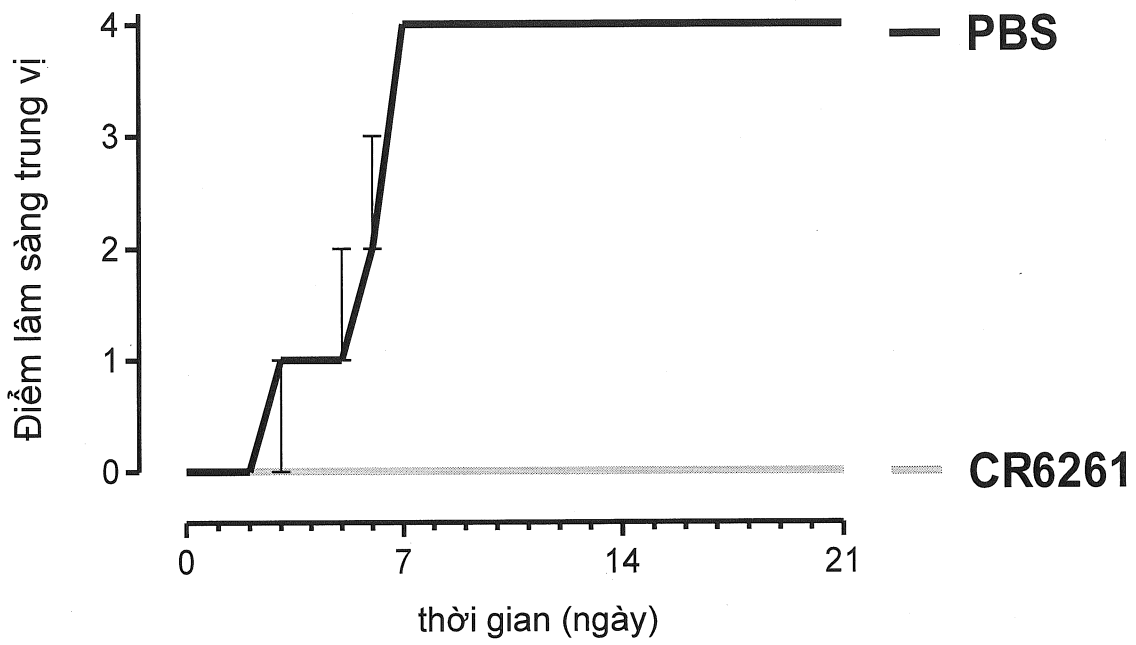

100
75
50
25
0
% sống sót
0
7
14
21
thời gian (ngày)
CR6261
PBS

B

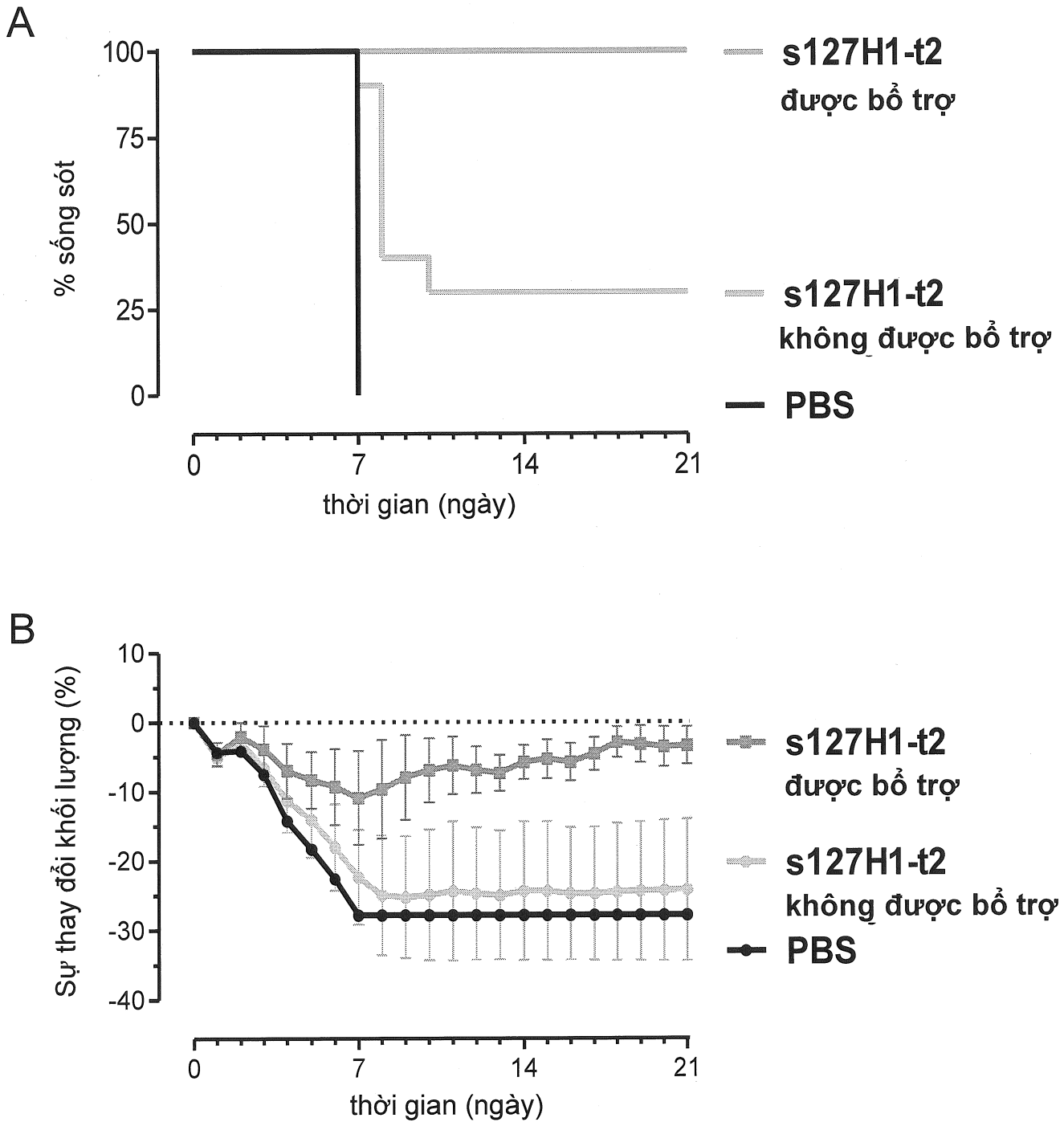

10
0
-10
-20
-30
-40
Sự thay đổi khối lượng (%)
0
7
14
21
thời gian (ngày)
CR6261
PBS

HÌNH 9

C

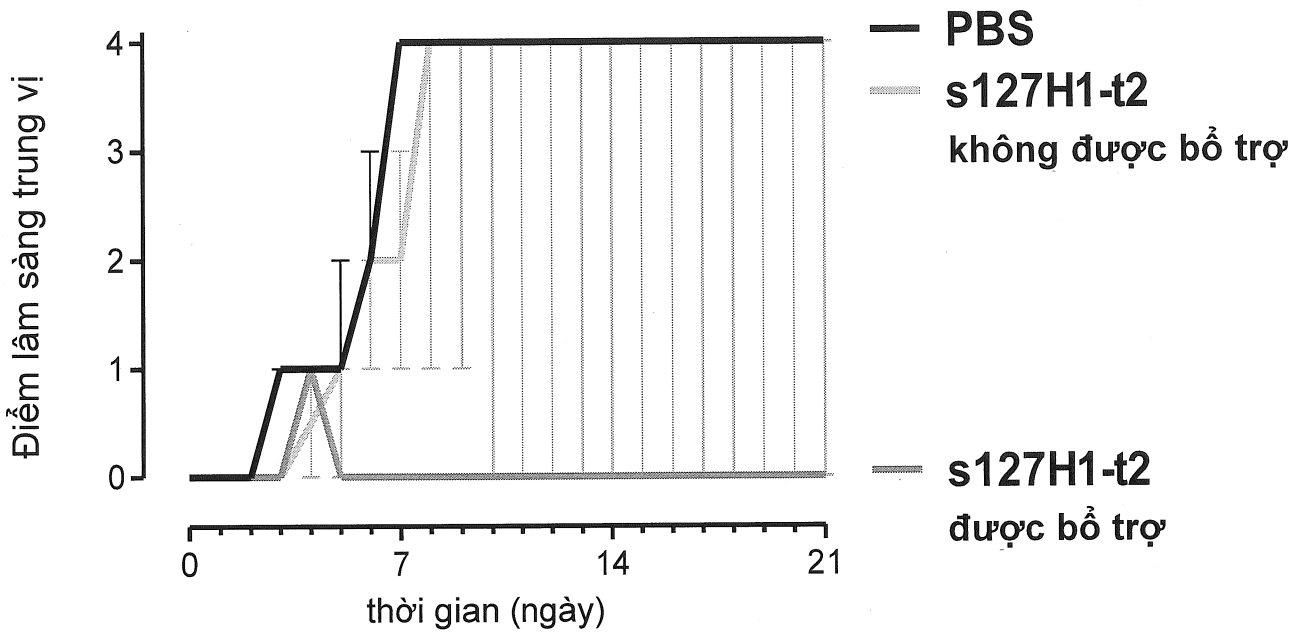

Điểm lâm sàng trung vị
4
3
2
1
0
0
7
14
21
thời gian (ngày)
PBS
CR6261

HÌNH 9 - tiếp

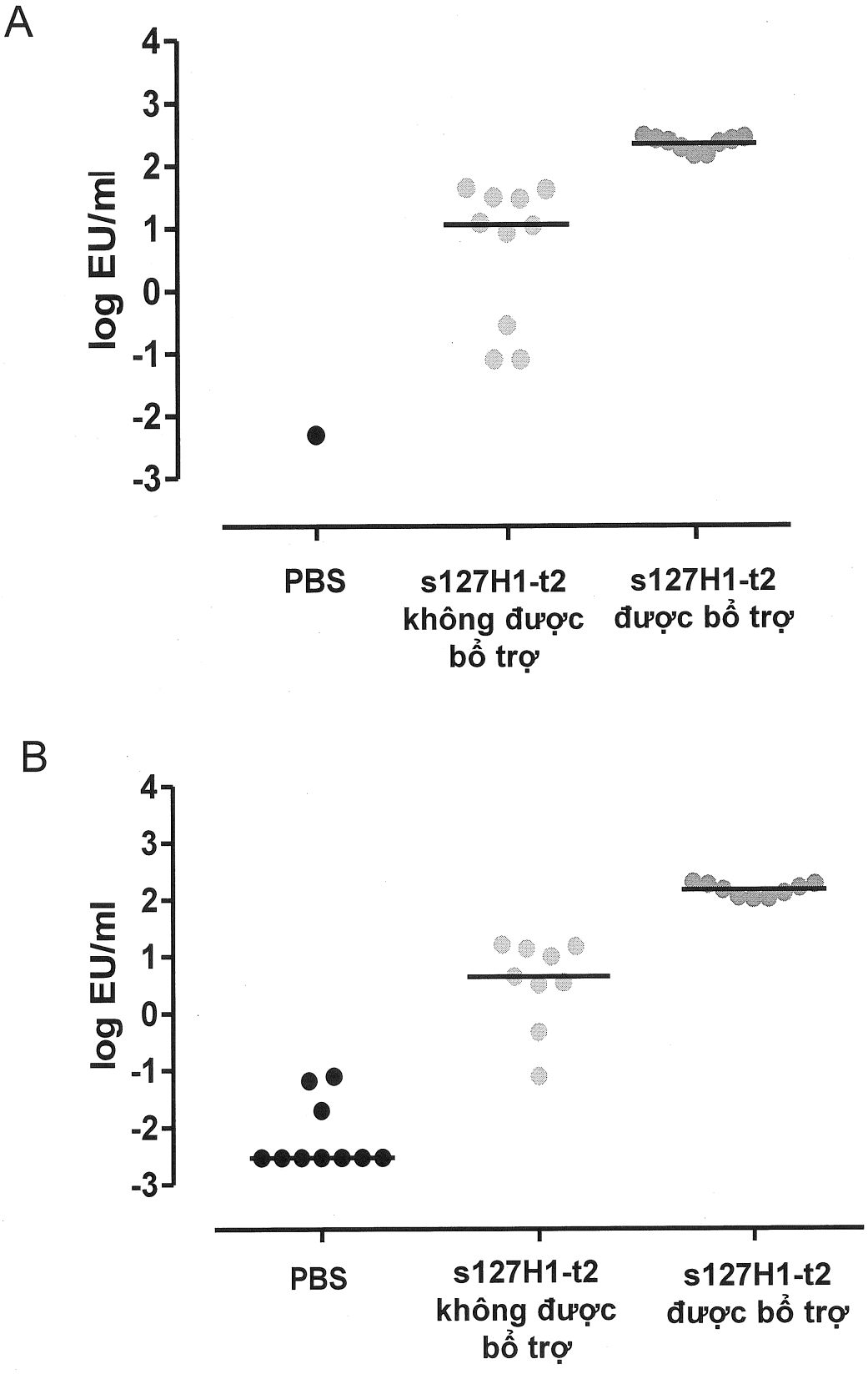

A
100
75
50
25
0
% sống sót
0
7
14
21
thời gian (ngày)
s127H1-t2
được bổ trợ
s127H1-t2
không được bổ trợ
PBS
B
10
0
-10
-20
-30
-40
Sự thay đổi khối lượng (%)
0
7
14
21
thời gian (ngày)
s127H1-t2
được bổ trợ
s127H1-t2
không được bổ trợ
PBS

HÌNH 10

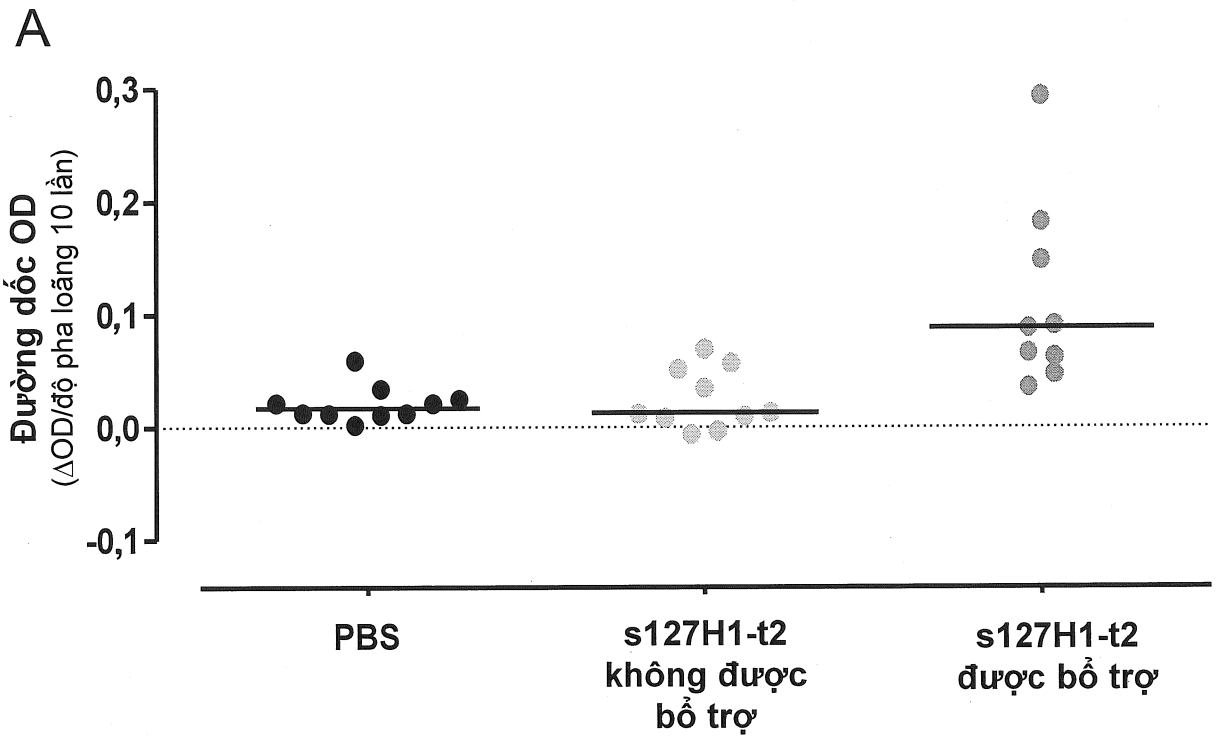
C

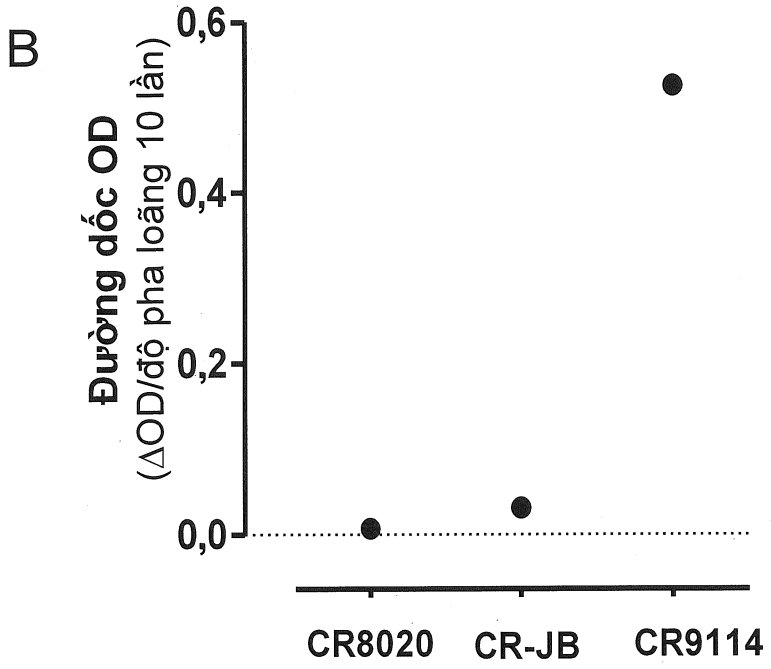


HÌNH 10 - tiếp

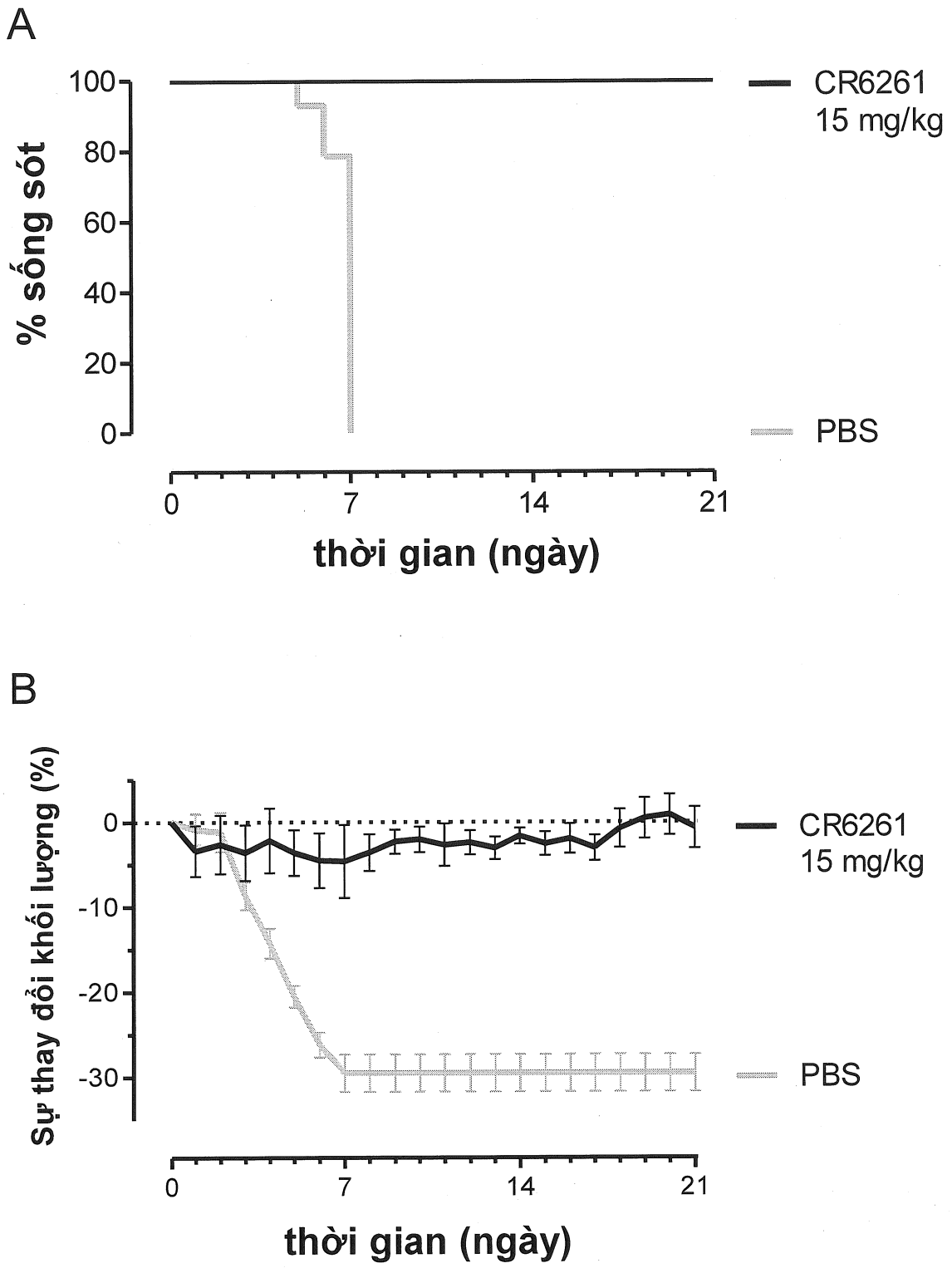

A
log EU/ml
4
3
2
1
0
-1
-2
-3
PBS
s127H1-t2 không được bổ trợ
s127H1-t2 được bổ trợ
B
log EU/ml
4
3
2
1
0
-1
-2
-3
PBS
s127H1-t2 không được bổ trợ
s127H1-t2 được bổ trợ

HÌNH 11


A
Đường dốc OD
(ΔOD/độ pha loãng 10 lần)
0,3
0,2
0,1
0,0
-0,1
PBS
s127H1-t2
không được
bổ trợ
s127H1-t2
được bổ trợ

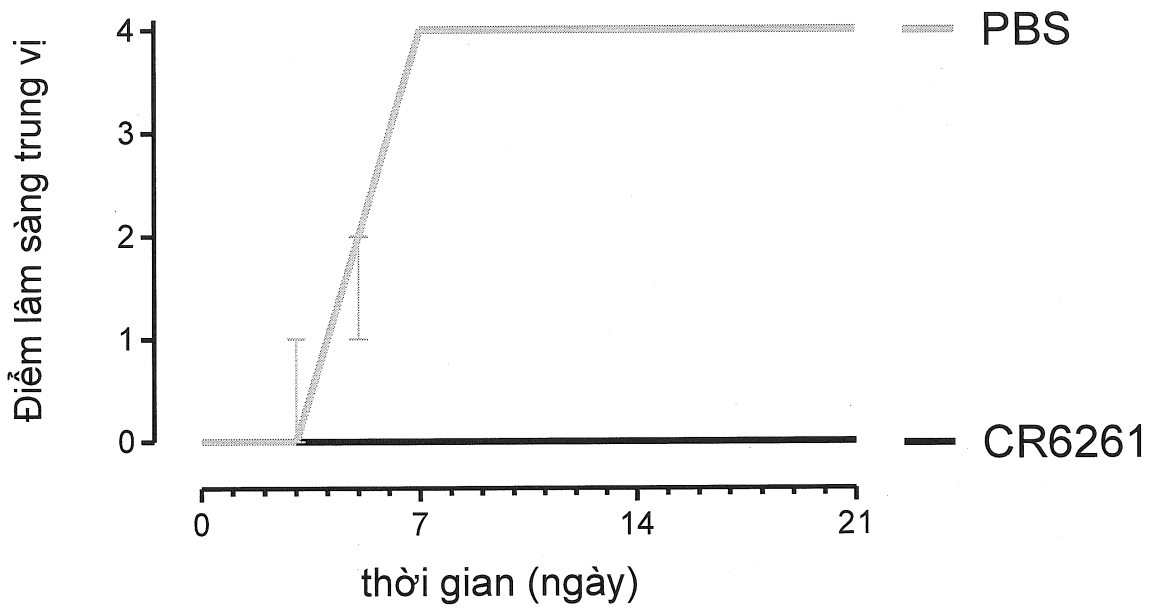

B
Đường dốc OD
(ΔOD/độ pha loãng 10 lần)
0,6
0,4
0,2
0,0
CR8020
CR-JB
CR9114

HÌNH 12


A
100
80
60
40
20
0
% sống sót
CR6261
15 mg/kg
PBS
0
7
14
21
thời gian (ngày)
B
Sự thay đổi khối lượng (%)
0
-10
-20
-30
CR6261
15 mg/kg
PBS
0
7
14
21
thời gian (ngày)

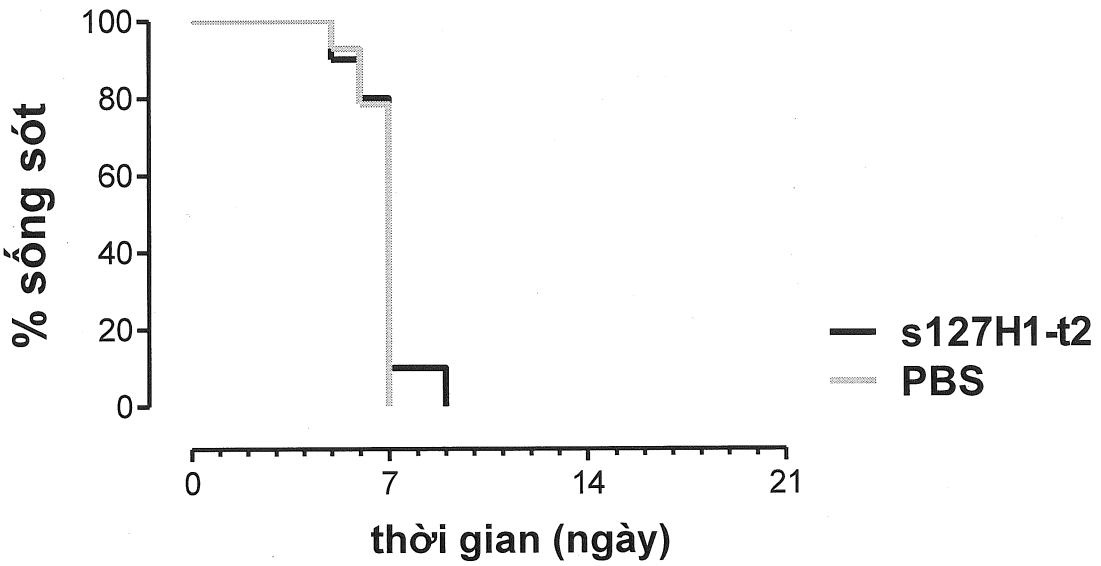
HÌNH 13

C

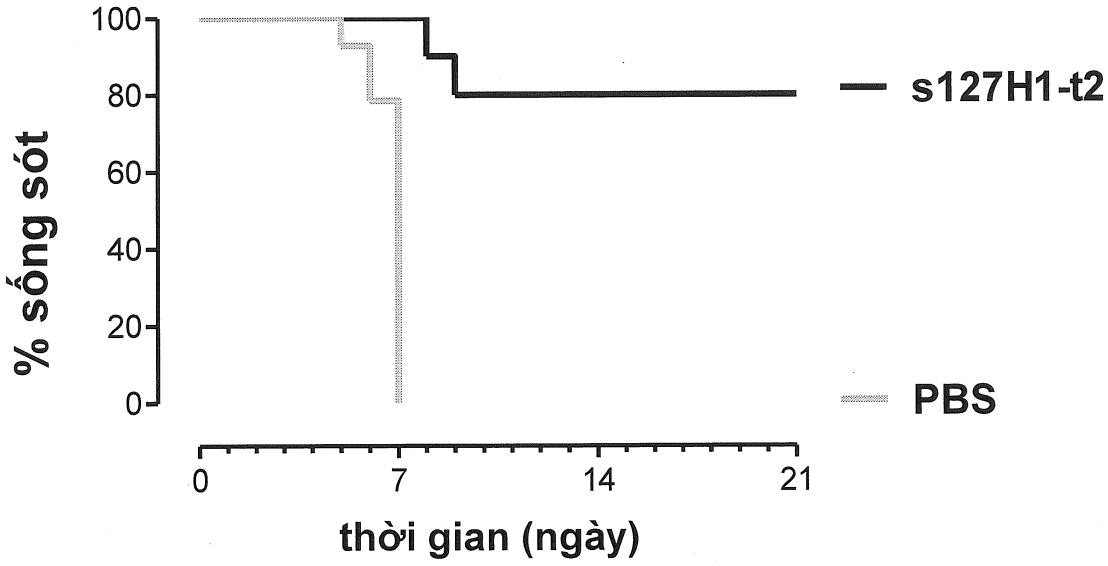


HÌNH 13 – tiếp

A

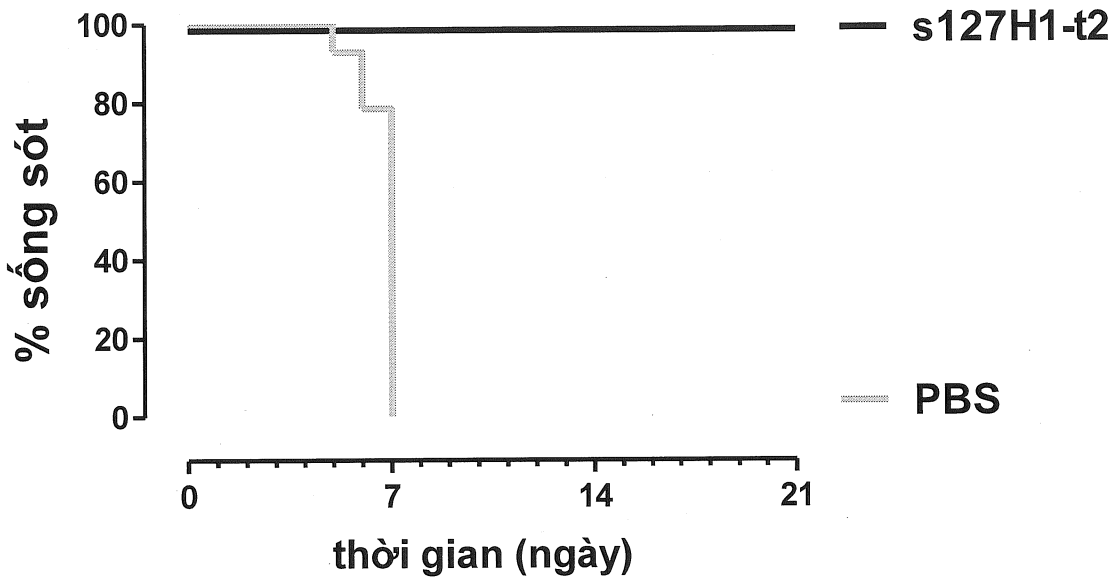

100
80
60
40
20
0
% sống sót
0
7
14
21
thời gian (ngày)
s127H1-t2
PBS

B


100
80
60
40
20
0
% sống sót
0
7
14
21
thời gian (ngày)
s127H1-t2
PBS

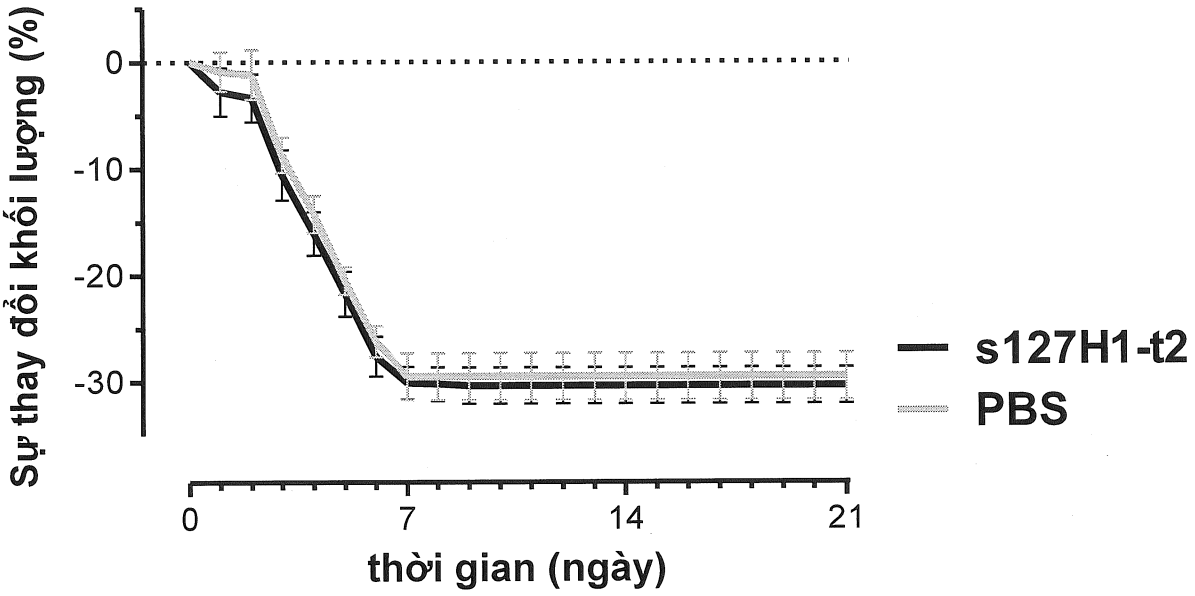
HÌNH 14

C

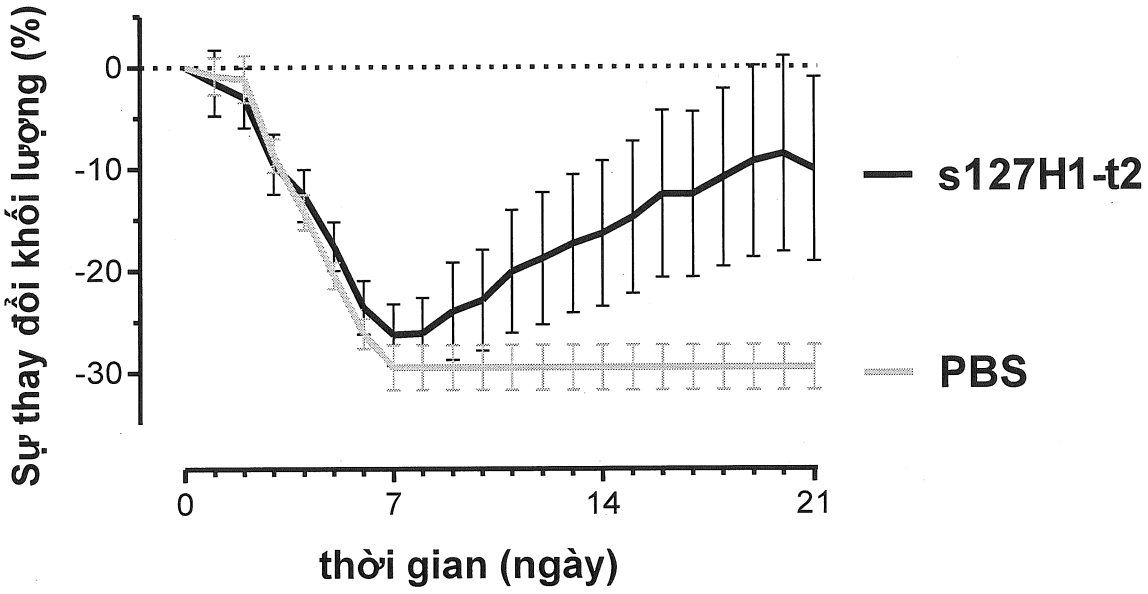


HÌNH 14 – tiếp

A

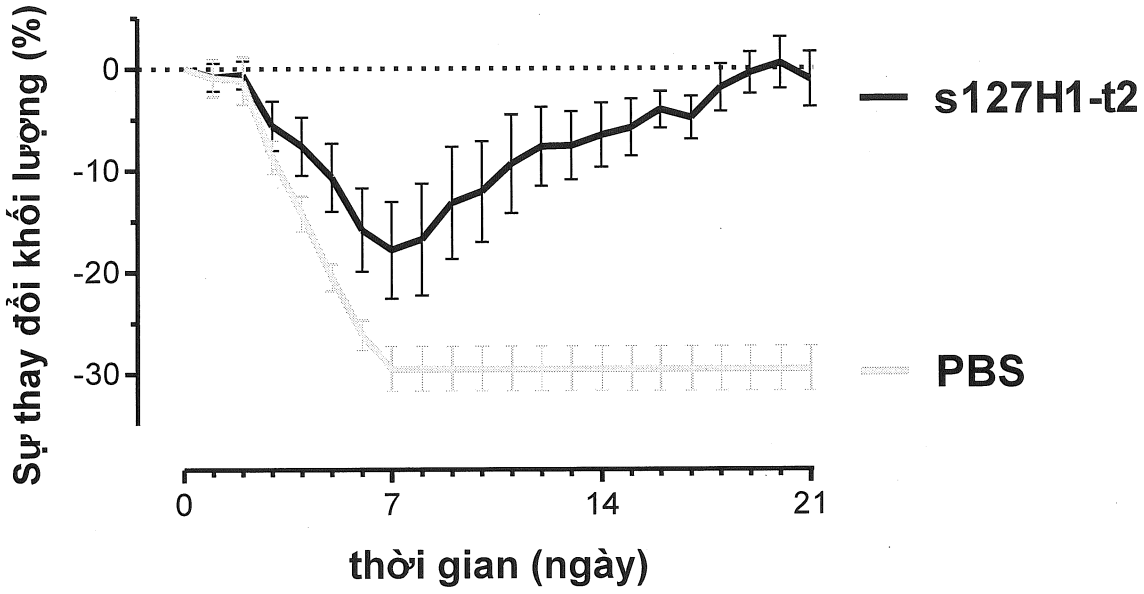

Sự thay đổi khối lượng (%)
0
-10
-20
-30
0
7
14
21
thời gian (ngày)
s127H1-t2
PBS

B

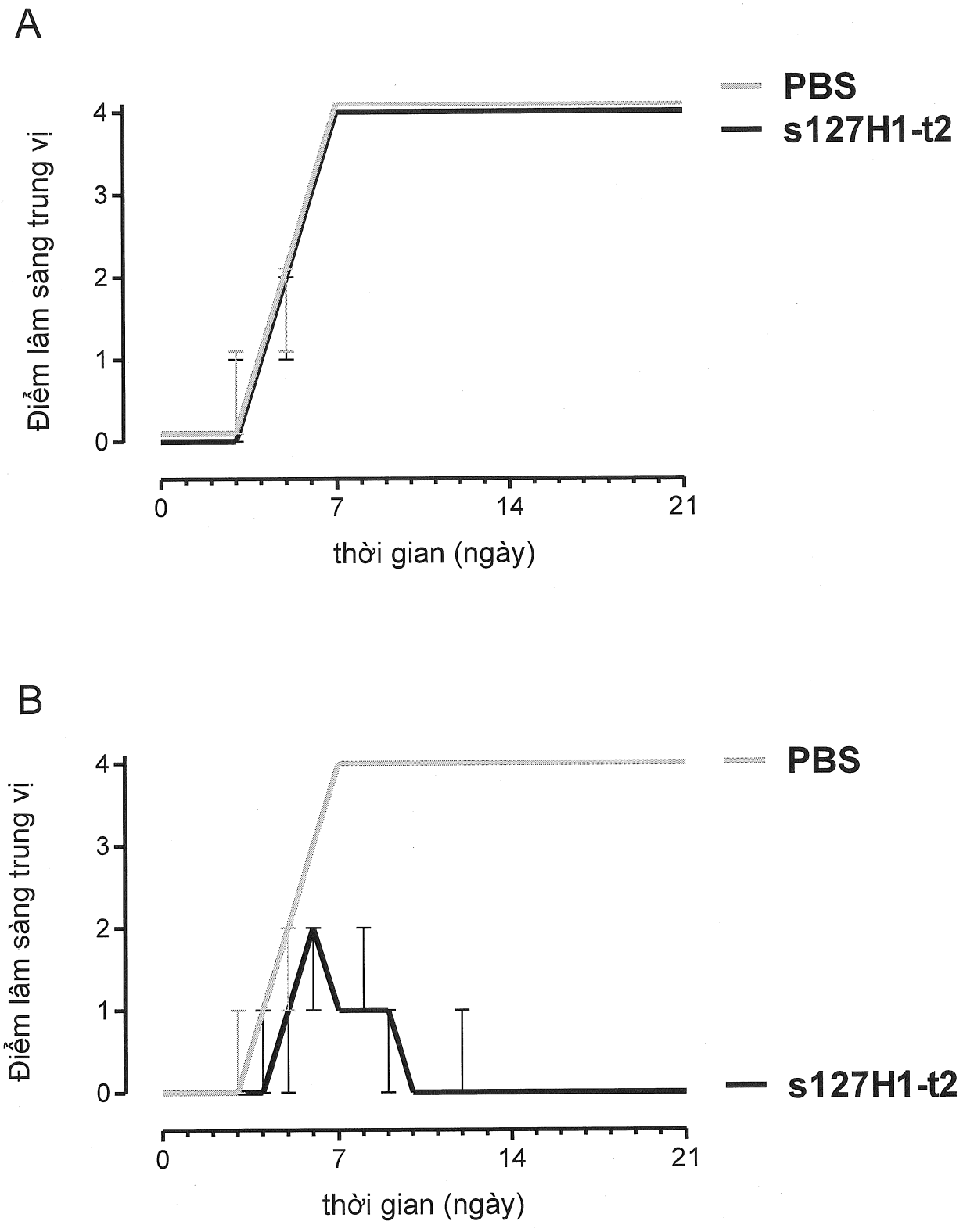

Sự thay đổi khối lượng (%)
0
-10
-20
-30
0
7
14
21
thời gian (ngày)
s127H1-t2
PBS

HÌNH 15

C

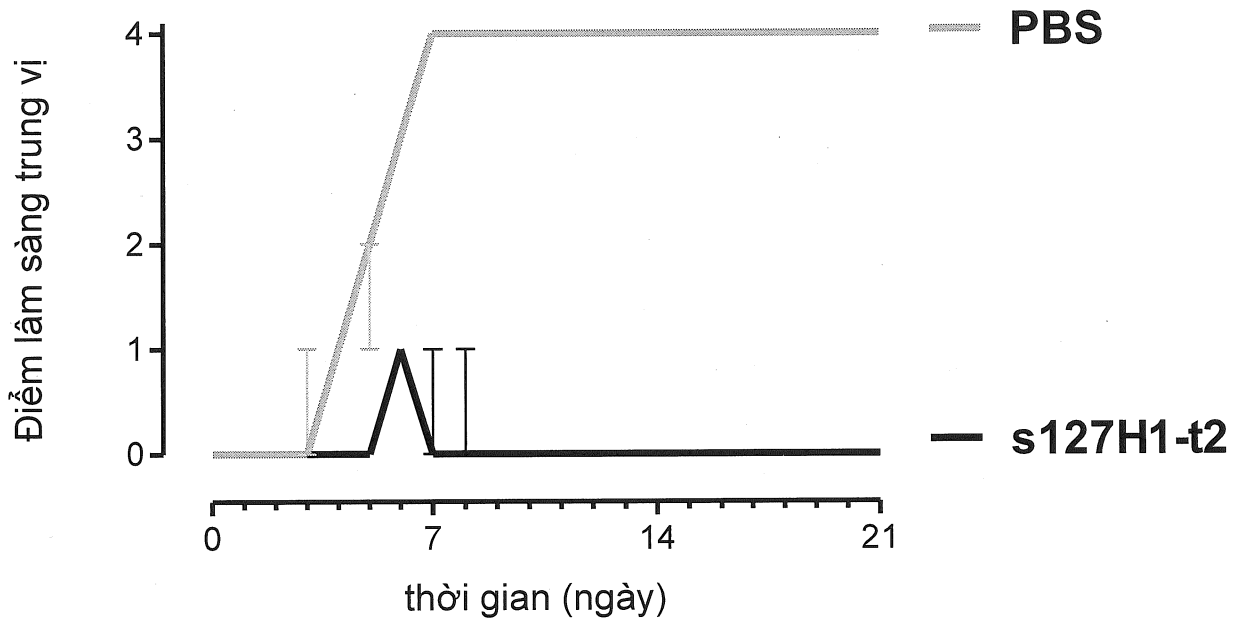


HÌNH 15 - tiếp

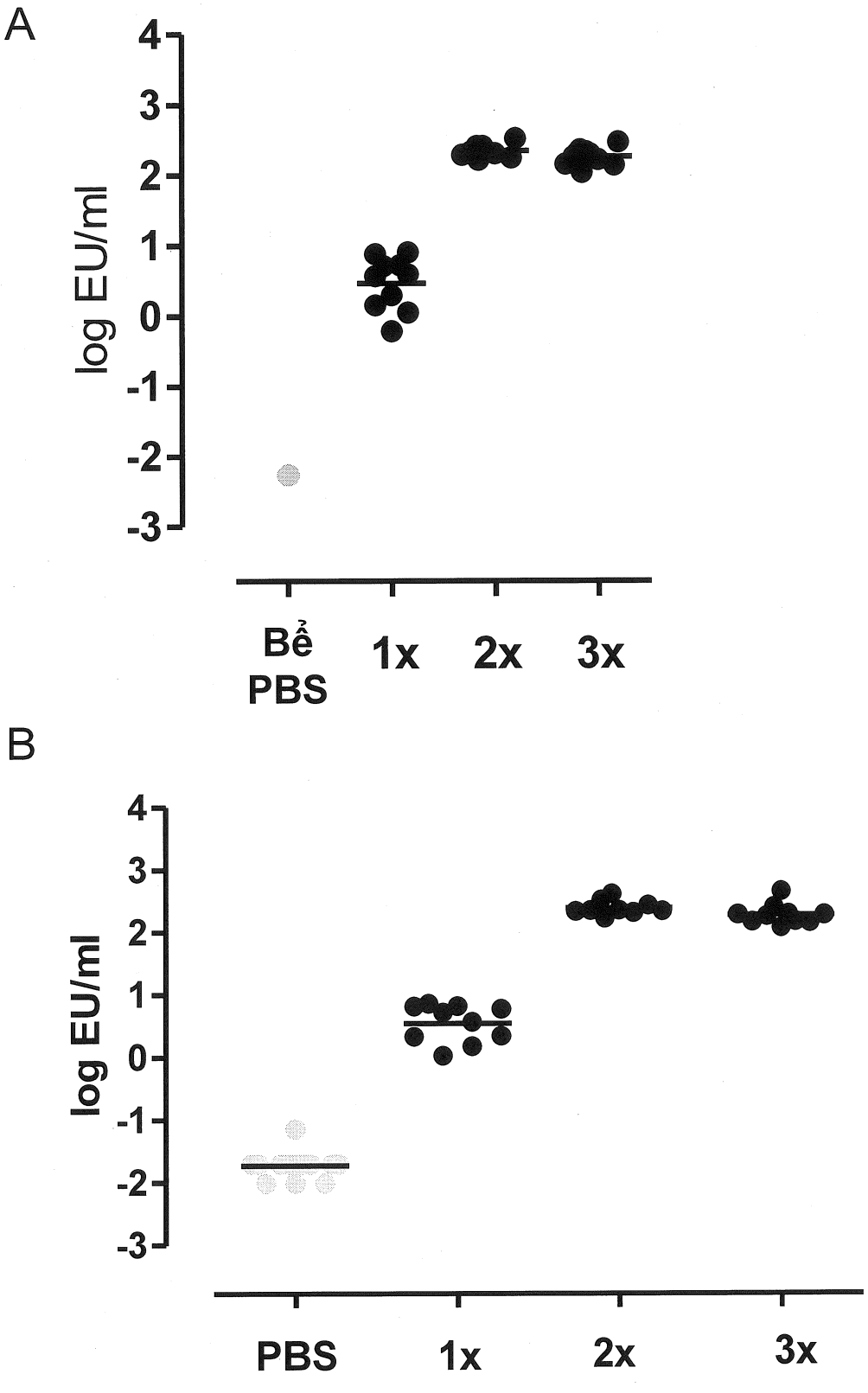

A
PBS
s127H1-t2
Điểm lâm sàng trung vị
0
1
2
3
4
0
7
14
21
thời gian (ngày)
B
PBS
s127H1-t2
Điểm lâm sàng trung vị
0
1
2
3
4
0
7
14
21
thời gian (ngày)

HÌNH 16

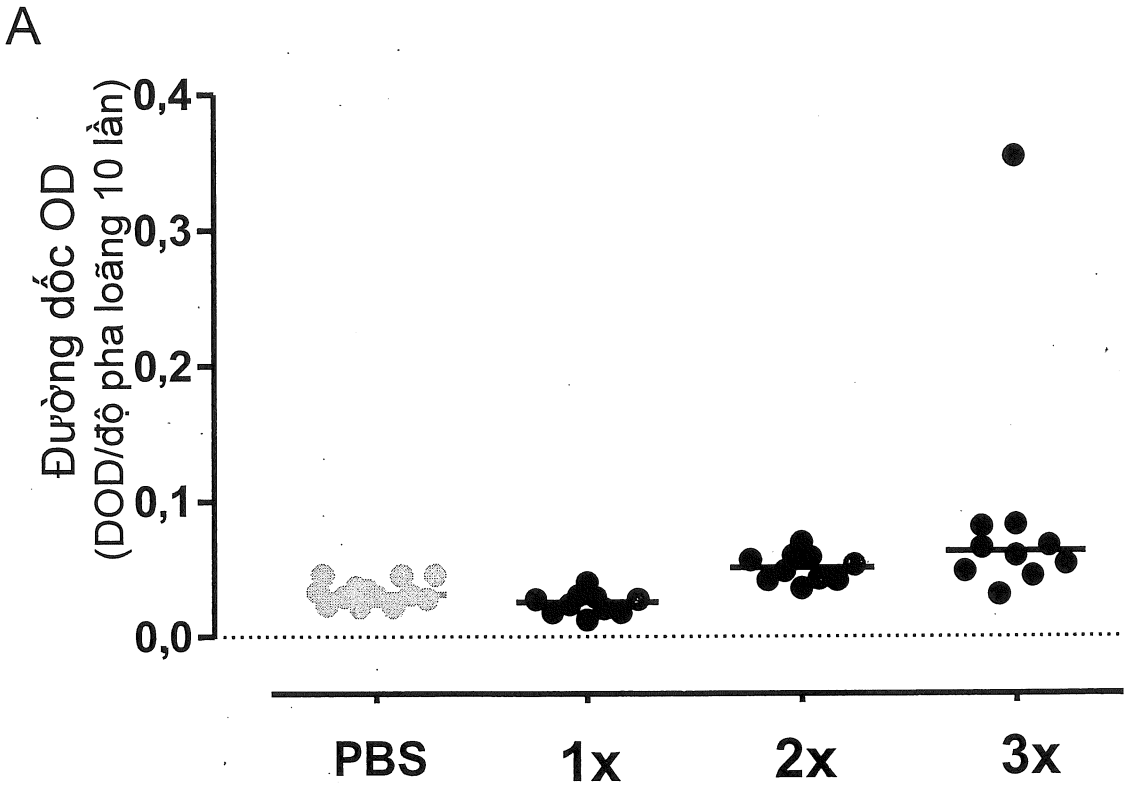
C

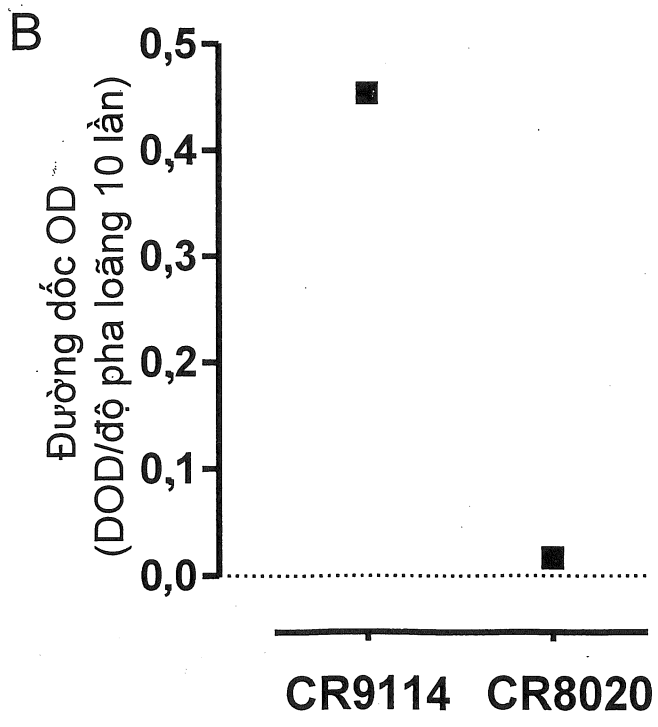


HÌNH 16 - tiếp

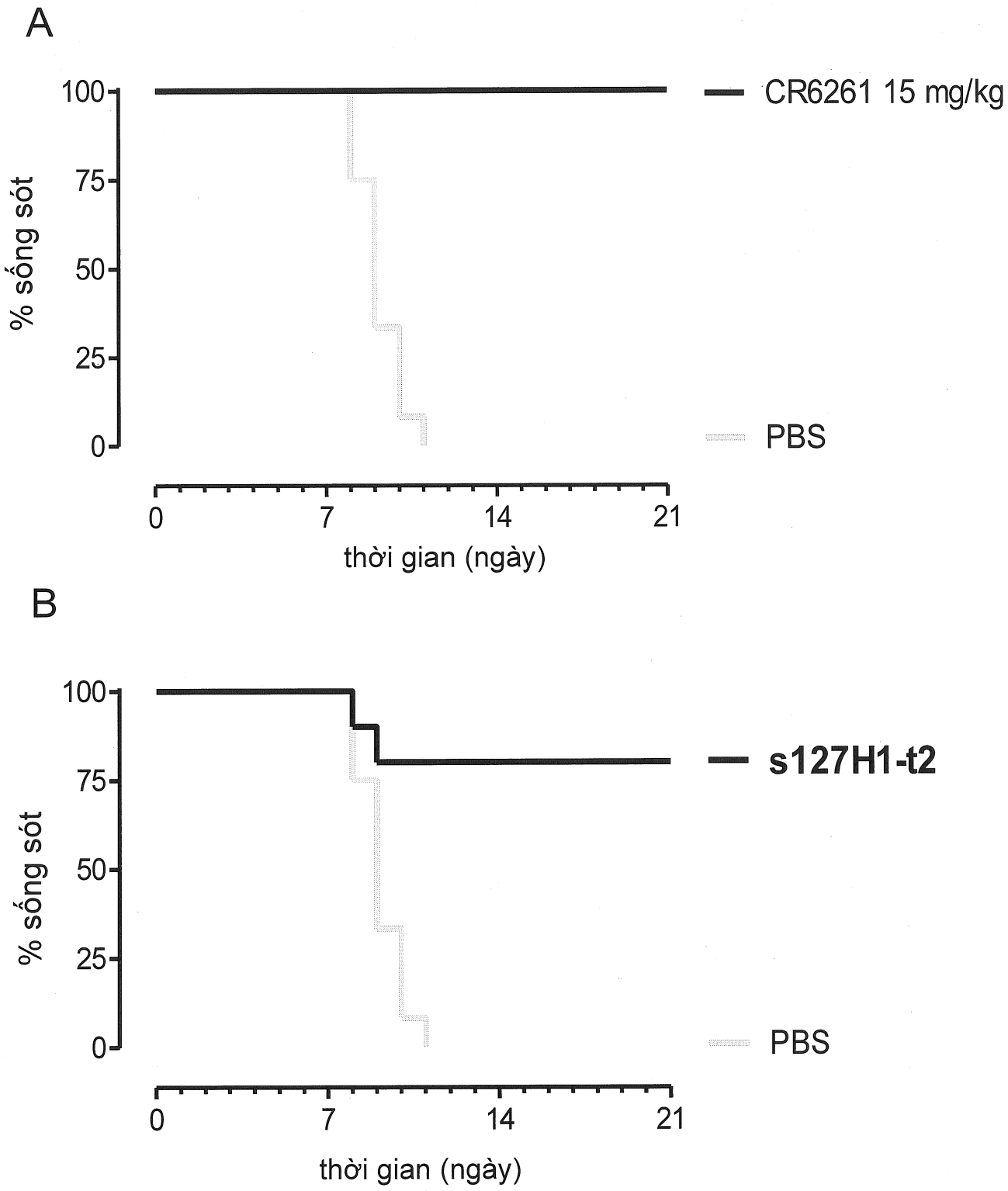

A
log EU/ml
4
3
2
1
0
-1
-2
-3
Bể PBS
1x
2x
3x
B
log EU/ml
4
3
2
1
0
-1
-2
-3
PBS
1x
2x
3x

HÌNH 17


A
Đường dốc OD
(DOD/độ pha loãng 10 lần)
0,4
0,3
0,2
0,1
0,0
PBS
1x
2x
3x

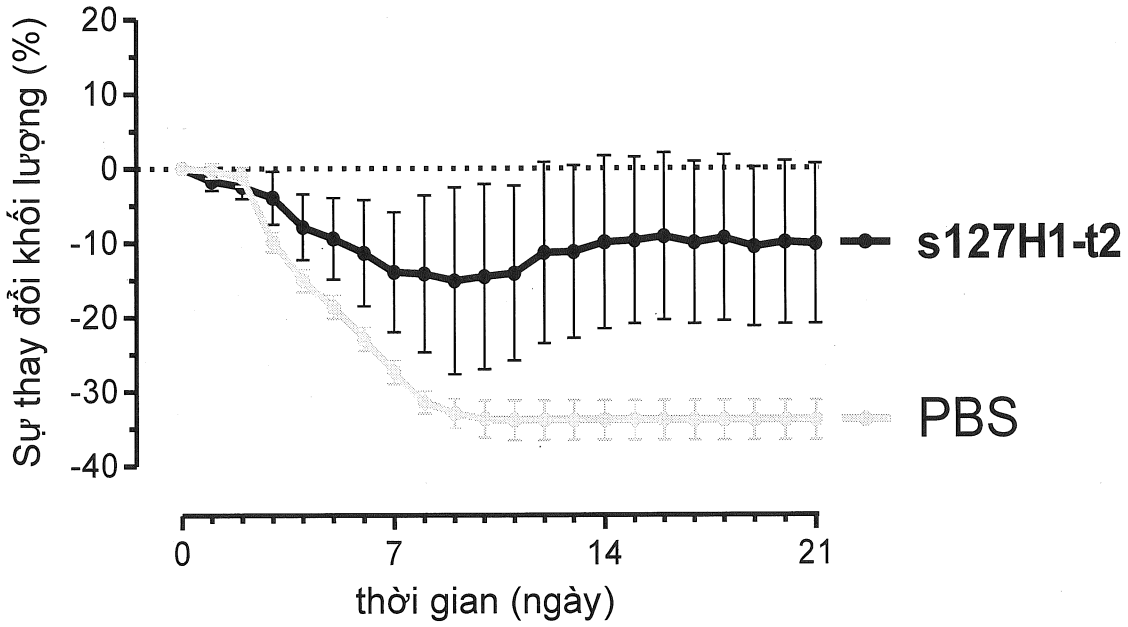

B
Đường dốc OD
(DOD/độ pha loãng 10 lần)
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0,0
CR9114
CR8020

HÌNH 18

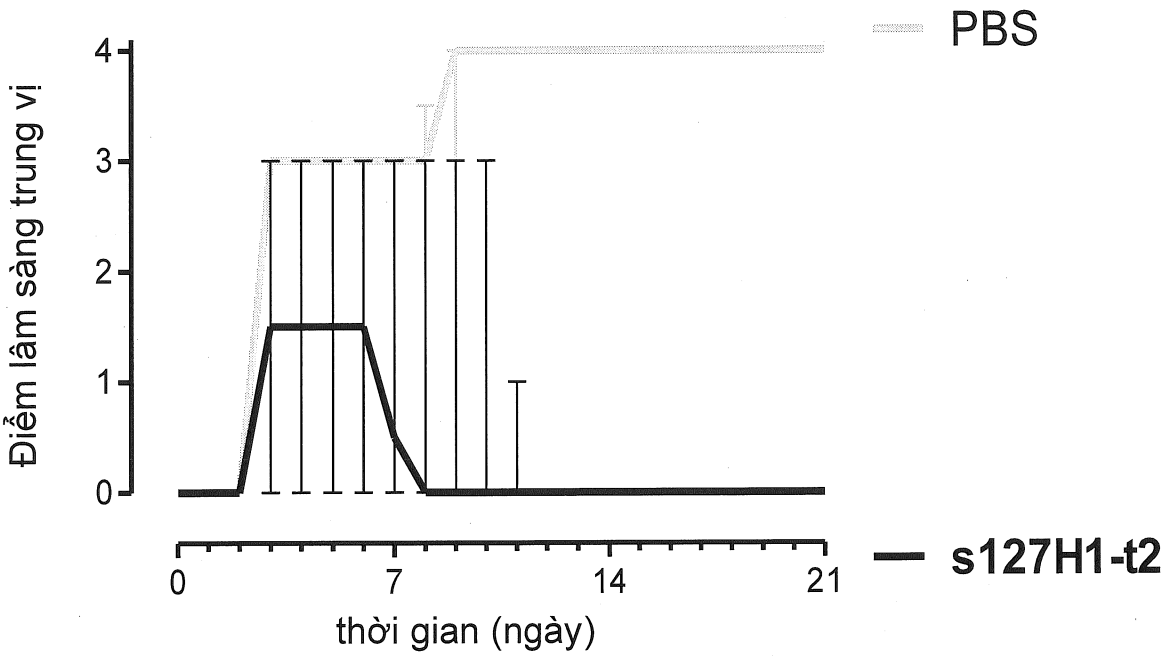

A
100
75
50
25
0
% sống sót
CR6261 15 mg/kg
PBS
0
7
14
21
thời gian (ngày)
B
100
75
50
25
0
% sống sót
s127H1-t2
PBS
0
7
14
21
thời gian (ngày)

HÌNH 19

C

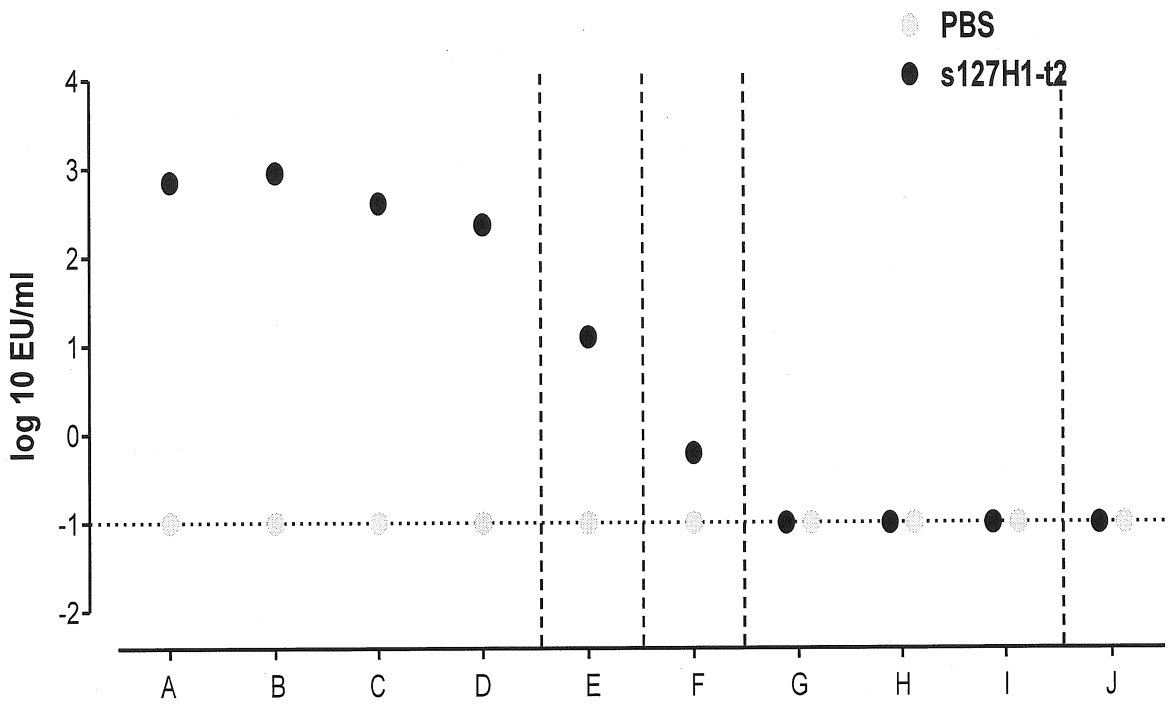


D



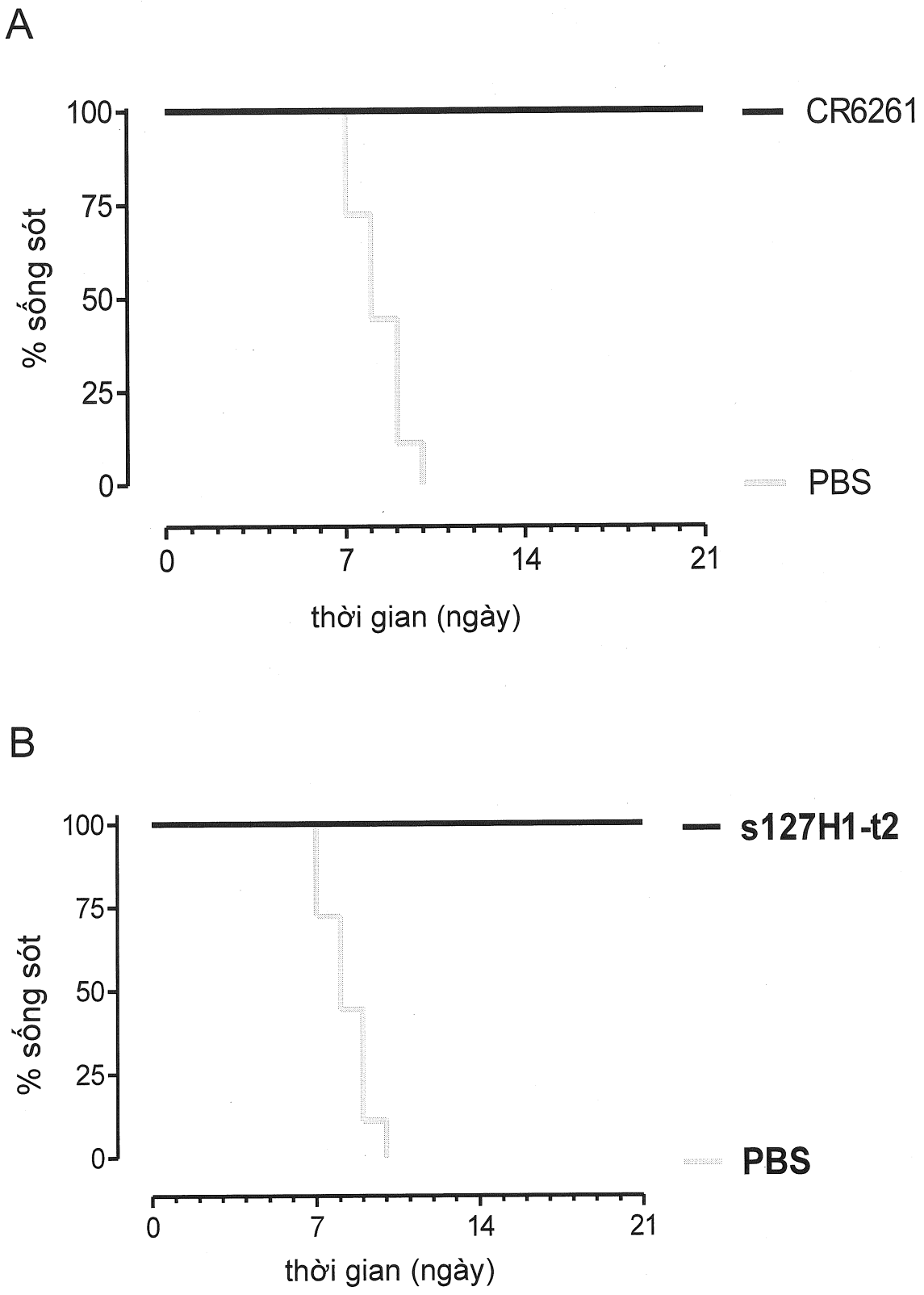
HÌNH 19 – tiếp

34/51



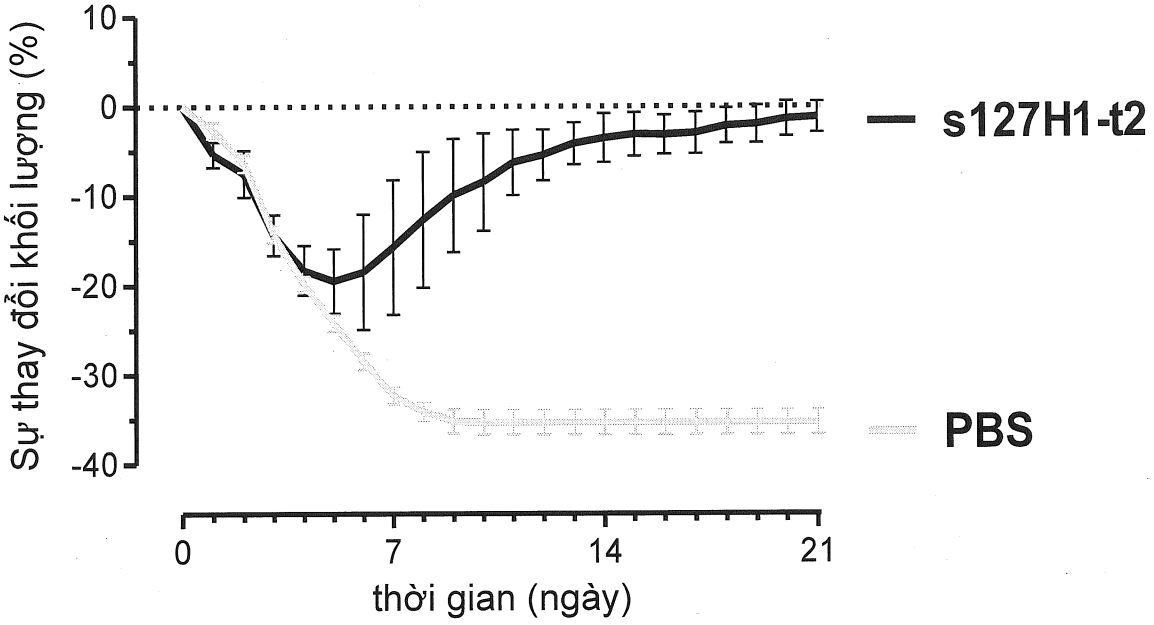
Mã	Chủng
A	H1 A/Brisbane/59/2007
B	H1 A/California/07/09
C	H1 A/New Caledonia/20/1999
D	H1 A/Puerto Rico/8/1934
E	H5 A/Vietnam/1203/2004
F	H9 A/Hong Kong/ 1073/1999
G	H3 A/Brisbane/10/2007
H	H3 A/Wisconsin/67/2005
I	H3 A/Texas/50/2012
J	H7 A/Netherlands/219/03

HÌNH 20

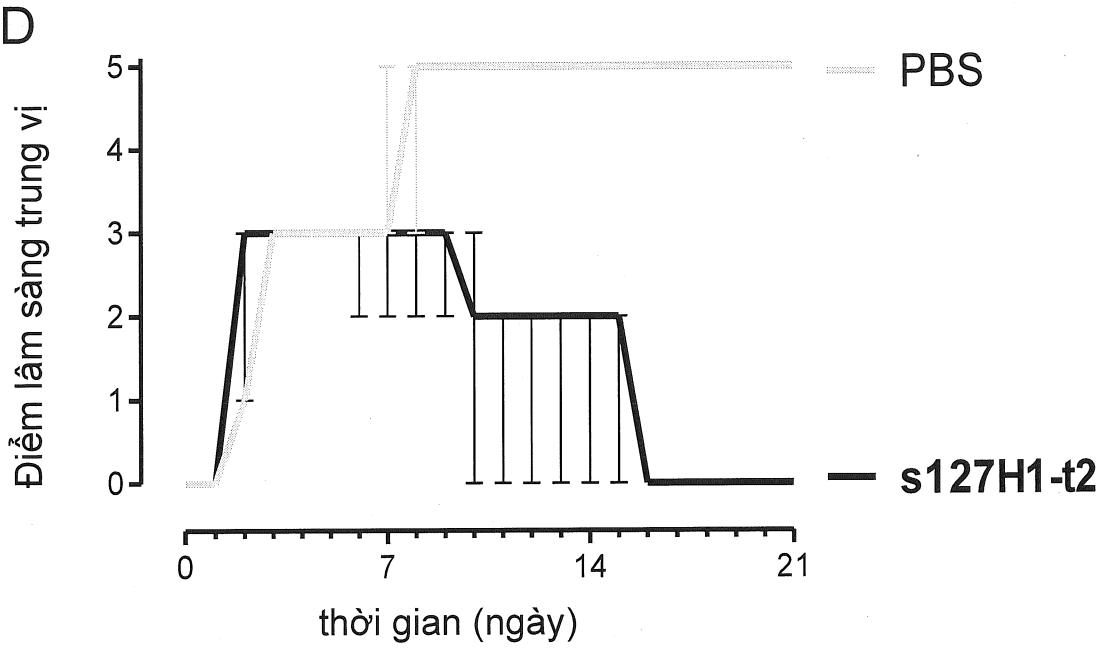

A
100
75
50
25
0
% sống sót
CR6261
PBS
0
7
14
21
thời gian (ngày)
B
100
75
50
25
0
% sống sót
s127H1-t2
PBS
0
7
14
21
thời gian (ngày)

HÌNH 21

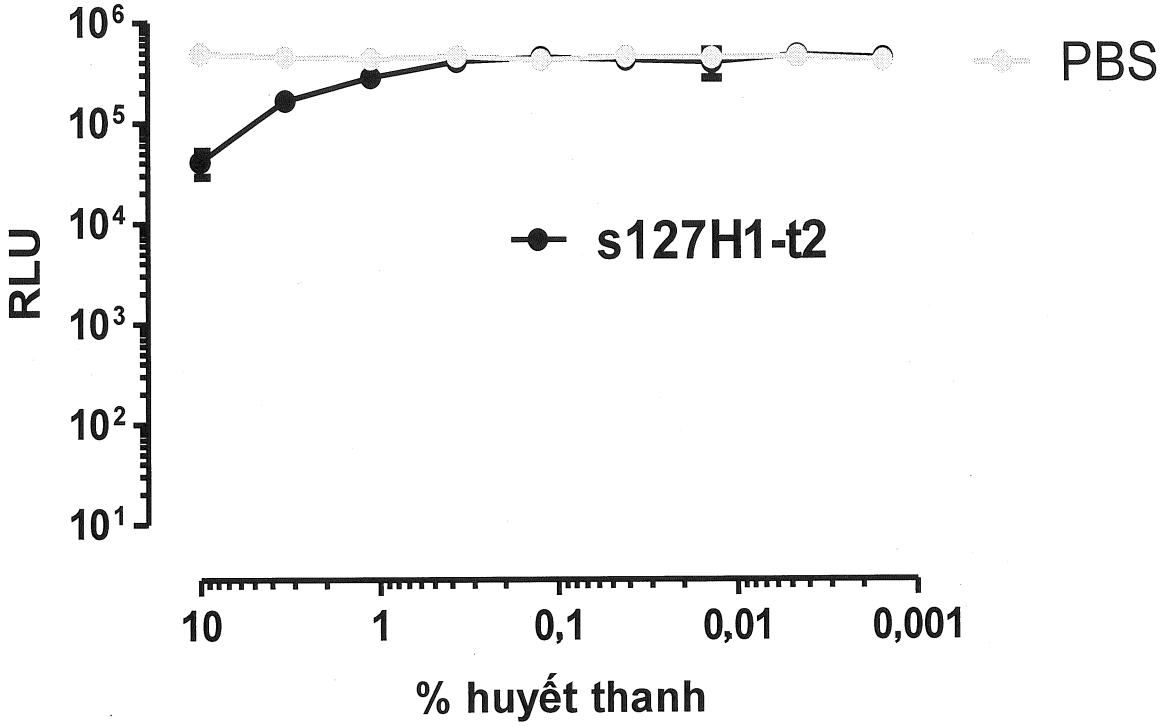
C



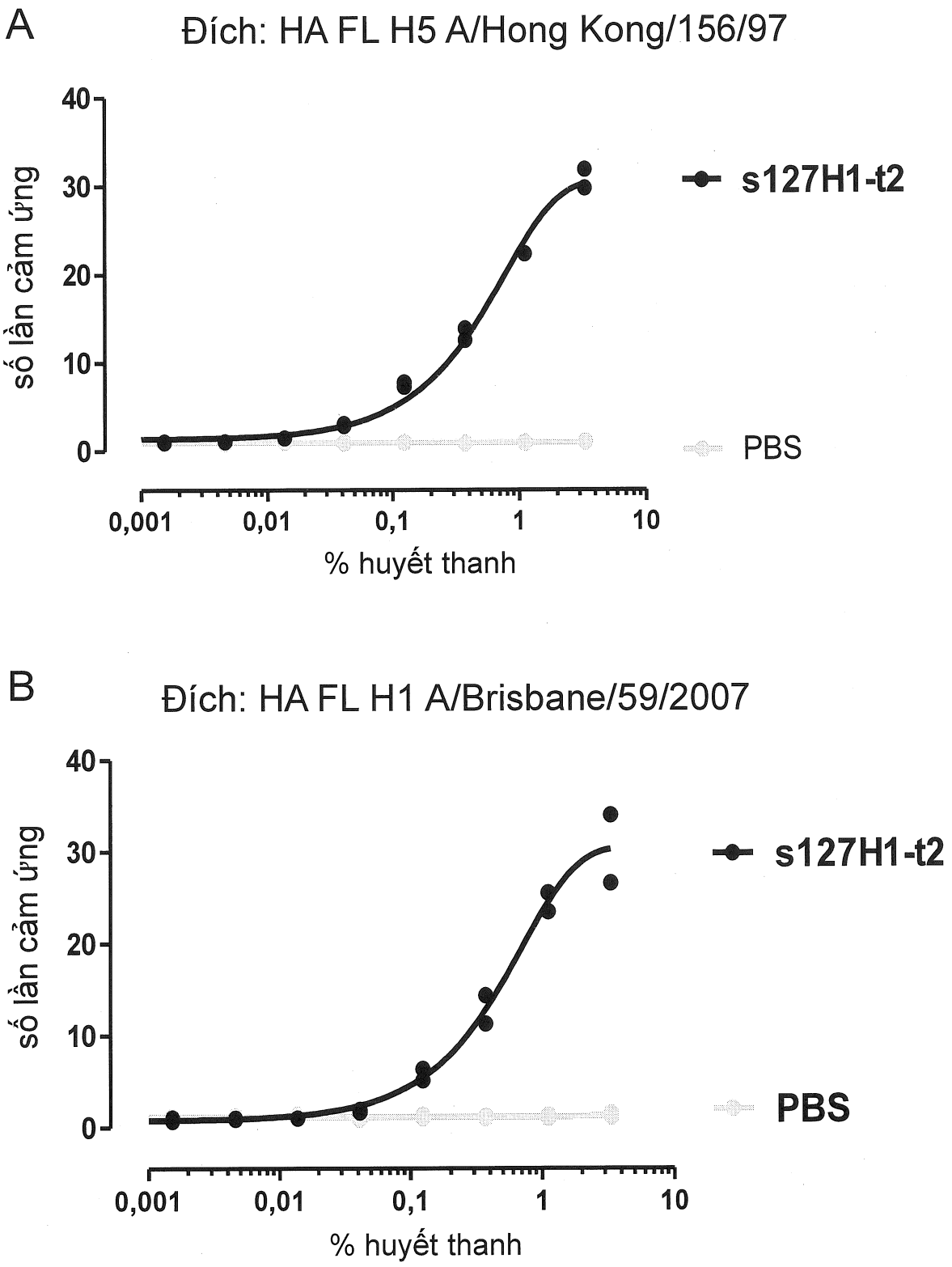
D



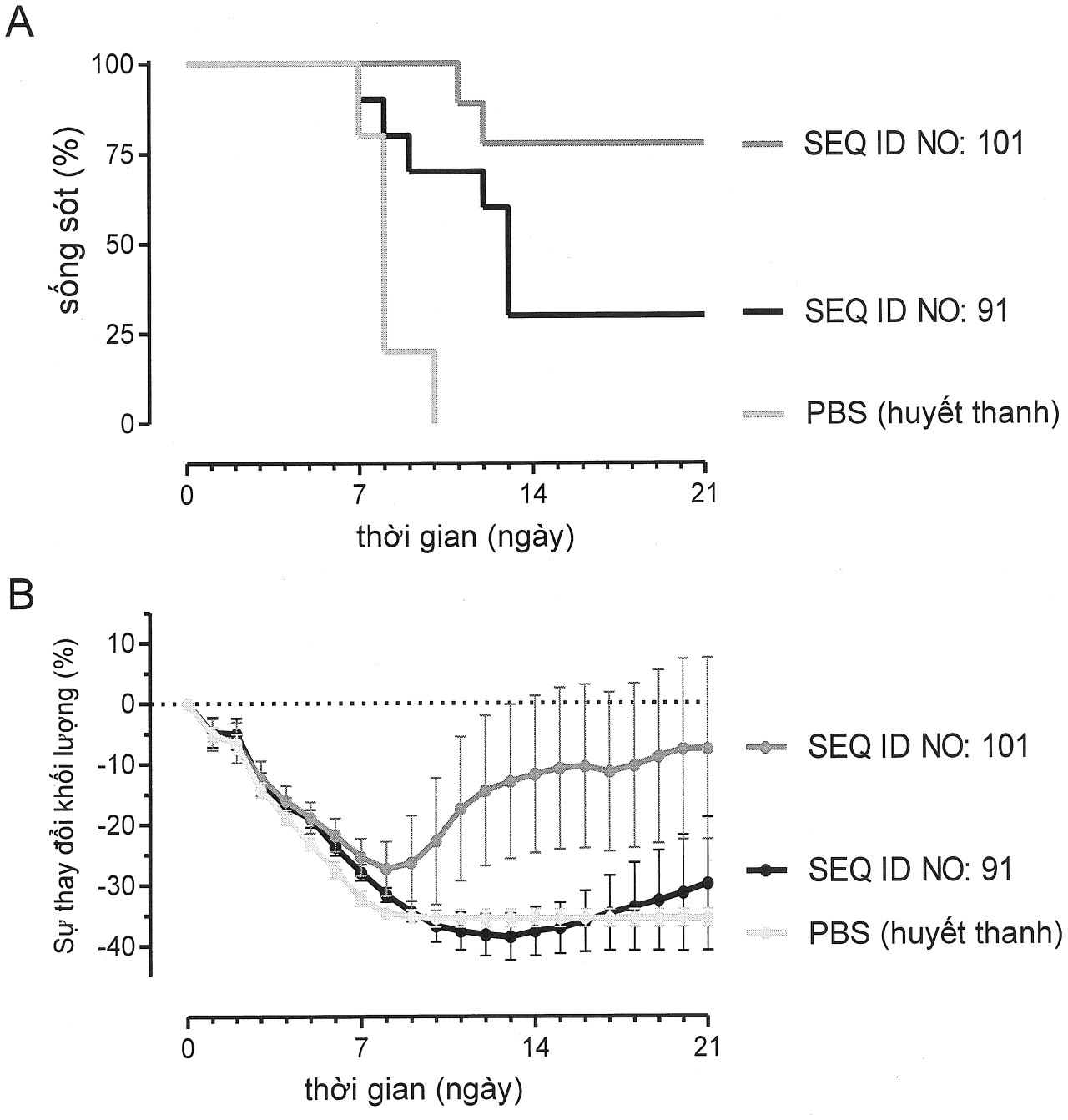
HÌNH 21 - tiếp


RLU
10^6
10^5
10^4
10^3
10^2
10^1
PBS
s127H1-t2
10
1
0,1
0,01
0,001
% huyết thanh

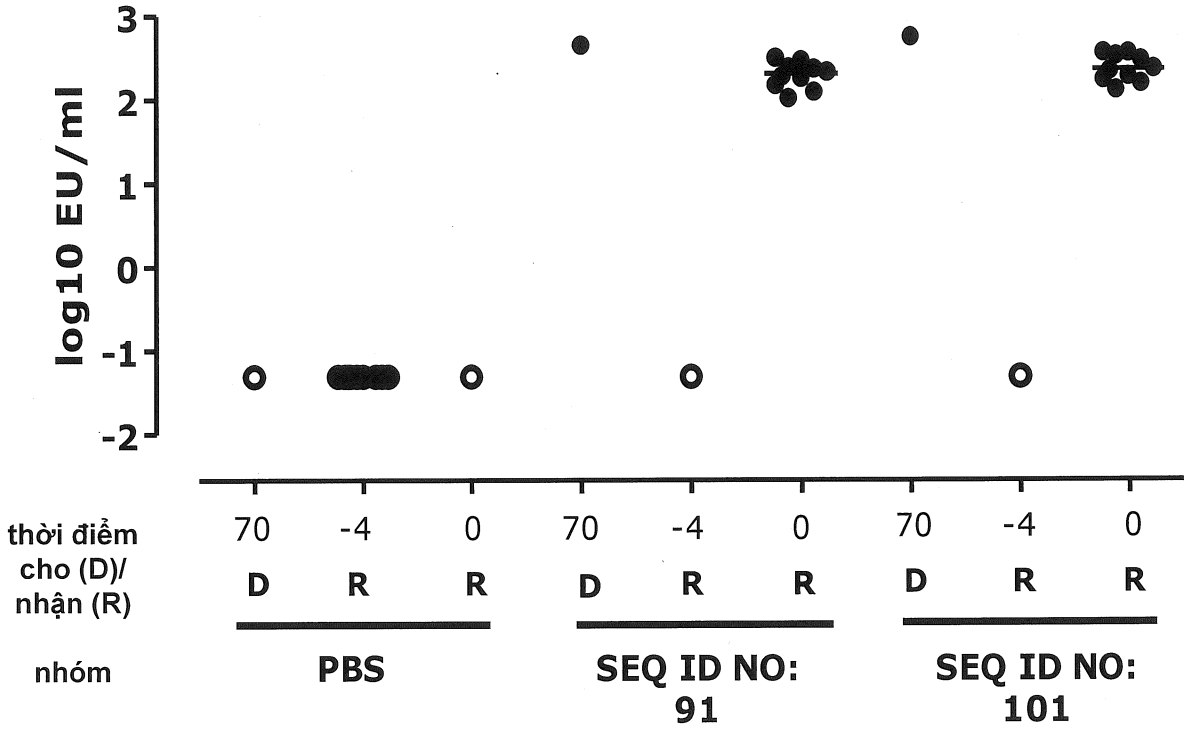
HÌNH 22


A
Đích: HA FL H5 A/Hong Kong/156/97
số lần cảm ứng
40
30
20
10
0
0,001
0,01
0,1
1
10
% huyết thanh
s127H1-t2
PBS
B
Đích: HA FL H1 A/Brisbane/59/2007
số lần cảm ứng
40
30
20
10
0
0,001
0,01
0,1
1
10
% huyết thanh
s127H1-t2
PBS

HÌNH 23

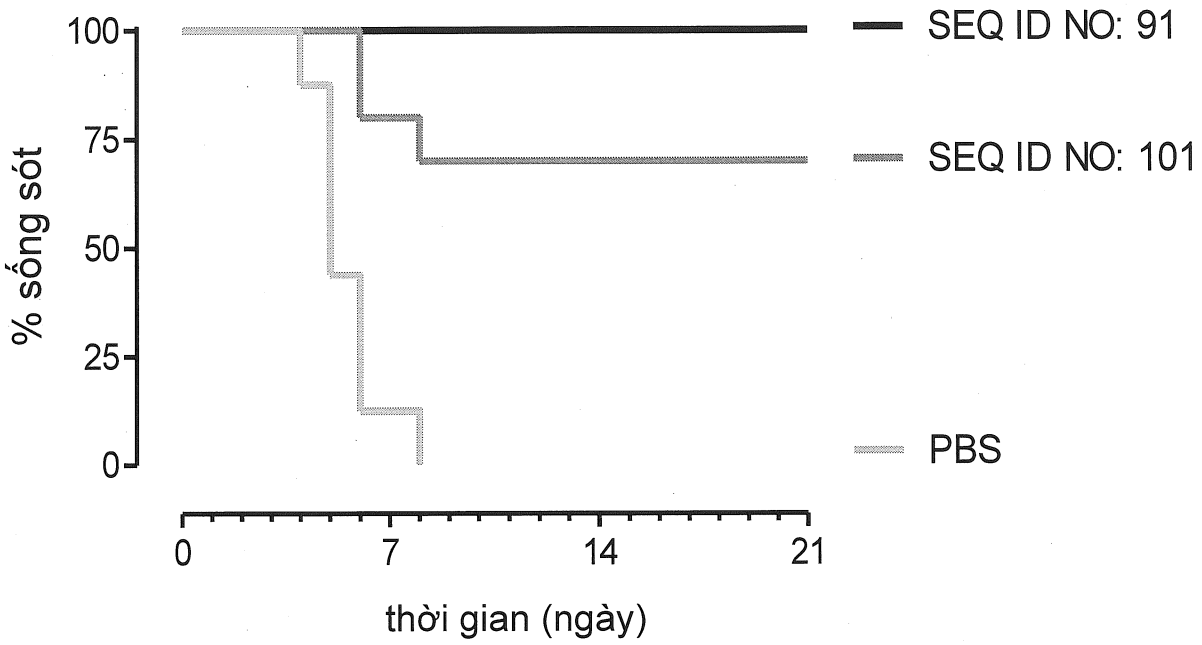

A
100
75
50
25
0
sống sót (%)
0
7
14
21
thời gian (ngày)
SEQ ID NO: 101
SEQ ID NO: 91
PBS (huyết thanh)
B
10
0
-10
-20
-30
-40
Sự thay đổi khối lượng (%)
0
7
14
21
thời gian (ngày)
SEQ ID NO: 101
SEQ ID NO: 91
PBS (huyết thanh)

HÌNH 24

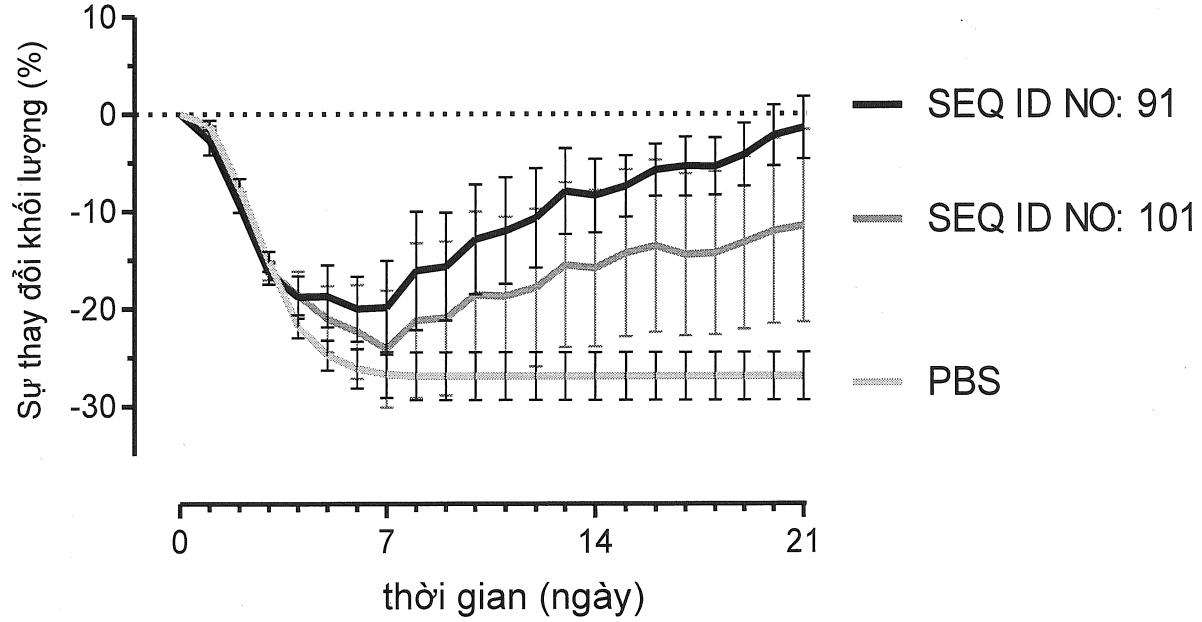

log10 EU/ml
3
2
1
0
-1
-2
thời điểm cho (D)/ nhận (R)
70
-4
0
70
-4
0
70
-4
0
D
R
R
D
R
R
D
R
R
nhóm
PBS
SEQ ID NO: 91
SEQ ID NO: 101

HÌNH 25

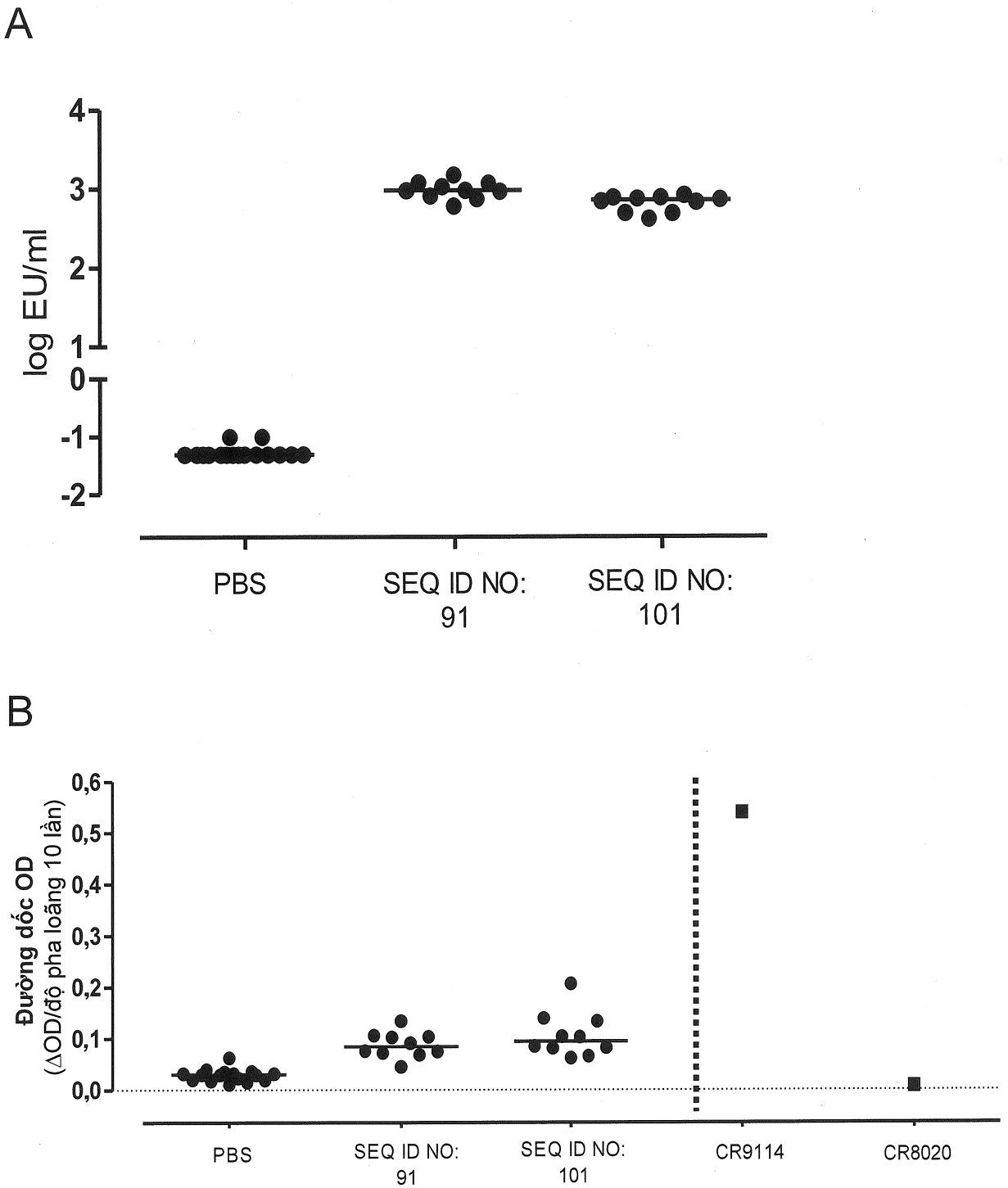
A


100
75
50
25
0
% sống sót
0
7
14
21
thời gian (ngày)
SEQ ID NO: 91
SEQ ID NO: 101
PBS

B

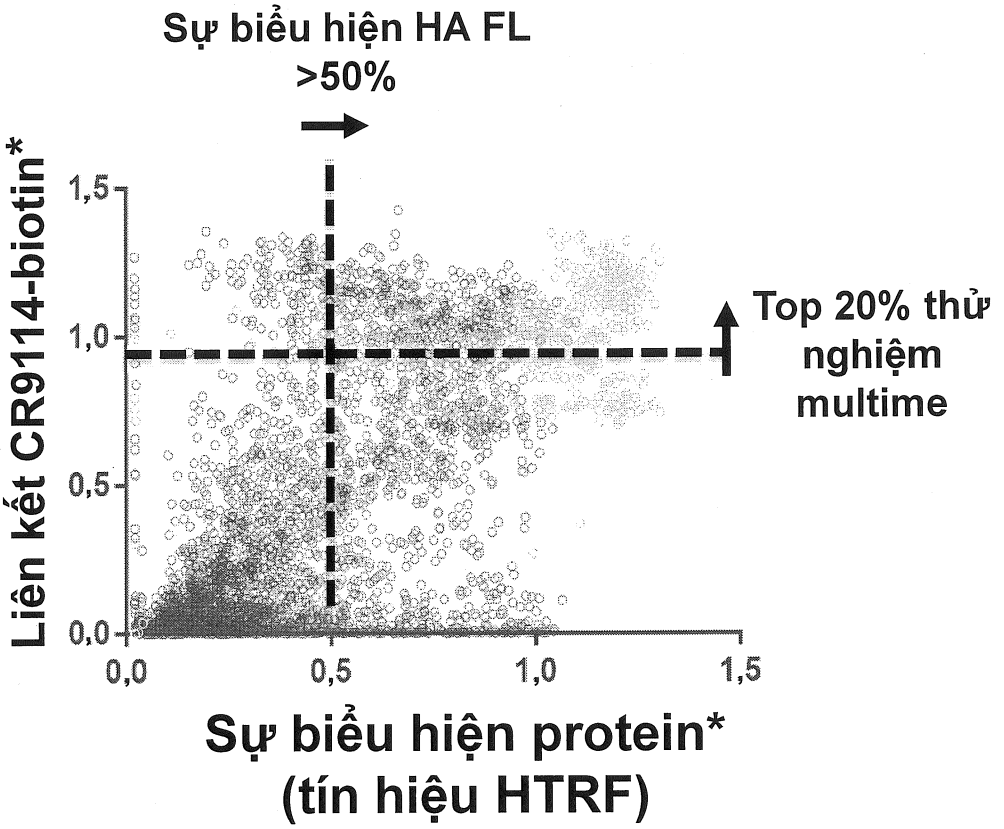

10
0
-10
-20
-30
Sự thay đổi khối lượng (%)
0
7
14
21
thời gian (ngày)
SEQ ID NO: 91
SEQ ID NO: 101
PBS

HÌNH 26

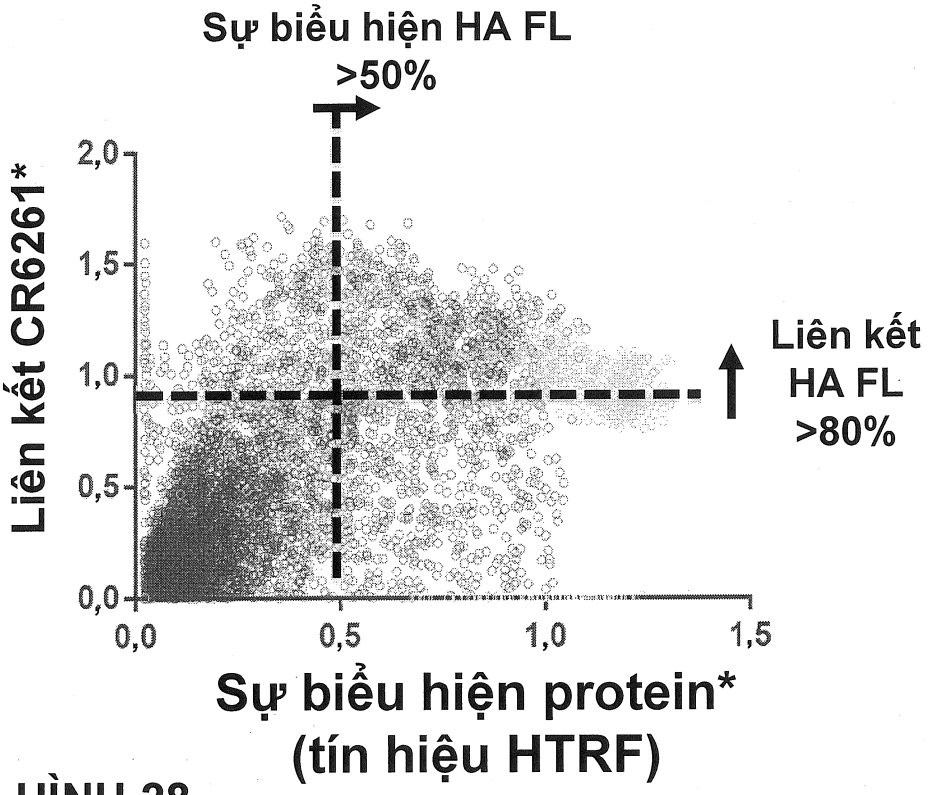

A
log EU/ml
4
3
2
1
0
-1
-2
PBS
SEQ ID NO: 91
SEQ ID NO: 101
B
Đường dốc OD
(ΔOD/độ pha loãng 10 lần)
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0,0
PBS
SEQ ID NO: 91
SEQ ID NO: 101
CR9114
CR8020

HÌNH 27

A

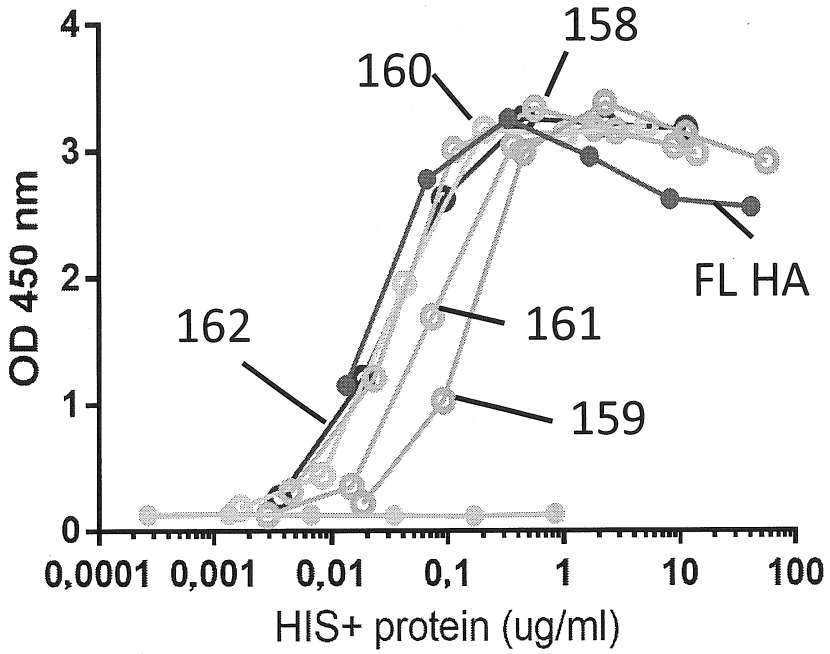

Sự biểu hiện HA FL
>50%
Liên kết CR9114-biotin*
1,5
1,0
0,5
0,0
Top 20% thử
nghiệm
multime
0,0
0,5
1,0
1,5
Sự biểu hiện protein*
(tín hiệu HTRF)

B

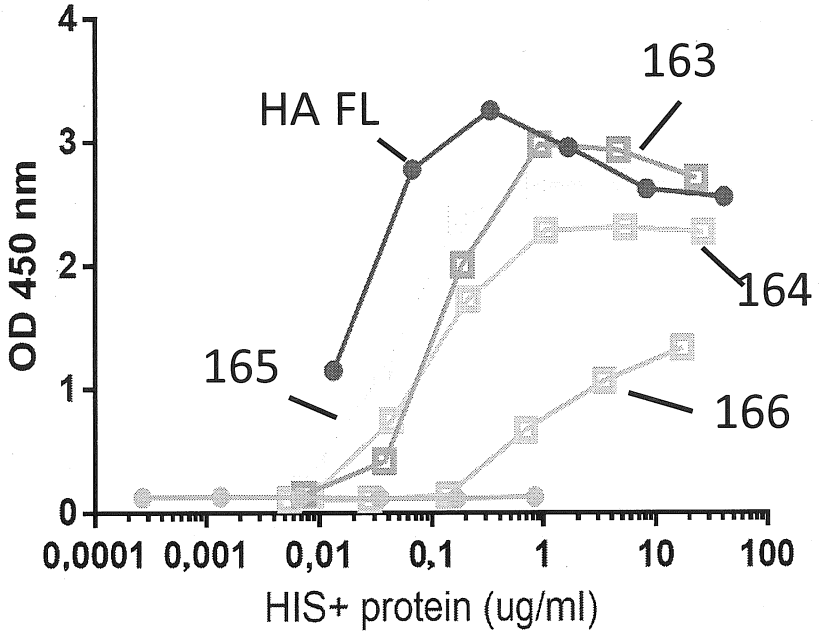

Sự biểu hiện HA FL
>50%
Liên kết CR6261*
2,0
1,5
1,0
0,5
0,0
Liên kết
HA FL
>80%
0,0
0,5
1,0
1,5
Sự biểu hiện protein*
(tín hiệu HTRF)

HÌNH 28

A

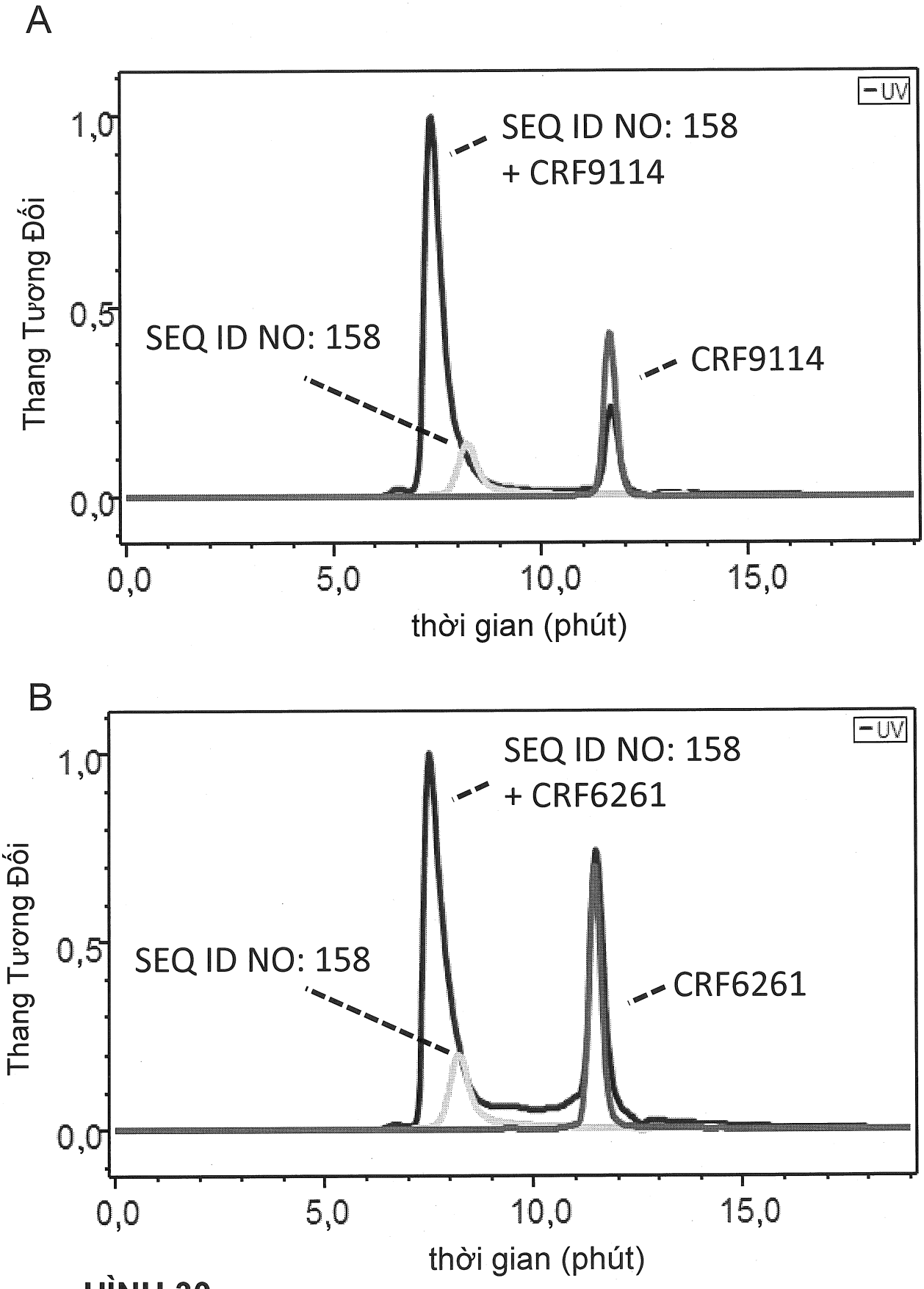

158
160
FL HA
162
161
159
OD 450 nm
0
1
2
3
4
0,0001
0,001
0,01
0,1
1
10
100
HIS+ protein (ug/ml)

B

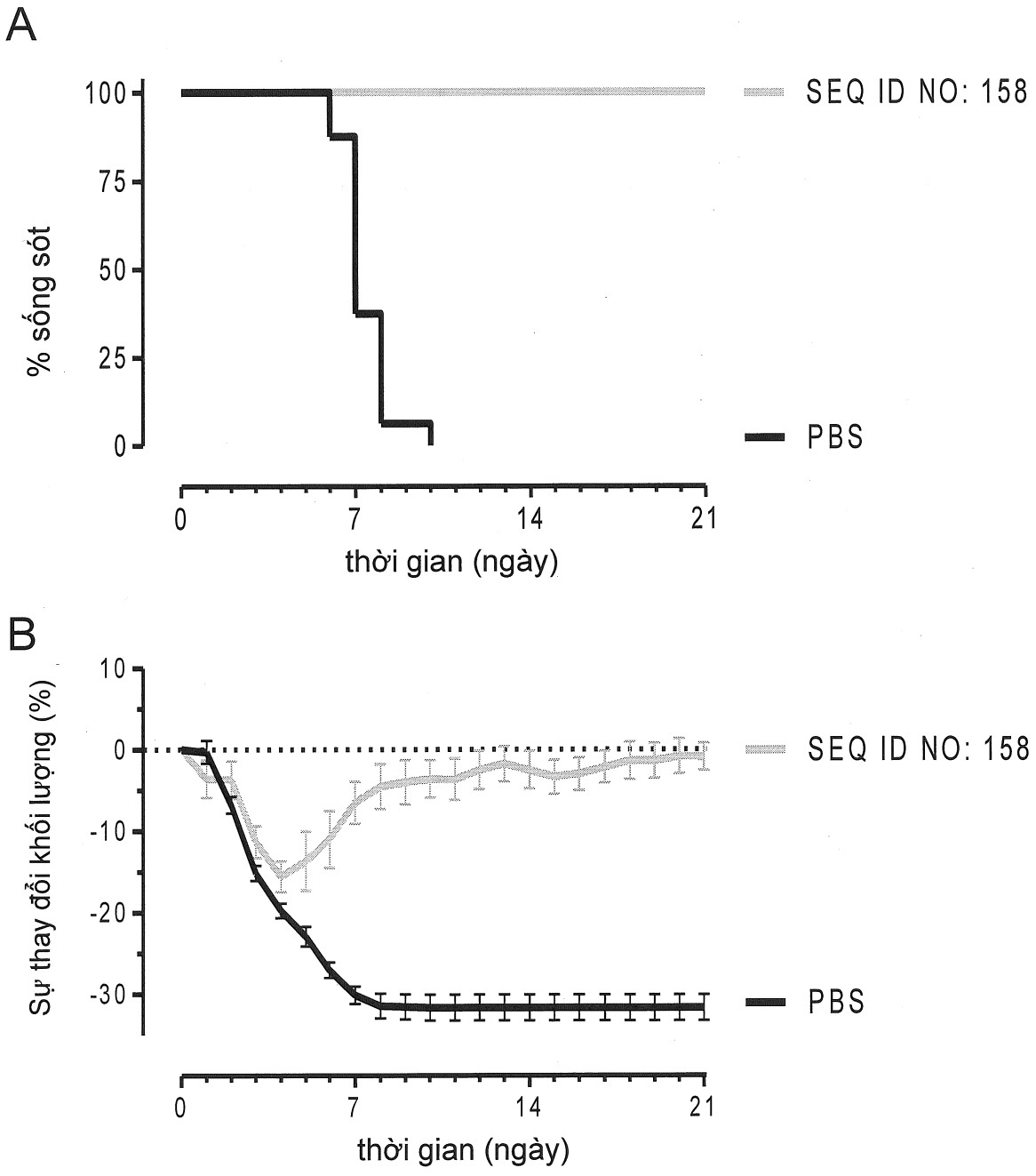

HA FL
163
164
165
166
OD 450 nm
0
1
2
3
4
0,0001
0,001
0,01
0,1
1
10
100
HIS+ protein (ug/ml)

HÌNH 29

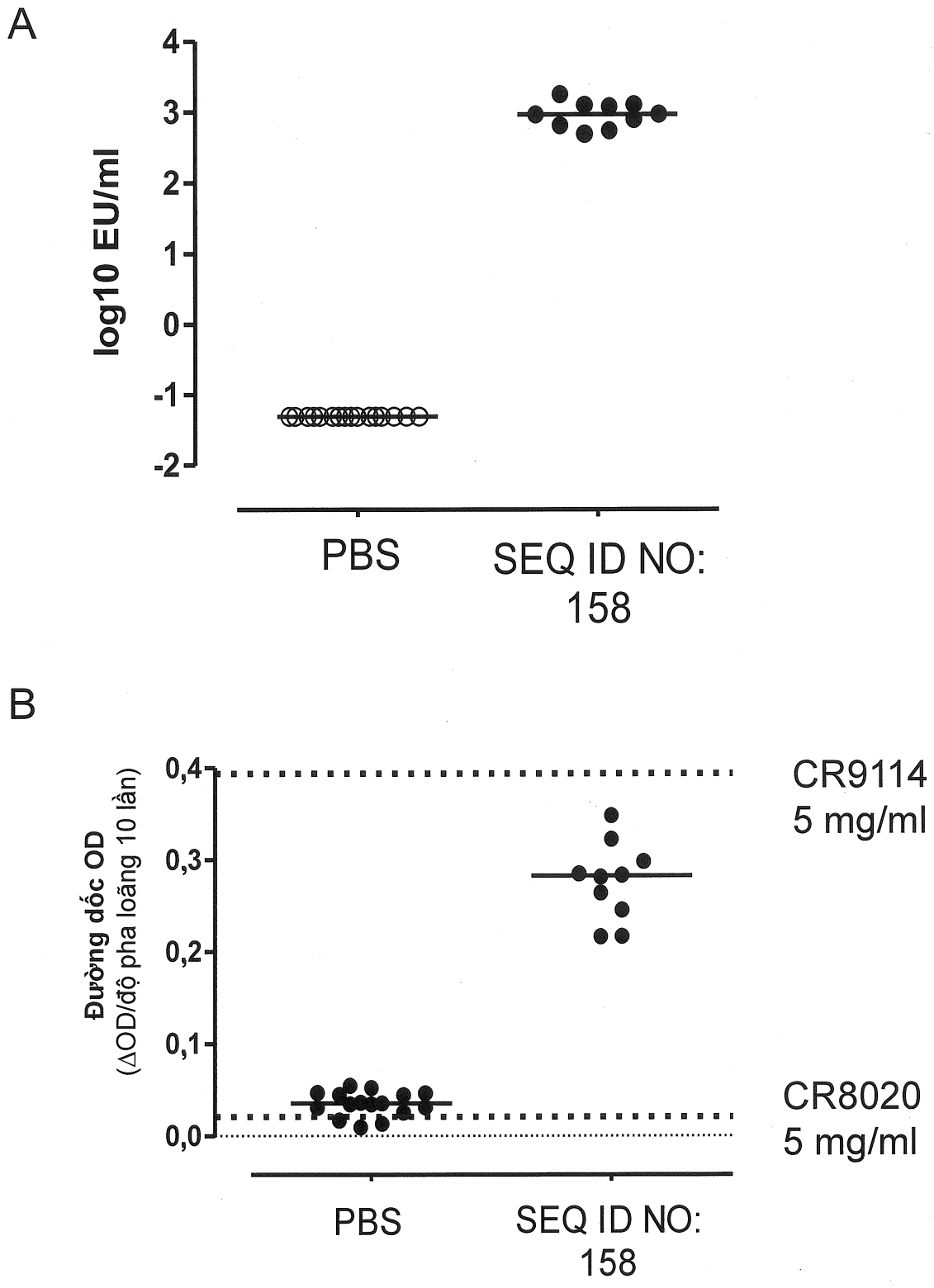
45/51


A
UV
SEQ ID NO: 158
+ CRF9114
SEQ ID NO: 158
CRF9114
Thang Tương Đối
1,0
0,5
0,0
0,0
5,0
10,0
15,0
thời gian (phút)
B
UV
SEQ ID NO: 158
+ CRF6261
SEQ ID NO: 158
CRF6261
Thang Tương Đối
1,0
0,5
0,0
0,0
5,0
10,0
15,0
thời gian (phút)

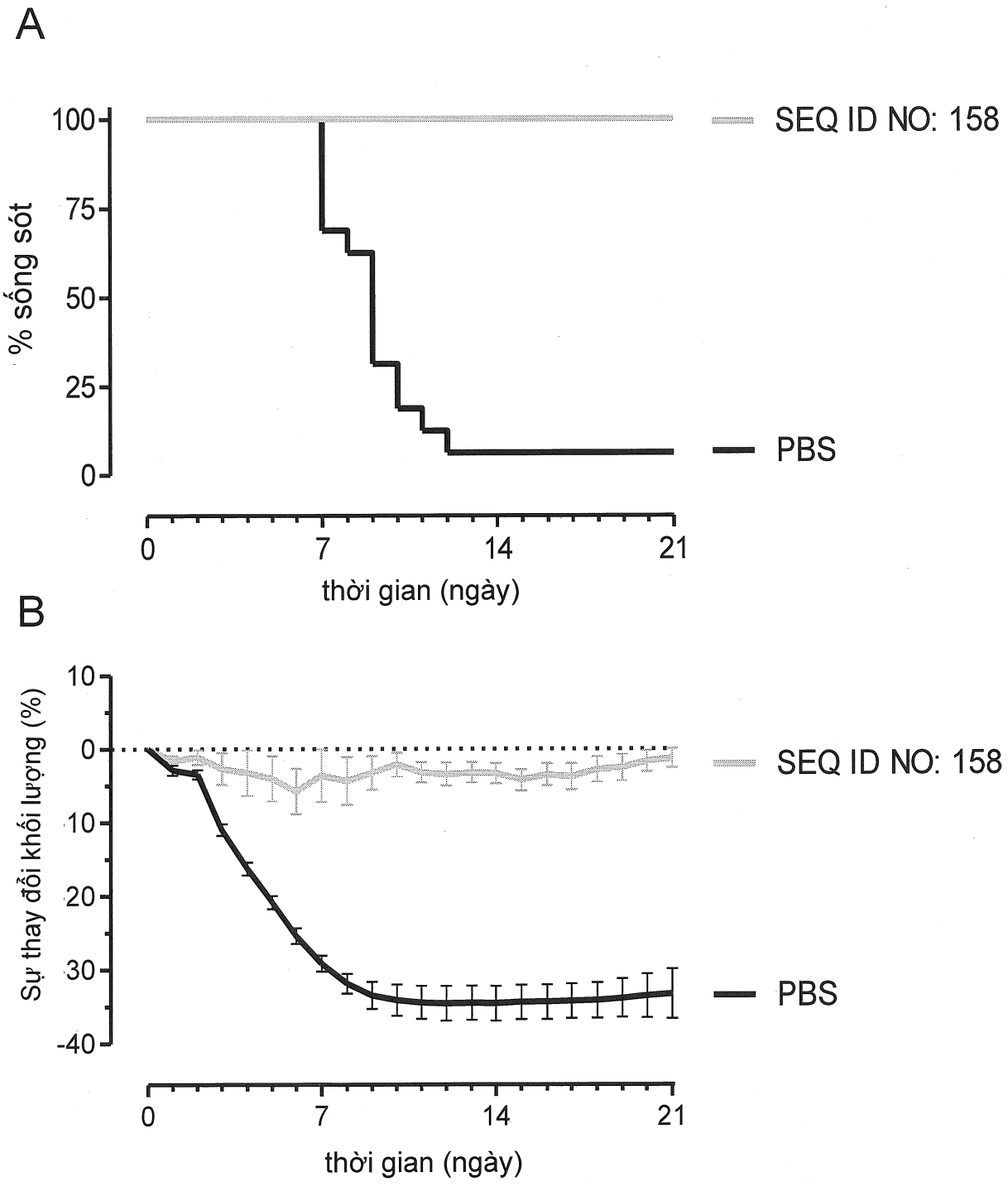
HÌNH 30


A
100
75
50
25
0
% sống sót
SEQ ID NO: 158
PBS
0
7
14
21
thời gian (ngày)
B
10
0
-10
-20
-30
Sự thay đổi khối lượng (%)
SEQ ID NO: 158
PBS
0
7
14
21
thời gian (ngày)

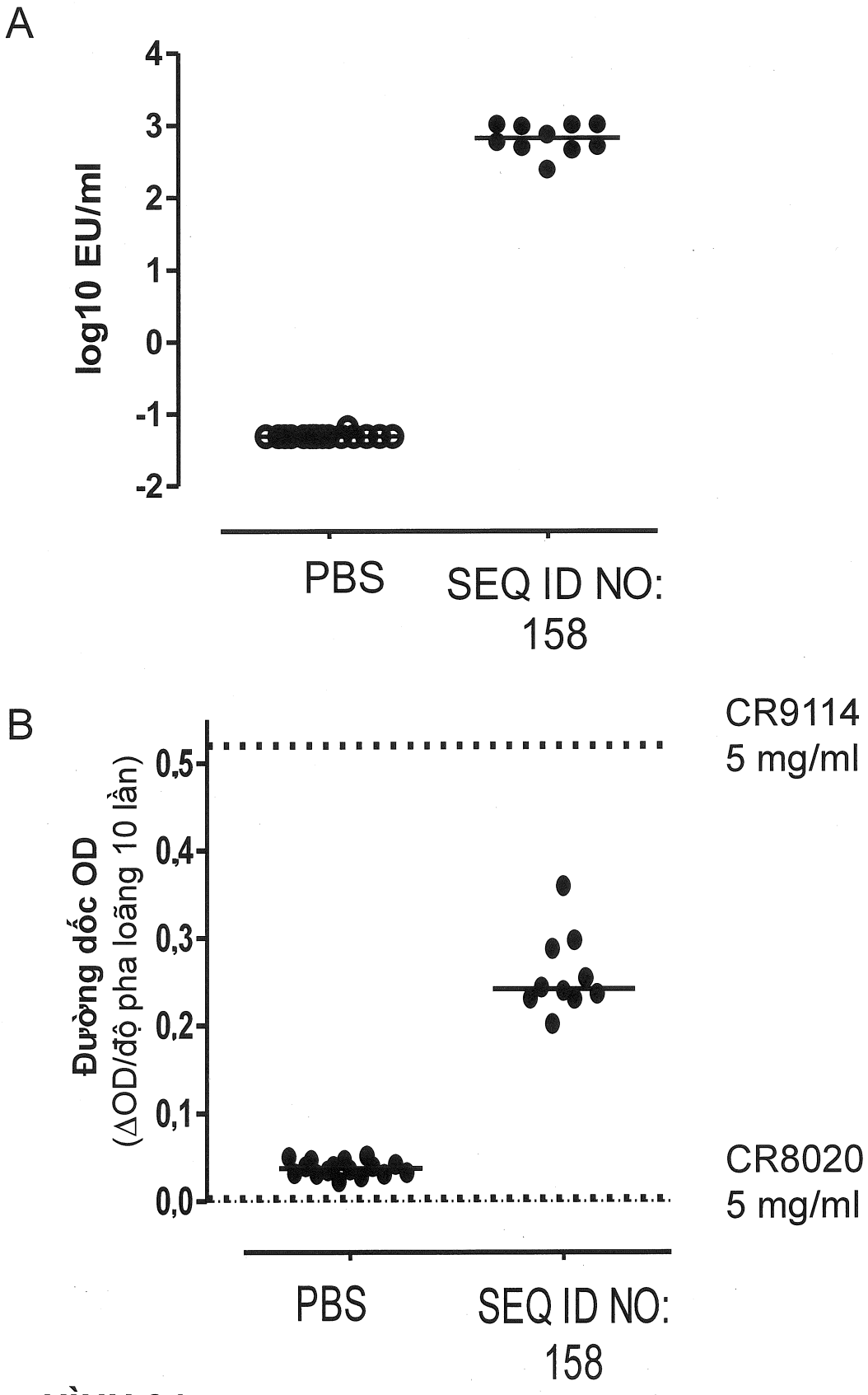
HÌNH 31


A
log10 EU/ml
4
3
2
1
0
-1
-2
PBS
SEQ ID NO: 158
B
Đường dốc OD
(ΔOD/độ pha loãng 10 lần)
0,4
0,3
0,2
0,1
0,0
CR9114
5 mg/ml
CR8020
5 mg/ml
PBS
SEQ ID NO: 158

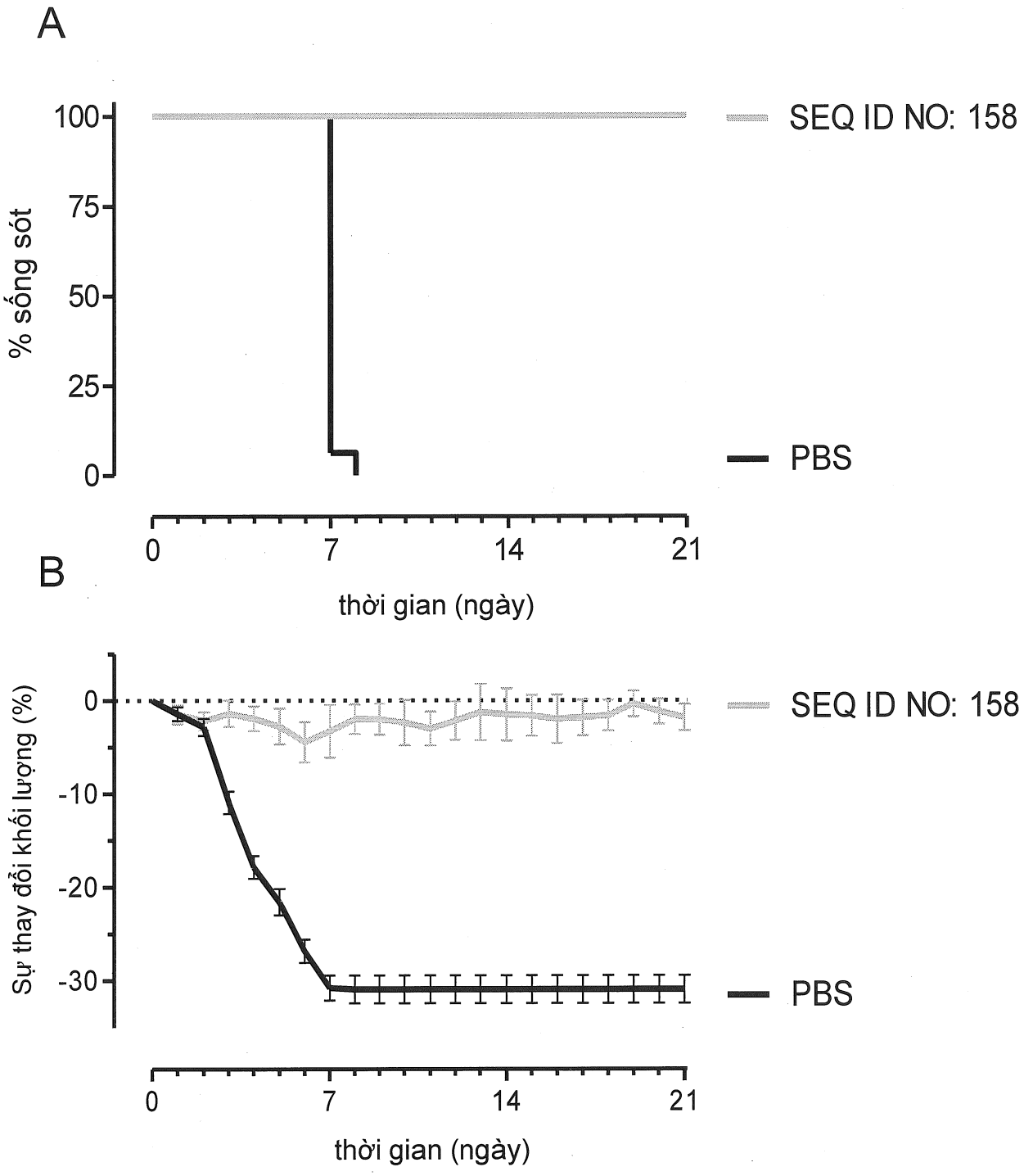
HÌNH 32


A
100
75
50
25
0
% sống sót
SEQ ID NO: 158
PBS
0
7
14
21
thời gian (ngày)
B
10
0
-10
-20
-30
-40
Sự thay đổi khối lượng (%)
SEQ ID NO: 158
PBS
0
7
14
21
thời gian (ngày)

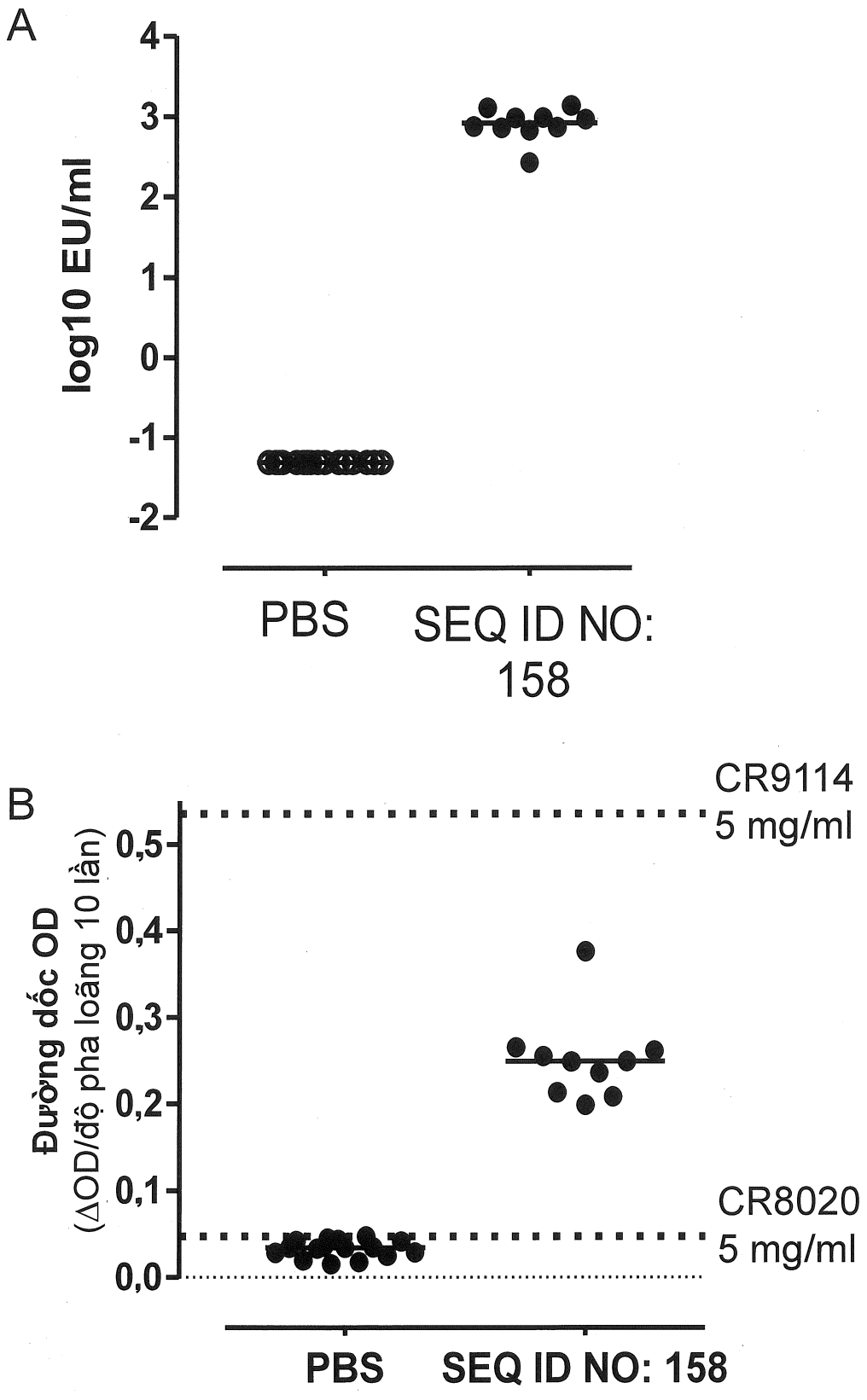
HÌNH 33


A
log10 EU/ml
4
3
2
1
0
-1
-2
PBS
SEQ ID NO: 158
B
Đường dốc OD
(ΔOD/độ pha loãng 10 lần)
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0,0
CR9114
5 mg/ml
CR8020
5 mg/ml
PBS
SEQ ID NO: 158

HÌNH 34


A
100
75
50
25
0
% sống sót
0
7
14
21
thời gian (ngày)
SEQ ID NO: 158
PBS
B
0
-10
-20
-30
Sự thay đổi khối lượng (%)
0
7
14
21
thời gian (ngày)
SEQ ID NO: 158
PBS

HÌNH 35


A
log10 EU/ml
4
3
2
1
0
-1
-2
PBS
SEQ ID NO: 158
B
Đường dốc OD
(ΔOD/độ pha loãng 10 lần)
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0,0
CR9114
5 mg/ml
CR8020
5 mg/ml
PBS
SEQ ID NO: 158

HÌNH 36