(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) **1-0031881**

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

(13) **B**

(21) 1-2017-00457 (22) 09/07/2015
(86) PCT/EP2015/065663 09/07/2015 (87) WO/2016/005482 14/01/2016
(30) 14176459.7 10/07/2014 EP; 62/062,754 10/10/2014 US; 14195143.4 27/11/2014 EP; 15155761.8 19/02/2015 EP
(45) 25/05/2022 410 (43) 26/06/2017 351A
(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 MULTIME, PHÂN TỬ AXIT NUCLEIC MÃ HÓA POLYPEPTIT VÀ VECTƠ CHỨA PHÂN TỬ AXIT NUCLEIC NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến polypeptit vùng gốc hemagglutinin cúm multime. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến phân tử axit nucleic mã hóa polypeptit, chế phẩm chứa polypeptit và vectơ chứa phân tử axit nucleic để ngăn ngừa và/hoặc 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 hai polypeptit gốc H3 và HA được biểu hiện ở E. coli và do đó thiếu glycan mà là một phần của 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 này 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 tính miễn dịch hoặc sự bảo vệ từ dữ liệu thử thách cúm được thể hiện, do vậy khả năng gây miễn dịch và hiệu quả của polypeptit này chưa được biết đến.

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. Đáng chú ý là trong protein HA H3 phần bị loại bỏ chứa epitop trung hòa rộng, ví dụ các epitop CR8020 và CR8043. Polypeptit lại chứa miền trime hóa foldon ở đầu tận cùng C và cũng được tạo ra ở E. coli, do vậy

thiếu glycan có trong tự nhiên trên HA virut. Polypeptit liên kết kháng thể trung hòa rộng và là 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 tương đương có nguồn gốc từ H5N1 A/ Viet Nam/1203/2004 chỉ mang lại sự bảo vệ hạn chế ở mẫu thử thách này. Hơn nữa, chỉ một chủng cúm được dùng để thử thách các con vật với liều lượng tương đối thấp được sử dụng (1-2 LD90), do đó không thiết lập được sự bảo vệ chống lại nhiều chủng cúm, điều kiện tiên quyết đối với vacxin phổ cập.

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 multime gây miễn dịch mới có chứa miền gốc hemagglutinin cúm và thiếu đầu hình cầu, được gọi là các polypeptit miền gốc hemagglutinin (HA) cúm. Các polypeptit multime có khả năng gây ra đáp ứng miễn dịch khi được dùng cho đối tượng, cụ thể là 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 không chứa HA1 và/hoặc HA2 nguyên chiều dài của virut cúm.

Sáng chế đề xuất các polypeptit miền gốc hemagglutinin cúm multime mới, trong đó các polypeptit multime này có chứa ít nhất là monome miền gốc hemagglutinin cúm thứ nhất và monome miền gốc hemagglutinin cúm thứ hai, mỗi monome thứ nhất và monome thứ hai này 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, trong đó mảnh đầu tận cùng C HA1 này được liên kết với (b) miền HA2 hemagglutinin cúm, 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, và

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

(d) trong đó monome thứ nhất được liên kết với monome thứ hai bằng cầu đisulfua giữa axit amin ở vị trí 411 của monome thứ nhất và axit amin ở vị trí 419 của monome thứ hai.

Theo sáng chế, cầu đisulfua do đó tạo thành liên kết chéo cộng hóa trị giữa các monome riêng lẻ trong multime.

Theo các phương án nhất định, polypeptit multime là trime, tức là có chứa ba monome. Theo sáng chế, mỗi monome được liên kết với monome khác bằng cầu đisulfua giữa axit amin ở vị trí 411 của một monome với axit amin ở vị trí 419 của monome khác. Lưu ý rằng việc đánh số được sử dụng là theo SEQ ID NO: 1. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực có thể xác định được các vị trí tương đương trong các trình tự HA khác.

Theo các phương án nhất định, miền HA1 và miền HA2 có nguồn gốc từ kiểu phụ virut cúm A có nguồn gốc từ nhóm phát sinh loài 1.

Theo các phương án nhất định, miền HA1 và miền HA2 có nguồn gốc từ kiểu phụ virut cúm A có chứa HA thuộc kiểu phụ H1.

Theo các phương án nhất định, 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). Theo các phương án nhất định, mảnh gốc đầu tận cùng N HA1 do đó có chứa các axit amin 1-52 của HA1, và mảnh gốc đầu tận cùng C HA1 có chứa các axit amin 321-cuối (tức là axit amin đầu tận cùng C của HA1) của HA1. Do đó, theo các phương án nhất định, sự loại bỏ trong mảnh HA1 có chứa trình tự axit amin từ axit amin ở vị trí 53 đến và bao gồm axit amin ở vị trí 320. Theo một số phương án, polypeptit không chứa trình tự tín hiệu. Theo các phương án nhất định, mảnh đầu tận cùng N HA1 do đó có chứa các axit amin 18-52 của HA1, trong đó p là axit amin thứ nhất của phân tử HA trưởng thành (ví dụ p=18 trong trường hợp của SEQ ID NO: 1).

Theo các phương án nhất định, miền HA1 và miền HA2 có nguồn gốc từ kiểu phụ virut cúm A có nguồn gốc từ nhóm phát sinh loài 2.

Theo các phương án nhất định, miền HA1 và miền HA2 có nguồn gốc từ kiểu phụ virut cúm A có chứa HA thuộc kiểu phụ H3.

Các polypeptit multime theo sáng chế do đó có chứa ít nhất là hai monome, mỗi momome có chứa miền HA1, miền HA1 này có chứa mảnh đầu tận cùng N HA1, được liên kết, trực tiếp hoặc thông qua trình tự liên kết với mảnh đầu tận cùng C HA1, và miền HA2. Theo các phương án nhất định, axit amin đầu tận cùng N của miền HA2 được liên kết trực tiếp với axit amin đầu tận cùng C của mảnh đầu tận cùng C HA1.

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 của monome 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).

Monome miền gốc hemagglutinin cúm trong các polypeptit gây miễn dịch theo sáng chế về cơ bản nhỏ hơn HA0, tốt hơn là thiếu toàn bộ hoặc gần như toàn bộ đầu hình cầu của HA. Tốt hơn là, monome gây miễn dịch có chiều dài không lớn hơn 360, tốt hơn là không lớn hơn 350, 340, 330, 320, 310, 305, 300, 295, 290, 285, 280, 275, hoặc 270 axit amin. Theo các phương án nhất định, các polypeptit gây miễn dịch có chiều dài nằm trong khoảng từ khoảng 250 đến khoảng 350, tốt hơn là từ khoảng 260 đến khoảng 340, tốt hơn là từ khoảng 270 đến khoảng 330.

Polypeptit theo sáng chế không chứa HA1 nguyên chiều dài.

Theo một số phương án, polypeptit được glycosyl hóa.

Theo sáng chế, các polypeptit còn chứa một hoặc nhiều đột biến bổ sung trong miền HA1 và/hoặc miền HA2, khi so với trình tự axit amin của HA kiểu dại, cụ thể là HA mà miền HA1 và miền HA2 nằm trên đó.

Theo các phương án nhất định, các polypeptit theo sáng chế có chứa epitop miền gốc bảo toàn của kháng thể trung hòa chéo nhóm 1 CR6261 (như được bộc lộ trong WO2008/028946) và/hoặc của kháng thể CR9114 (như mô tả trong WO2013/007770), kháng thể có khả năng liên kết và làm trung hòa cả virut cúm nhóm 1 và nhóm 2, cũng như là 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 các phương án nhất định, các polypeptit không liên kết với CR8020 và CR8057 (đã mô tả trong WO 2010/130636), mà là kháng thể đơn dòng mà chỉ liên kết với virut cúm H3. Các polypeptit vùng gốc hemagglutinin của virut cúm được đề cập trong sáng chế thích hợp để sử dụng trong chế phẩm gây miễn dịch (ví dụ, vacxin) có khả năng tạo ra các đáp ứng miễn dịch kháng lại nhiều chủng virut cúm A và/hoặc B.

Theo các phương án nhất định, các polypeptit theo sáng chế có chứa epitop miền gốc bảo toàn của kháng thể trung hòa chéo nhóm 2 CR8020 (đã mô tả trong WO 2010/130636).

Theo các phương án nhất định, các polypeptit miền gốc hemagglutinin cúm có khả năng gây ra đáp ứng miễn dịch chống lại các chủng virut cúm A thuộc nhóm phát sinh loài 1 và/hoặc nhóm phát sinh loài 2, cụ thể là chống lại các chủng virut cúm thuộc cả nhóm phát sinh loài 1 và nhóm phát sinh loài 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 vectơ chứa axit nucleic mã hóa các polypeptit gây miễn dịch.

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

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các chế phẩm gây miễn dịch chứa polypeptit và/hoặc phân tử axit nucleic theo sáng chế. Các chế phẩm gây miễn dịch được đề xuất theo sáng chế có thể ở dạng bất kỳ mà cho phép sử dụng chế phẩm cho đối tượng, ví dụ chuột, chồn hoặc người. Theo phương án cụ thể, các chế phẩm gây miễn dịch là thích hợp để sử dụng 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 chế phẩm gây miễn dịch được sử dụng làm vacxin. Cụ thể, sáng chế đề cập đến polypeptit gây miễn dịch, axit nucleic, và/hoặc chế phẩm gây miễn dịch được sử dụng làm vacxin theo sáng chế và/hoặc để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý do virut cúm gây ra A thuộc kiểu phụ của nhóm phát sinh loài 1 và/hoặc 2 và/hoặc virut cúm B.

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 là kết quả ELISA kẹp CR9114 đối với:

(A) HA hòa tan đã tinh chế từ H1N1 A/Brisbane/59/2007 ở dạng trime và monome

(B) môi trường thu được từ môi trường nuôi cấy biểu hiện s127H1 (SEQ ID NO: 66), s127H1-t2 (SEQ ID NO: 91); dữ liệu đối với trime và monome HA FL cũng được thể hiện để so sánh

(C) biến thể thể đột biến xystein kép của 55G7-t2 (SEQ ID NO: từ 166 đến 176)

(D) biến thể xystein kép của 127H1-t2 (SEQ ID NO: từ 177 đến 187)

Hình 3 là thẩm tách Western đối với môi trường nuôi cấy biểu hiện biến thể xystein kép của 55G7 (A, B) và 127H1-t2 (C,D) trong điều kiện khử (A, C) và trong điều kiện không khử (B, D). Các số phía trên mỗi đường dùng để chỉ cụm đột biến xystein như được liệt kê trong bảng 10.

Hình 4 là mô hình cấu trúc của polypeptit theo sáng chế, chỉ ra vị trí của các gốc 411 và 419 mà bị đột biến thành xystein trong 127H1-t2-cl18. Mô hình này được tạo ra bằng cách loại bỏ các gốc từ 53 đến 320 khỏi cấu trúc của HA nguyên chiều dài của H1N1 A/California/04/2009 (PDB 3LZG).

Hình 5. (A) là biên dạng rửa giải từ cột loại trừ kích thước so sánh (Superdex 200) trong quá trình tinh chế s127H1-t2-cl18dài (SEQ ID NO: 181) với đuôi his đầu tận cùng C bổ sung. Các phân đoạn được chỉ ra ở bên dưới hình vẽ.

(B) Phân tích SDS-PAGE của các phân đoạn được thu gom từ cột loại trừ kích thước trong điều kiện không khử (trái) và điều kiện khử (phải). Các số ở bên trên các đường tương ứng với hình 5A, M biểu thị chỉ thị khối lượng phân tử.

(C) PAGE tự nhiên của các phân đoạn 1-4. Các số ở bên trên các đường tương ứng với hình 5A, M biểu thị chỉ thị khối lượng phân tử.

(D) Thẩm tách Western của các phân đoạn 1-4, bằng cách sử dụng kháng thể kháng đuôi his đa dòng để phát hiện. Các số ở bên trên các đường tương ứng với hình 5A, M biểu thị chỉ thị khối lượng phân tử.

Hình 6 là kết quả Elisa đối với liên kết của kháng thể trung hòa rộng CR6261 và CR9114 với các polypeptit trong phân đoạn từ 1 đến 4 như được chỉ ra trên Hình 5. Việc liên kết với huyết thanh HA kháng H1 đa dòng và kháng thể đơn dòng đặc hiệu nhóm 2 CR8020 cũng được bao gồm. Để so sánh kết quả đối với HA hòa tan từ H1N1 A/Brisbane/59/2007 ở dạng monome và trime cũng được thể hiện.

Hình 7 là kết quả ELISA kẹp CR9114 đối với các phân đoạn từ 1 đến 4 như được chỉ ra trên hình 5. Để so sánh kết quả đối với HA hòa tan từ H1N1 A/Brisbane/59/2007 ở dạng monome và trime cũng được thể hiện.

Hình 8 là kết quả SEC-MALS đối với polypeptit của phân đoạn 3 khi vắng mặt và có mặt mảnh Fab của CR8020 (ô phía trên), CR6261 hoặc CR9114 (cả hai ô phía dưới). Sự tạo thành phức với mảnh Fab của CR9114 và CR6261 dẫn đến sự tăng lên của phân tử khối và sự dịch chuyển của đỉnh.

Hình 9 là sự liên kết của kháng thể trung hòa rộng CR6261 và CR9114 với s127H1-t2-cl18dài như được xác định bằng phương pháp giao thoa hai lớp. A và C thể hiện các đường cong liên kết riêng lẻ đối với kháng thể đơn dòng đã được làm bất

động được bộc lộ với các nồng độ thay đổi của s127H1-t2-cl18dài; B và D thể hiện phân tích trạng thái ổn định dùng để ước lượng K_d.

Hình 10 là 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 11 là 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 12 là 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. 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 tin cậy 95%.

Hình 13 là 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 14 là 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 15 là các kháng thể mà được gây ra 4 tuần sau lần gây miễn dịch cuối cùng (thời điểm trước thử thách) sau khi gây miễn dịch bằng polypeptit đã được bổ sung tá dược 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 (trên). 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 đáy đồ thị riêng rẽ. Các cột thể hiện trung vị.

Hình 16 (A) là 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-cl18dài 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 17 là kết quả Elisa đối với huyết thanh từ các con chuột được gây miễn dịch 3 lần bằng polypeptit theo sáng chế s127H1-t2-cl18dài như mô tả trong ví dụ 7 bằng cách sử dụng HA nguyên chiều dài từ một số chủng cúm nhóm 1 (H1, H5 và H9) và nhóm II (H3 và H7) làm kháng nguyên.

Hình 18 (A) là 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-cl18dài 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 19 là 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-cl18dài hoặc PBS. Quan sát thấy sự trung hòa ở nồng độ huyết thanh cao đối với huyết thanh từ các con vật được gây miễn dịch bằng polypeptit theo sáng chế.

Hình 20 là 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-cl18dài 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 21._A là ELISA kẹp CR9114 để phát hiện các dạng multime của polypeptit theo sáng chế (được chỉ ra bằng SEQ ID NO của chúng). Môi trường nuôi cấy được pha loãng trong các bước pha loãng 3 lần và được phân tích. B: CR9114 liên kết với các polypeptit theo sáng chế (được chỉ ra bằng SEQ ID NO của chúng) bằng ELISA. Môi trường nuôi cấy được pha loãng trong các bước pha loãng 3 lần và được phân tích. C: CR6261 liên kết với các polypeptit theo sáng chế (được chỉ ra bằng SEQ ID NO của chúng) bằng ELISA. Môi trường nuôi cấy được pha loãng trong các bước pha loãng 3 lần và được phân tích. D: CR8020 liên kết với các polypeptit theo sáng chế (được chỉ ra bằng SEQ ID NO của chúng) bằng ELISA. Môi trường nuôi cấy được pha loãng trong các bước pha loãng 3 lần và được phân tích. Đối với các protein đã được tinh chế (SEQ ID NO: 186 và HA nguyên chiều dài ở dạng trime và monome) nồng độ bắt đầu bằng 5 µg /ml được sử dụng. Tất cả các polypeptit có chứa trình tự đuôi his có thể phân cắt được yếu tố X đầu tận cùng C.

Hình 22 là thẩm tách Western của dịch nổi bề mặt của môi trường nuôi cấy biểu hiện các polypeptit theo sáng chế (được chỉ ra bằng SEQ ID NO của chúng). Trong điều kiện khử cầu đisulfua giữa các monome bị khử và các polypeptit theo sáng chế ở dạng monome trên gel (ô bên trái). Trong điều kiện oxy hóa cầu đisulfua giữa các monome vẫn còn nguyên vẹn và các polypeptit theo sáng chế xuất hiện ở dạng trime

trên gel. Đối với SEQ ID NO: 186 trime đã được tinh chế được dùng trong thí nghiệm này.

Hình 23 là độ chuẩn ELISA IgG huyết thanh (kháng nguyên HA nguyên chiều dài) thu được sau khi gây miễn dịch NHP như mô tả trong ví dụ 16. HA trong ô A-F có nguồn gốc từ chủng cúm nhóm 1 (được xác định trong các ô), HA trong ô G-J có nguồn gốc từ chủng cúm nhóm 2. 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 24 là liên kết cạnh tranh CR9114 IgG huyết thanh thu được sau khi gây miễn dịch bằng NHP như mô tả trong ví dụ 16. HA FL từ 3 chủng khác nhau được dùng như được xác định trong ô A-C. Dữ liệu được thể hiện là trung vị nhóm, cột sai số dùng để chỉ khoảng tứ phân vị.

Hình 25 là hoạt tính ADCC thay thế được xác định bằng cách sử dụng tế bào tác động thử nghiệm sinh học ADCC trong huyết thanh thu được sau khi gây miễn dịch bằng NHP như mô tả trong ví dụ 16. Tế bào được chuyển nạp bằng ADN biểu hiện HA FL từ 3 chủng khác nhau được sử dụng (được xác định trong ô A-C). Dữ liệu được biểu diễn dưới dạng số lần cảm ứng, mà là tín hiệu của mỗi số đo so với tín hiệu nền trong sự vắng mặt của huyết thanh. Các đường dùng để chỉ các con vật riêng lẻ, các ký hiệu dùng để chỉ giá trị trung bình của các bản sao đối với mỗi nồng độ huyết thanh.

Hình 26 là thử nghiệm vi trung hòa bằng cách sử dụng huyết thanh thu được sau khi gây miễn dịch bằng NHP như mô tả trong ví dụ 16. Số liệu đưa ra là sự định lượng dựa trên ELISA của NP trong tế bào đã được cố định 16 giờ sau khi ủ với 100 TCID50 H5N1 A/HK/156/97 đối với mỗi giếng trong sự có mặt của huyết thanh pha loãng theo dãy. Các đường dùng để chỉ các con vật riêng lẻ, các ký hiệu dùng để chỉ giá trị trung bình của các bản sao đối với mỗi nồng độ huyết thanh.

Hình 27 là diện tích bên dưới đường cong sự tăng nhiệt độ của động vật linh trưởng không phải là người được bao gồm trong thí nghiệm đã được mô tả trong ví dụ 16. Đối với mỗi con vật, chu kỳ nhiệt độ cơ thể 24 giờ tham chiếu được tái tạo bằng cách sử dụng giai đoạn cửa sổ 21 ngày trước khi bắt đầu gây miễn dịch. Sự tăng thực của nhiệt độ cơ thể trong khoảng thời gian theo dõi sau thử thách 21 ngày được tính

bằng cách lấy nhiệt độ cơ thể đo được trong khoảng thời gian theo dõi sau thử thách trừ đi nhiệt độ cơ thể tham chiếu với giới hạn trên cộng thêm của CI 95%. AUC của sự tăng nhiệt độ thực sau đó được tính ở các khoảng thời gian là ngày 0-3, ngày 0-8 và ngày 0-21. Phân tích thống kê giữa các lần điều trị được thực hiện bằng cách sử dụng t-test từng đôi với sự điều chỉnh Tukey-Kramer cho nhiều phép so sánh. Các cột dùng để chỉ trung vị. Không có dữ liệu con vật J10014 (nhóm SEQ ID NO: 186 + Chất nền-M) do hỏng máy ghi dữ liệu. Con vật Ji0403061 (nhóm Inflexal) chết vào cuối ngày 8 và bị loại bỏ ra khỏi phép tính khoảng thời gian ngày 0-21.

Hình 28 là 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 17.

Hình 29 là 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 30 là 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/59/2007 như mô tả trong ví dụ 18.

Hình 31. A là 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 18. 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.

Hình 32 là 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/Netherlands/602/09 như mô tả trong ví dụ 19.

Hình 33. A là 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 19. 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 19. 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.

Hình 34 là 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/Hong Kong/156/97 như mô tả trong ví dụ 20.

Hình 35. A là 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 20. 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 20. 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.

Hình 36 là 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/Puerto Rico/8/34 như mô tả trong ví dụ 21.

Hình 37. A là 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 21. 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 21. 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.

Hình 38 là thẩm tách Western (kháng H1 đa dòng) của dịch nổi bề mặt môi trường nuôi cấy tế bào Hek293F sau khi chuyển nạp tạm thời bằng các polypeptit theo sáng chế.

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 1 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 vectơ chẳng hạn như vectơ tách dòng hoặc vectơ 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 "vectơ" 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, vectơ có khả năng vận chuyển phân tử axit nucleic mà nó được liên kết. Vectơ tách dòng cũng như là vectơ biểu hiện được bao hàm bởi thuật ngữ "vectơ", như được dùng trong bản mô tả này. Các vectơ 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 vectơ có nguồn gốc từ thực khuẩn thể hoặc các virut thực vật và động vật (bao gồm người). Các vectơ bao gồm điểm khởi đầu sao chép được nhận diện bởi vật chủ được đề xuất và trong trường hợp các vectơ biểu hiện, trình tự khởi đầu phiên mã và các vùng điều hòa khác được nhận diện bằng vật chủ. Một số vectơ có thể tự sao chép trong vật chủ mà chúng được đưa vào (ví dụ, các vectơ có điểm khởi đầu sao chép của vi khuẩn có thể sao chép trong vi khuẩn). Các vectơ 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 khác nữa 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 miền gốc HA multime mới đã 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. Kháng thể trung hòa rộng nêu trên được dùng để xác nhận sự có mặt của epitop trung hòa.

Theo các phương án nhất định, các polypeptit gốc HA mới theo sáng chế tạo thành các trime ổn định trong dung dịch khi bộc lộ ra với epitop của kháng thể trung hòa CR6261 và/hoặc CR9114 và/hoặc CR8020. Tương tác bổ sung giữa các monome riêng lẻ làm ổn định thêm protein và epitop, dẫn đến sự trình diện tốt hơn của các epitop này khi các polypeptit được sử dụng trong vacxin.

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 xuất các polypeptit miền gốc hemagglutinin cúm multime mới, trong đó các polypeptit multime này có chứa ít nhất là monome miền gốc hemagglutinin cúm thứ nhất và monome miền gốc hemagglutinin cúm thứ hai, mỗi monome thứ nhất và monome thứ hai này 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, trong đó mảnh đầu tận cùng C HA1 này được liên kết với (b) miền HA2 hemagglutinin cúm, 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, và

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

(d) trong đó monome thứ nhất được liên kết với monome thứ hai bằng cầu đisulfua giữa axit amin ở vị trí 411 của monome thứ nhất và axit amin ở vị trí 419 của monome thứ hai.

Theo sáng chế, cầu đisulfua do đó tạo thành liên kết chéo cộng hóa trị giữa các monome riêng lẻ trong multime.

Theo các phương án nhất định, polypeptit multime là trime, tức là có chứa ba monome miền gốc cúm. Theo sáng chế, mỗi monome được liên kết với monome khác bằng cầu đisulfua giữa axit amin ở vị trí 411 của một monome với axit amin ở vị trí 419 của monome khác.

Theo sáng chế, đã bất ngờ phát hiện ra rằng việc đưa vào cầu đisulfua mới giữa các vị trí axit amin 411 và 419 (đánh số theo SEQ ID NO: 1 hoặc các gốc tương đương

trong hemagglutinin của virut cúm khác) của ít nhất là hai monome khác nhau tạo ra polypeptit đime hoặc, tốt hơn là, polypeptit trime. Ngược lại với các cấu trúc gốc HA trime đã được công bố khác, trime có liên kết đisulfua giữa các monome biểu hiện tốt và cuộn gập một cách tự động. Do đó không cần phải có quy trình tái cuộn gập để đạt được cấu trúc ba chiều như đã mô tả (Lu et al 2013).

Theo các phương án nhất định, miền HA1 và miền HA2 có nguồn gốc từ kiểu phụ virut cúm A có nguồn gốc từ nhóm phát sinh loài 1.

Theo các phương án nhất định, miền HA1 và miền HA2 có nguồn gốc từ kiểu phụ virut cúm A có chứa HA thuộc kiểu phụ H1. Polypeptit theo sáng chế không chứa HA1 nguyên chiều dài.

Theo các phương án nhất định, miền HA1 và miền HA2 có nguồn gốc từ kiểu phụ virut cúm A có nguồn gốc từ nhóm phát sinh loài 2.

Theo các phương án nhất định, miền HA1 và miền HA2 có nguồn gốc từ kiểu phụ virut cúm A có chứa HA thuộc kiểu phụ H3.

Theo các phương án nhất định, monome miền gốc hemagglutinin cúm về cơ bản nhỏ hơn HA0, tốt hơn là thiếu toàn bộ hoặc gần như toàn bộ của 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 các phương án nhất định, các polypeptit gây miễn dịch có chiều dài nằm trong khoảng từ khoảng 250 đến khoảng 350, tốt hơn là từ khoảng 260 đến khoảng 340, tốt hơn là từ khoảng 270 đến khoảng 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. Theo một số phương án, đoạn polypeptit đầu tận cùng N của HA1 chứa axit amin từ vị trí 1 đến vị trí x của vùng HA1, trong đó axit amin ở vị trí x là gốc axit amin nằm 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. Theo một số phương án, đoạn polypeptit đầu tận cùng C của HA1 chứa axit amin từ vị trí y đến và bao gồm axit amin đầu tận cùng C của vùng HA1, trong đó axit amin ở vị trí y là gốc axit amin nằm 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.

Theo một số phương án đoạn gốc đầu tận cùng N của HA1 gồm axit amin 1-x của HA1, và đoạn gốc đầu tận cùng C của HA1 gồm các axit amin y-điểm cuối của HA1. 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 hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ có thể tạo ra polypeptit được mô tả ở đây không có các peptit tín hiệu (ví dụ axit amin 1-17 của trình tự SEQ ID NO: 1).

Cũng lưu ý rằng việc đánh số các vị trí axit amin dùng trong bản mô tả này là theo SEQ ID NO: 1. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực có thể xác định được các vị trí tương đương trong các trình tự hemagglutinin khác.

Theo các phương án nhất định, các polypeptit có chứa miền HA2 hoàn chỉnh, 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. Do đó, 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 đã bị loại bỏ, để tạo ra polypeptit hòa tan sau khi biểu hiện ở tế bào.

Theo sáng chế, các polypeptit miền gốc hemagglutinin kháng với sự phân cắt bằng proteaza ở chỗ tiếp giáp giữa miền HA1 và miền HA2, tức là không chứa vị trí phân cắt proteaza ở chỗ tiếp giáp này giữa HA1 và HA2. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực biết được rằng trình tự Arg (R) - Gly (G) nối HA1 và HA2 là vị trí nhận biết của các proteaza tương tự trypsin và trypsin và thường được 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 được loại

bỏ hoặc vị trí của proteaza nối HA1 và HA2 được gây đột biến thành trình tự mà kháng với sự phân cắt bằng proteaza. Theo sáng chế, việc loại bỏ vị trí cắt giữa HA1 và HA2 có thể đạt được bằng cách gây đột biến R (một số ít trường hợp là K) thành Q ở vị trí P1 (xem ví dụ Sun et al, 2010 để biết giải thích về danh pháp của vị trí cắt (vị trí 343 trong trình tự SEQ ID NO: 1). Theo một số phương án, gốc axit amin đầu tận cùng C của đoạn gốc đầu tận cùng C của HA1 là axit amin bất kỳ không phải 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 một số phương án, polypeptit được glycosyl hóa.

Theo các phương án nhất định, các polypeptit miền gốc hemagglutinin cúm được dựa trên HA của virut cúm thuộc kiểu phụ H1. "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% 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 bất kỳ 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 các phương án nhất định, các polypeptit dựa trên HA H1, tức là HA có chứa trình tự axit amin từ virut cúm thuộc kiểu phụ H1, cụ thể là từ virut cúm A/Brisbane/59/2007 (H1N1) (SEQ ID NO:1), như 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 một số phương án, polypeptit chứa các vùng gốc hemagglutinin dựa trên HA của virut cúm A H1 được chọn từ Bảng 2.

Theo các phương án nhất định, các polypeptit có chứa mảnh polypeptit đầu tận cùng N HA1 có chứa các axit amin ở vị trí từ 1 đến vị trí x của miền HA1 H1, trong đó x là axit amin bất kỳ giữa axit amin ở vị trí 46 và axit amin ở vị trí 60, chẳng hạn như axit amin ở vị trí 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, hoặc 59, tốt hơn là trong đó x bằng 52, 53, 55 hoặc 59. Tốt hơn là, polypeptit chứa đoạn đầu tận cùng N của HA1 không có trình tự tín hiệu, tức là đoạn đầu tận cùng N của HA1 chứa axit amin từ

vị trí 18 (ví dụ đối với HA của H1, như SEQ ID NO: 1), hoặc vị trí tương đương trong các chủng virut cúm khác (ví dụ xem bảng 2), đến vị trí x của miền HA1. Theo một số phương án, đoạn đầu tận cùng N của HA1 do đó chứa axit amin từ vị trí p (trong đó p=18 đối với HA của H1 trong trình tự SEQ ID NO: 1 hoặc vị trí tương đương trên HA của các H1 khác), đến vị trí x của vùng HA1.

Theo các phương án nhất định, 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 H1, trong đó y là axit amin bất kỳ giữa axit amin ở vị trí 290 và axit amin ở vị trí 325 của HA1 H1, tốt hơn là trong đó y bằng 291, 303, 318, hoặc 321.

Theo các phương án nhất định, 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). Theo các phương án nhất định, mảnh gốc đầu tận cùng N HA1 do đó có chứa các axit amin 1-52 của HA1, và mảnh gốc đầu tận cùng C HA1 có chứa các axit amin 321-cuối (tức là axit amin đầu tận cùng C của HA1) của HA1. Do đó, theo các phương án nhất định, sự loại bỏ trong mảnh HA1 có chứa trình tự axit amin từ axit amin ở vị trí 53 đến và bao gồm axit amin ở vị trí 320. Theo một số phương án, polypeptit không chứa trình tự tín hiệu. Theo các phương án nhất định, mảnh đầu tận cùng N HA1 do đó có chứa các axit amin 18-52 của HA1, trong đó p là axit amin thứ nhất của phân tử HA trưởng thành (ví dụ p=18 trong trường hợp của SEQ ID NO: 1).

Theo các phương án nhất định, 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 gốc có chứa một hoặc nhiều đột biến, tức là sự thế axit amin, trong miền HA1 và/hoặc miền HA2 của các monome riêng lẻ, 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 các phương án nhất định, 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 một số phương án, 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.

Sự kết hợp of một hoặc nhiều đột biến này cũng có thể được.

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 bị 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 bị 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 bị 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 bị 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 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, các polypeptit có thể còn chứa cầu đisulfua khác 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 khác được đưa vào trong các polypeptit miền gốc, tốt hơn là giữa các axit amin ở (hoặc dạng 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 các phương án nhất định, các polypeptit miền gốc hemagglutinin cúm được dựa trên HA của virut cúm thuộc kiểu phụ H3. "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 bất kỳ thuộc kiểu phụ H3 đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hoặc được phát hiện ra sau đó.

Theo các phương án nhất định, các polypeptit được dựa trên H3 HA, tức là HA có chứa trình tự axit amin từ virut cúm của virut H3N2 A/Hong Kong/1/1968 (SEQ ID NO: 237), như mô tả dưới đây. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực cần phải hiểu rằng virut cúm khác A chứa HA thuộc kiểu phụ H3 cũng có thể được sử dụng theo sáng chế.

Theo các phương án nhất định, trình tự axit amin CMKQIEDKIEEIESK (SEQ ID NO: 193) được đưa vào ở vị trí 419-433 của SEQ ID NO: 1 (hoặc vị trí tương đương tron các HA khác) hoặc trình tự axit amin RMCQIEDKIEEIESKQK (SEQ ID NO: 194) được đưa vào ở vị trí 417-433 của SEQ ID NO: 1 (hoặc vị trí tương đương trong các HA khác).

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.

Theo một số phương án, polypeptit liên kết có chọn lọc với kháng thể CR6261 và/hoặc CR9114. Theo một phương án, polypeptit không liên kết với các kháng thể CR8020 và/hoặc CR8057. Theo một phương án, CR6261 chứa vùng biến đổi của chuỗi nặng 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. Theo một phương án, CR8057 chứa

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 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.

Theo các phương án nhất định, các polypeptit liên kết chọn lọc với kháng thể CR8020.

Theo sáng chế, theo các phương án nhất định các polypeptit multime được đề xuất bắt chước epitop đặc hiệu CR6261, CR9114, và/hoặc CR8020, và có thể được sử dụng làm polypeptit gây miễn dịch, ví dụ để gây ra kháng thể trung hòa chéo khi được dùng in vivo, một mình, hoặc kết hợp với các phương pháp điều trị dự phòng và/hoặc trị liệu 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.

Như mô tả ở trên, các polypeptit có chứa ít nhất là hai monome, trong đó mỗi monome mày có chứa miền HA1 hemagglutinin cúm mà có chứa mảnh gốc đầu tận cùng N HA1 mà được liên kết cộng hóa trị bởi trình tự liên kết gồm 0- 50 gốc axit amin vào mảnh gốc đầu tận cùng C HA1. Trình tự nối 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 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 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) đã được loại bỏ để tạo ra polypeptit hòa tan được 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 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: 15) hoặc HHHHHH (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

SGRDYKDDDDKLVPRGSPGSGYIPEAPRDGQAYVRKDGEWVLLSTFLG HHHHHH (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 SGRDYKDDDDKLVPRGSPGSGYIPEAPRDGQAYVRKDGEWVLLSTFLGHHH HHH (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.

Nó còn cho 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.

Theo các phương án ưu tiên, trình tự axit amin CMKQIEDKIEEIESK (SEQ ID NO: 193) được đưa vào ở các vị trí 419-433 hoặc trong đó trình tự RMCQIEDKIEEIESKQK (SEQ ID NO: 194) được đưa vào ở các vị trí 417-433.

Trong nghiên cứu mà tạo ra sáng chế, các polypeptit 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 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.

Theo sáng chế, cầu đisulfua giữa axit amin ở vị trí 411 của monome thứ nhất và axit amin ở vị trí 419 của monome thứ hai được đưa vào bằng cách gây đột biến các axit amin ở vị trí 411 và 419 thành xystein. Do đó, theo các phương án nhất định, trình tự axit amin CMKQIEDKIEEIESK (SEQ ID NO: 193) được đưa vào ở vị trí 419-433 hoặc trình tự axit amin RMCQIEDKIEEIESKQK (SEQ ID NO: 194) được đưa vào ở các vị trí 417-433.

Như mô tả ở trên, người nộp đơn đã xác định được từ trước kháng thể trung hòa rộng được phân lập từ tế bào B ở người động vật linh trưởng từ các cá thể đã được chủng ngừa một số trong đó đặc hiệu đối với virut cúm nhóm 1 (ví dụ CR6261, như mô tả trong WO 2008/028946) và một số trong đó đặc hiệu đối với virut cúm nhóm 2 (ví dụ CR8020 như 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 multime được đề xuất bắt chước epitop đặc hiệu của CR6261 và/hoặc CR9114, và/hoặc CR8020, và có thể được sử dụng làm các polypeptit gây miễn dịch, ví dụ để gây ra kháng thể trung hòa chéo khi được dùng in vivo, một mình, hoặc kết hợp với các phương pháp điều trị dự phòng và/hoặc trị liệu 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 typ 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 typ virut cúm A khác nhau của nhóm phát sinh loài 2, và/hoặc ít nhất là hai, typ virut cúm B khác nhau, cụ thể là ít nhất là tất cả các chủng virut mà bị trung hòa bởi CR6261 và/hoặc CR9114, và/hoặc CR8020.

Theo một số phương án, polypeptit liên kết có chọn lọc với kháng thể CR6261 và/hoặc CR9114. Theo một số phương án, polypeptit không liên kết với kháng thể CR8057. CR6261 có vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của trình tự: 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; CR8020 có vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của trình tự: 17 và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của trình tự: 18. 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.

Theo các phương án nhất định, các polypeptit theo sáng chế là trime.

Theo các phương án nhất định, monome polypeptit có chứa trình tự axit amin:

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLR MVTGLRN**X**$_1$PS**X**$_2$QSQGLFGAIAG**X**$_3$**X**$_4$EGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGY AADQKSTQNAINGITNKVNSVIEK**X**$_5$NTQ**X**$_6$TA**X**$_7$G**C**E**X**$_8$NK**X**$_9$ER**C**MKQIEDKI EEIESKIWCYNAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGC FEFYHKCNDECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVSGRDYKDDDDKL VPRGSPGSGYIPEAPRDGQAYVRKDGEWVLLSTFLGHHHHHH (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 các phương án nhất định, monome polypeptit có chứa trình tự axit amin:

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLR MVTGLRN**X**$_1$PS**X**$_2$QSQGLFGAIAG**X**$_3$**X**$_4$EGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGY AADQKSTQNAINGITNKVNSVIEK**X**$_5$NTQ**X**$_6$TA**X**$_7$G**C**E**X**$_8$NK**X**$_9$ER**C**MKQIEDKI EEIESKIWCYNAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGC FEFYHKCNDECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDG (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 các phương án nhất định, monome polypeptit có chứa trình tự axit amin:

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLR MVTGLRN**X**$_1$PS**X**$_2$QSQGLFGAIAG**X**$_3$**X**$_4$EGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGY AADQKSTQNAINGITNKVNSVIEK**X**$_5$NTQ**X**$_6$TA**X**$_7$G**C**E**X**$_8$NK**X**$_9$ER**C**MKQIEDKI EEIESKIWCYNAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGC FEFYHKCNDECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQIEG (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 các phương án nhất định, monome polypeptit có chứa trình tự axit amin:

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLR MVTGLRN**X**$_1$PS**X**$_2$QSQGLFGAIAG**X**$_3$**X**$_4$EGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGY AADQKSTQNAINGITNKVNSVIEK**X**$_5$NTQ**X**$_6$TA**X**$_7$G**C**E**X**$_8$NK**X**$_9$ER**C**MKQIEDKI EEIESKIWCYNAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGC FEFYHKCNDECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQILAI YSTVASSLVLLVSLGAISFWMCSNGSLQCRICI (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.

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 vectơ 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 vectơ, ví dụ plasmit. Các vectơ 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 vectơ 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. Vectơ được sử dụng có thể là vectơ 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, vectơ được ưu tiên là vectơ tích hợp. Theo cách khác, vectơ này có thể là vectơ sao chép thể bổ sung.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực có khả năng lựa chọn các vectơ 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 vectơ biểu hiện có sẵn trong lĩnh vực này, ví dụ hàng loạt vectơ 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 chế phẩm có chứa lượng hữu hiệu để điều trị của ít nhất là một trong số các polypeptit và/hoặc axit nucleic theo sáng chế. Kợp phần tốt hơn là chế phẩm gây miễn dịch. Chế phẩm tốt hơn là còn chứa chất mang dược dụng. Trong phạm vi của sáng chế, thuật ngữ "dược dụng" có nghĩa là chất mang, với liều dùng và nồng độ được sử dụng, sẽ không gây ra các tác dụng không mong muốn hoặc có hại cho đối tượng dùng các chất mang này. 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 vectơ 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 chế phẩm 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; chế phẩm dầu-nhũ tương (hoặc chế phẩm 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 vectơ 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, axit nucleic, vectơ và/hoặc chế phẩm gây miễn dịch đã mô tả ở trên để gây ra đáp ứng miễn dịch ở đối tượng chống lại cúm HA, cụ thể là để sử dụng làm vacxin. Các polypeptit vùng gốc hemagglutinin của virut cúm này, các axit nucleic mã hóa các polypeptit này, hoặc các vectơ 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 vectơ virut bao gồm các vectơ ađenovirut.

Việc dùng các polypeptit, phân tử axit nucleic, vectơ và/hoặc chế phẩm gây miễn dịch theo sáng chế có thể được tiến hành bằng cách sử dụng 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 đâu tiên được theo sau bởi nhiều hơn một lần sử dụng tăng cường. Theo các phương án khác, polypeptit, phân tử axit nucleic, vectơ và/hoặc chế phẩm theo sáng chế được dùng chỉ một lần.

Các polypeptit, phân tử axit nucleic, vectơ và/hoặc chế phẩm cũng có thể được dùng, dưới dạng lần đầu, hoặc dưới dạng tăng cường, trong chế độ chủng ngừa nhắc lại khác loại.

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 ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh virut cúm ở đối tượng bao gồm bước dùng cho đối tượng cần chúng lượng hữu hiệu của polypeptit, phân tử axit nucleic, vectơ và/hoặc chế phẩm, như mô tả ở trên. Lượng hữu hiệu để điều trị dùng để chỉ lượng của polypeptit, axit nucleic, và/hoặc chế phẩm 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 bởi virut cúm A, và/hoặc virut cúm B nhóm 1 hoặc 2, tốt hơn là bệnh bắt nguồn từ sự nhiễm bởi virut cúm A có chứa HA thuộc kiểu phụ H1 và/hoặc virut cúm A có chứa HA thuộc kiểu phụ H3. 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. Các polypeptit, phân tử axit nucleic, vectơ và/hoặc chế phẩm theo sáng chế do đó có thể được dùng cho đối tượng chưa quen thí nghiệm, tức là, đối tượng không mắc bệnh gây ra bởi sự nhiễm virut cúm hoặc chưa và hiện tại không bị ảnh hưởng bởi sự nhiễm virut cúm, hoặc cho đối tượng đã nhiễm và/hoặc vừa mới 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, các polypeptit, axit nucleic phân tửs và/hoặc vectơ có thể được dùng cho đối tượng kết hợp với một hoặc nhiều hoạt chất khác, chẳng hạn như vacxin cúm đang lưu hành, hoặc trong tương lai, kháng thể đơn dòng và/hoặc chất kháng virut, và/hoặc chất kháng vi khuẩn, và/hoặc chất điều hòa 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 được bộc lộ 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 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 (HHHHHHH (SEQ ID NO: 20) hoặc HHHHHH (SEQ ID NO: 21) 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 của 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 như là một phần của thư viện.

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 (CR6261, CR9114, CR8020) liên kết với các polypeptit theo sáng chế được xác định bằng ELISA. Vì vậy đĩa ELISA được xử lý qua đêm bằng 2 µg/ml dung dịch kháng thể đơn dòng (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 protein được biểu hiện thể hiện tỷ lệ cao hơn của CR626 liên kết với tín hiệu HTRF so với trình tự bố mẹ của 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 tăng lên của CR6261.

Ví dụ 2: *Thiết kế và xác định đặc điểm của các polypeptit khác*

Các polypeptit đã mô tả ở trên có chứa trình tự RMKQIEDKIEEIESKQ, có nguồn gốc từ protein hoạt hóa phiên mã 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. Đã bất ngờ phát hiện ra rằng độ ổn định và trạng thái kết tụ của các polypeptit gốc hemagglutinin 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.

Trong ví dụ này, chúng tôi mô tả tập hợp mới của các polypeptit 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 ở 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 cũng có thể được tạo ra trên cơ sở trình tự của phân tử HA từ các chủng virut khác nhau. SEQ ID NO: 195 - 201 ví dụ mô tả các polypeptit 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 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).

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: 15) hoặc HHHHHH (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.

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: 21) 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)), đã mô tả trong PCT/EP2012/073706 cũng được bao gồm trong các thí nghiệm. Thu lấy môi trường nuôi cấy 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 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 bắt giữ CR9114 trong ELISA kẹp. Định dạng này cho phép phát hiện sự có mặt của các dạng multime của các polypeptit. Tất cả các polypeptit được thử nghiệm đều có khả năng liên kết với CR9114 và CR6261 như được xác định 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).

Để thu được chế phẩm có độ tinh khiết cao của các polypeptit để xác định đặc điểm tiếp, tế bào HEK293F được chuyển nạp bằng vectơ 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 các polypeptit này 1,0* 10^6 vc/ml được cấy bằng cách quay tế bào HEK293F (Invitrogen) xuống ở tốc độ 300 g trong thời gian 5 phút và tái tạo huyền phù trong 300 ml môi trường Freestyle™ đã được làm ấm trước đối với mỗi bình thót cổ 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, plasmit ADN 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 tách tế bào ra khỏi môi trường nuôi cấy bằng cách ly tâm (30 phút ở tốc độ 3000 g), trong khi dịch nổi bề mặt có chứa các polypeptit hòa tan được lọc qua bộ lọc phần trên chai loại 0,2 µm để xử lý thêm.

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 các polypeptit đã liên kết 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 (các phân đoạn Superdex 200For 55G7-t2 và 127H1-t2 được thu thập và được gom lại, được phân tích bằng SDS-PAGE), 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 với CR6261 và CR9114, chứ không phải là với CR8020. Kết quả SEC-MALS được tổng hợp trong bảng 9.

Bảng 8 chỉ ra rằng polypeptit s127H1-t2 có hiệu suất cao (~30 mg protein/l dịch nổi bề mặt môi trường nuôi cấy) so với 55G7-t2 và 86B4-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 tổng hợp trong bảng 8.

Kết quả thể hiện rằng dạng hòa tan của polypeptit 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 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, và 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 s127H1-t2 đã tinh chế ở dạng đime.

Để phân tích thêm phản ứng liên kết giữa polypeptit 127H1-t2 và mAb's CR6261 và CR9114, 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 để đo tốc độ kết hợp và sau đó là với dung dịch rửa để đo tốc độ phân ly.

Cả CR6261 và CR9114 đã được cố định đều nhận ra như được chứng minh bởi đáp ứng rõ ràng sau khi bộc lộ với dạng hòa tan của 127H1-t2. Tóm lại polypeptit s127H1-t2 được tạo ra với khối 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: *Trime được làm ổn định bằng đisulfua theo sáng chế*

Một cách để cải thiện sự trình diện của epitop trung hòa trên chất sinh miễn dịch ở vacxin là thiết kế các tương tác bổ sung giữa các chất sinh miễn dịch monome để tạo ra các loại multime có độ ổn định tăng lên so với monome. Nhược điểm của phương pháp này do đưa các chất sinh miễn dịch monome vào gần nhau epitop quan trọng có khả năng bị che phủ bởi protome tiếp theo. Do đó cần phải cẩn thận tránh điều này. Các polypeptit theo sáng chế đã mô tả ở đây có nguồn gốc từ phân tử hemagglutinin cúm. Phân tử này là trime ở trạng thái tự nhiên trên màng virut. Ở đây chúng tôi mô tả các polypeptit được cải biến theo sáng chế mà tạo thành các trime ổn định trong dung dịch khi bộc lộ ra với epitop của mAb CR6261 và CR9114 trung hòa.

Để tạo ra polypeptit trime theo sáng chế các tương tác làm ổn định thúc đẩy sự trime hóa của các loại monome của các polypeptit dựa trên gốc HA được thiết kế, tập trung vào cụ thể là việc tạo ra cầu đisulfua cộng hóa trị giữa các monome riêng lẻ trong trime. Vì vậy cấu trúc ba chiều của HA FL từ H1N1 A/South Carolina/1./18 (PDB 1RD8) ở trạng thái không phân cắt của nó và H1N1 A/California/04/2009 (PDB:

3LZG) được phân tích để nhận diện các khu vực trong đó sự tiếp cận của monome khác và đặc điểm cấu hình của protein có khả nưang cho phép tạo thành cầu đisulfua giữa các monome. Mười một cặp gốc mà khoảng cách giữa các gốc nhỏ hơn 3,5 Å được xác định (Bảng 9). Cẩn thận để đảm bảo rằng đối với mỗi cặp các gốc được nằm trên các protome (monome) khác nhau trong cấu trúc trime. Dạng tương đương của các gốc này (như được xác định từ sự sắp xếp thẳng hàng trình tự) trong polypeptit 127H1-t2 (SEQ ID NO: từ 160 đến 170 và 55G7-t2 (SEQ ID NO: 149-159) bị đột biến thành xystein, nhằm tạo thành các polypeptit trime được liên kết cộng hóa trị thông qua sự tạo thành của cầu đisulfua. Có tính đến tính đối xứng 3 lần của phân tử HA trime việc thiết kế thành công dẫn đến sự tạo thành của ba cầu đisulfua giữa các protome, kết nối cộng hóa trị mỗi monome trong trime với hai monome kia.

Để kiểm tra sự có mặt của cầu đisulfua được thiết kế và epitop trung hòa của CR9114 và CR6261, dạng hòa tan của các polypeptit được thiết kế được biểu hiện ở tế bào HEK293F. Dạng hòa tan được tạo ra bằng cách loại bỏ dạng tương đương của gốc 530-565 (đánh số dùng để chỉ SEQ ID NO: 1) từ SEQ ID NO: từ 149 đến 170 để tạo ra các polypeptit SEQ ID NO: từ 171 đến 192. Trình tự khác nữa EGRHHHHHHH (SEQ ID NO: 19) được bổ sung ở đầu tận cùng C, trên thực tế đưa vào đuôi tinh chế 7 histiđin đứng trước nó là vị trí cắt phân giải protein Yếu tố X để hỗ trợ việc tinh chế và/hoặc phát hiện.

Để tạo ra các polypeptit này 1,0* 10^6 vc/ml được cấy bằng cách quay tế bào HEK293F (Invitrogen) xuống ở tốc độ 300 g trong thời gian 5 phút và tái tạo huyền phù trong 30 ml môi trường Freestyle™ đã được làm ấm trước đối với mỗi bình thót cổ SF250. 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 1 ml môi trường Optimem để nồng nộ đạt 1,0 µg/ml trong 30 ml thể tích dịch nuôi cấy. Song song, 44 µl 293fectin® được hút bằng pipet trong 1 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.

Thu lấy môi trường nuôi cấy và phân tích trong ELISA kẹp về sự có mặt của các dạng multime của các polypeptit mà có mặt hai hoặc nhiều epitop của kháng thể trung hòa rộng CR9114. Trước tiên, đĩa đã được phủ CR9114 được dùng để bắt giữ các polypeptit được biểu hiện trực tiếp từ môi trường nuôi cấy. Thứ hai, CR9114 đã được biotinyl hóa kết hợp với streptaviđin liên hợp HRP được dùng để phát hiện các polypeptit bắt giữ CR9114 theo sáng chế. Để làm đối chứng HA nguyên chiều dài đã tinh chế hòa tan từ H1N1 A/Brisbane/59/2007 ở dạng trime và monome được bao gồm trong thử nghiệm (Hình 2A). Kết quả được thể hiện trên hình 2.

HA nguyên chiều dài trime thể hiện tín hiệu rõ ràng ở độ pha loãng thấp, nhưng ở nồng độ xấp xỉ 0,0001 μg/ml và thấp hơn tín hiệu này không còn được phát hiện nữa (Hình 2A). Đối với HA nguyên chiều dài monome tín hiệu cũng được quan sát thấy ở độ pha loãng thấp nhưng cường độ thấp hơn nhiều và tín hiệu không còn được phát hiện nữa ở xấp xỉ 0,02 μg/ml và thấp hơn. Dường như là tín hiệu gây ra bởi một số trime dư mà có thể không bị tách ra khỏi monome trong quá trình tinh chế hoặc hình thành từ monome theo thời gian. Dạng hòa tan của H1 mini2-cụm1+5+6-GCN4 (SEQ ID NO: 52) (Hình 2A) và, 127H1 (SEQ ID NO:55) Hình 2B chỉ thể hiện cường độ tín hiệu thấp, chỉ ra các nồng độ thấp hoặc sự vắng mặt của các polypeptit multime thể hiện epitop CR9114 trong dung dịch. Dạng hòa tan của 127H1-t2 (SEQ ID NO: 81) Hình 2B thể hiện đáp ứng rõ ràng trong thử nghiệm này, chỉ ra sự có mặt của một số loại multime nhưng cường độ của tín hiệu quan sát được là thấp so với trime HA nguyên chiều dài.

Kết quả đối với các polypeptit hòa tan dựa trên 55G7-t2 với xystein được đưa vào thêm được thể hiện trên hình 2C. Đối với hầu hết các peptit không hoặc chỉ quan sát thấy tín hiệu rất thấp, chỉ ra rằng không có loại multime trình diện epitop CR9114 nào có mặt trong môi trường nuôi cấy. Ngoại lệ đáng chú ý là polypeptit s55G7-t2-cl18dài (SEQ ID NO: 175; các xystein khác được đưa vào ở các vị trí 411 và 419; đánh số dùng để chỉ SEQ ID NO: 1). Chỉ một polypeptit khác mà thể hiện đáp ứng có thể phát hiện được là s55G7-t2-cl14dài (SEQ ID NO: 171; các xystein khác được đưa vào ở vị trí 423 và 424) nhưng tín hiệu thấp hơn và biến mất ở độ pha loãng thấp hơn.

Kết quả đối với các polypeptit dựa trên 127H1-t2 được thể hiện trên hình 2D. Trong trường hợp này quan sát thấy đáp ứng rõ ràng đối với các polypeptit s127H1-t2-cl14dài (SEQ ID NO: 182; các xystein khác ở vị trí 423 và 424), s127H1-t2-cl15dài (SEQ ID NO: 183; các xystein khác ở 430 và 431), s127H1-t2-cl17dài (SEQ ID NO: 185; các xystein khác ở 405 và 429), và s127H1-t2-cl24dài (SEQ ID NO: 191; các xystein khác ở 344 và 467), và đến mức độ nhỏ hơn đối với s127H1-t2-cl19dài (SEQ ID NO: 187; các xystein khác ở 38 và 390) và s127H1-t2-cl23dài (SEQ ID NO: 190; các xystein khác ở 342 và 460). Quan sát thấy đáp ứng thấp nhưng có thể phát hiện được đối với s127H1-t2-cl16dài (SEQ ID NO: 184; các xystein khác ở 404 và 433). Tuy nhiên, như trong trường hợp 55G7-t2the kết quả tốt nhất thu được đối với biến thể s127H1-t2-cl18dài có các xystein khác được đưa vào ở vị trí 411 và 419 (SEQ ID NO: 186)

Để xác định đặc điểm thêm các polypeptit theo sáng chế có các xystein khác dịch nổi bề mặt môi trường nuôi cấy được phân tích bằng thẩm tách Western bằng cách sử dụng quy trình đã được thiết lập rõ ràng trong lĩnh vực. Nhằm mục đích phát hiện kháng thể đa dòng định hướng chống lại, protein HA của H1N1 (A/California/04/2009) được dùng. Đối với trime trong điều kiện không khử, tức là khi cầu đisulfua còn nguyên vẹn điều mong đợi là băng protein ở ~90 kDa hoặc ở trên (tùy thuộc vào mức độ glycosyl hóa), trong khi đó trong điều kiện khử điều mong đợi là băng ở gần 35 kD (tương ứng với polypeptit monome được glycosyl hóa theo sáng chế). Kết quả được thể hiện trên hình 3A và hình B. Đối với biến thể chứa xystein khác của 55G7-t2 trong điều kiện khử, quan sát thấy tín hiệu mạnh đối với s55G7-t2-cl18dài và s55G7-t2-cl22dài, và đến mức độ thấp hơn s55G7-cl14dài. Trong điều kiện không khử, quan sát thấy vết bẩn của protein có kích thước khác nhau ở trên 100 kDa đối với s55G7-t2-cl18dài và s55G7-t2-cl22dài, chỉ ra rằng các polypeptit miền gốc liên kết chéo cộng hóa trị có mặt trong các mẫu này. Cũng quan sát thấy vết bẩn đối với s55G7-cl14dài, nhưng cường độ thấp hơn so với mức độ quan sát thấy đối với s55G7-cl18 và s55G7-cl22.

Kết quả đối với thẩm tách Western của các polypeptit chứa xystein khác có nguồn gốc từ 127H1-t2 trong điều kiện khử (Hình 3C)chỉ ra tín hiệu mạnh đối với s127H1-t2-cl14dài, s127H1-t2-cl15dài, s127H1-t2-cl16dài, s127H1-t2-cl17dài, và s127H1-t2-cl18dài. Đối với s127H1-t2-cl17dài và s127H1-t2-cl18dài quan sát thấy

băng protein đã xác định ở gần 100 kDa trong điều kiện không khử (Hình 3D), chỉ ra sự có mặt của các polypeptit miền gốc liên kết chéo cộng hóa trị. Các polypeptit s127H1-t2-cl14dài và s127H1-t2-cl15dài cũng thể hiện một vài cường độ quanh 100 kDa trên thẩm tách Western nhưng tín hiệu không mạnh như đối với s127H1-t2-cl17dài, và cụ thể là s127H1-t2-cl18dài. Cầu đisulfua (cl18) trong cấu trúc này nối vòng B của một monome với phía trên của xoắn CD của monome khác như được chỉ ra trên hình 4 và tạo ra kết quả mạnh nhất cả trong nền 55G7-t2 và 127H1-t2.

Lu và cộng sự (PNAS 2013) mô tả polypeptit miền gốc HA mà chứa nhiều cầu đisulphua giữa các monome. Cấu trúc của chúng được tạo ra trong hệ thống không chứa tế bào dựa trên *E.coli* và trái ngược với protein được mô tả ở đây protein không cuộn gập và cần phải được cuộn gập. Polypeptit dựa trên gốc theo Lu và cộng sự chứa miền trime hóa foldon ở đầu tận cùng C và monome được nối cộng hóa trị thông qua nhiều liên kết đisulphua. Liên kết đisulfua đã mô tả nằm trong miền trime hóa foldon hoặc trong phần có nguồn gốc từ HA của polypeptit gốc HA. Bốn liên kết đisulphua tiềm năng trong phần có nguồn gốc từ HA của polypeptit được mô tả, bao gồm các xystein ở vị trí 423 và 424 (cụm 14) và 430 và 431 (cụm 15). Trong polypeptit miền gốc đã được mô tả kết quả tốt nhất thu được với các xystein ở vị trí 430 và 431 (cụm 15), mặc dù cũng có thể quan sát thấy sự trime hóa đối với các xystein ở vị trí 423 và 424 (cụm 14). Trong cả hai trường hợp cầu đisulfua khác có mặt ở miền foldon đầu tận cùng C. Ngạc nhiên là, kết quả ở đây thể hiện rằng khi không có miền trime hóa đầu tận cùng C liên kết bằng đisulfua, đisulfua đã được thiết kế kết nối cộng hóa trị hai monome khác nhau thông qua các xystein ở vị trí 411 và 419 dẫn đến hàm lượng polypeptit trime miền gốc cao hơn. Tóm lại, chúng tôi đã chứng minh được rằng việc đưa các cặp đisulphua đã được đặt theo chiến lược có thể dẫn đến sự multime hóa của các polypeptit dựa trên gốc HA. Cụ thể là việc đưa đồng thời các xystein ở vị trí 411 và 419 (cụm 18) dẫn đến tạo thành các loại multime trong dung dịch như được chứng minh bởi kết quả thẩm tách Western và ELISA kẹp.

Ví dụ 4: *Tinh chế và xác định đặc điểm của polypeptit trime theo sáng chế*

Để xác định đặc điểm thêm polypeptit theo sáng chế 127H1-t2-cl18, protein được tinh chế. Để làm thuận tiện cho việc tinh chế, miền xuyên màng và cytosol ở đầu tận cùng C của protein có thể bị loại bỏ như mô tả ở trên để tạo ra dạng hòa tan của

protein. 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. Ví dụ không làm giới hạn của các polypeptit hòa tan theo sáng chế là s127H-t2-cl18dài (SEQ ID NO: 186).

Để thu được chế phẩm có độ tinh sạch cao của polypeptit theo sáng chế, tế bào HEK293F được chuyển nạp bằng vectơ biểu hiện pcDNA2004 có chứa gen mã hóa cho polypeptit theo sáng chế s127H1-t2-cl18dài (SEQ ID NO: 186) có chứa trình tự đuôi his đầu tận cùng C khác (EGRHHHHHHH) và được nuôi cấy trong thời gian 7 ngày theo quy trình đã được thiết lập rõ ràng trong lĩnh vực. Nhằm mục đích tinh chế, 300 ml dịch nổi bề mặt môi trường nuôi cấy được cho vào 5 ml cột Bẫy His, được làm cân bằng trước trong chất đệm rửa (TRIS 20 mM, NaCl 500 mM, độ pH 7,8). Sau bước rửa bằng 10 mM Imiđaze trong chất đệm rửa polypeptit đã liên kết theo sáng chế được rửa giải bằng gradien từng bước của Imiđazol 300 mM trong chất đệm rửa. Các đỉnh rửa giải được thu lại, trao đổi đệm, cô đặc, và nạp lên cột loại trừ theo kích thước để tinh chế thêm (Superdex 200). Biên dạng rửa giải được thể hiện trên hình 5A, các phân đoạn 1-4 được thu thập như chỉ ra trong hình và được phân tích bằng SDS-PAGE (Hình 5B), PAGE tự nhiên (Hình 5C) và thẩm tách Western (Hình 5D).

Trong điều kiện không khử SDS PAGE thể hiện băng rõ ràng đối với phân đoạn 2 và 3 giữa 100 và 150 kD, như mong đợi đối với polypeptit trime được liên kết cộng hóa trị theo sáng chế, trong khi đó phân đoạn 4 thể hiện băng khuếch tán tập trung quanh 37 kD, ở gần kích thước như mong đợi đối với polypeptit monome theo sáng chế. Sự thay đổi kích thước là kết quả của sự thay đổi mức độ glycosyl hóa của polypeptit và đã được quan sát thấy đối với các polypeptit miền gốc khác có nguồn gốc từ HA. Khi khử cầu đisulfua băng chính trong phân đoạn 3 dịch chuyển đến ca 37 kD, rất giống với băng quan sát được đối với phân đoạn 4 chỉ ra rằng việc khử này dẫn đến sự monome hóa. Đối với phân đoạn 2 sự dịch chuyển không thể nhận thấy được một cách rõ ràng. Phân đoạn 1 thể hiện protein thuộc một giới hạn kích thước mà không có băng chính rõ ràng.

PAGE tự nhiên (điều kiện không khử) thể hiện sự khác biệt rõ ràng về kích thước giữa protein trong phân đoạn 3 và 4, lần lượt với các băng chính ở giữa 146 -

240 kD, và dưới 66 kD. Đối với phân đoạn 2 quan sát thấy tín hiệu yếu giữa 146 và 240 kD, trong khi đó không thể phát hiện được protein đối với phân đoạn 1, có thể là do sự tạo thành của khối kết tụ lớn.

Dữ liệu thẩm tách Western (điều kiện không khử) bằng cách sử dụng kháng His đa dòng để phát hiện xác nhận rằng băng chính trong phân đoạn 3 là nguyên liệu được gắn đuôi histiđin vì quan sát được băng rõ ràng giữa 100 và 150 kD. Đối với phân đoạn 2 quan sát được tín hiệu yếu quanh kích thước mong đợi của trime, nhưng cũng phát hiện thấy oligome bậc cao hơn, trong khi đó đối với phân đoạn 4 quan sát được tín hiệu yếu và khuếch tán quanh 37 kD. Dữ liệu này xác nhận rằng băng chính trong phân đoạn 2, 3 và 4 có nguồn gốc từ HA H1. Không quan sát thấy tín hiệu đối với protein trong phân đoạn 1.

Sự có mặt của epitop trung hòa của CR6261, CR9114 và CR8020 được xác định bằng ELISA, bằng cách sử dụng lớp phủ kháng thể đơn dòng kháng đuôi his để bắt giữ polypeptit được gắn đuôi his theo sáng chế. Sau khi liên kết mAb trong nghiên cứu này kháng thể thứ cấp liên hợp với Peroxiđaza Cây Cải Ngựa được dùng để phát hiện. Để làm đối chứng HA H1 nguyên chiều dài monome và trime (kháng nguyên) cũng như là huyết thanh đa dòng định hướng chống lại HA H1 (để phát hiện) được bao gồm. Kết quả được thể hiện trên hình 6. Sự liên kết với mAb CR6261 và CR9114 được quan sát thấy rõ ràng đối với phân đoạn 2, 3 và 4, cũng như là đối với HA FL monome và trime. Đối với phân đoạn 1 chỉ phát hiện thấy tín hiệu yếu đối với liên kết CR9114, và hầu như không có tín hiệu bất kỳ về liên kết với CR6261. Không quan sát thấy phân đoạn nào liên kết với CR8020 (mAb đặc hiệu đối với HA từ nhóm 2). HA FL monome được nhận ra bởi HA kháng H1 đa dòng, nhưng đáp ứng với HA FL trime nhỏ hơn nhiều, có thể là do sự hút giữ của một số epitop trong trime so với monome. Quan sát thấy mô hình tương tự giữa kết quả của phân đoạn 3 (trime trên SDS-PAGE) và phân đoạn 4 (monome trên SDS-PAGE), thống nhất với sự có mặt trong phân đoạn 3 của dạng trime đã cuộn gập kỹ của polypeptit theo sáng chế trong dung dịch.

Các phân đoạn 1-4 cũng được thử nghiệm trong ELISA kẹp CR9114 để phát hiện các polypeptit multime theo sáng chế như mô tả ở trên (xem hình 7). Để so sánh, HA FL monome và trime lại được tham gia vào trong thí nghiệm. Phân đoạn 3 thể hiện đáp ứng rất giống với HA FL trime, thống nhất với dạng trime của polypeptit theo

sáng chế, trong khi đó đáp ứng đối với phân đoạn 2 và 4 nằm trung gian giữa HA FL monome và trime.

Sự tạo thành phức hợp giữa mảnh Fab của CR6261, CR9114 và CR8020 và s127H1-t2-cl18dài được nghiên cứu bằng 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) đối với protein trong phân đoạn 3 (hình 8). Kết quả thể hiện rằng polypeptit có mặt trong phân đoạn 3 có khối lượng phân tử bằng ca. 110 kD, phù hợp với sự tạo thành của trime (tính khối lượng phân tử monome dựa trên trình tự axit amin, ngoại trừ sự glycosyl hóa là 29,2 kD). Polypeptit theo sáng chế s127H1-t2-cl18dài tạo thành phức hợp (bằng chứng là sự dịch chuyển của đỉnh trong biểu đồ sắc ký SEC) trong sự có mặt của 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's có nguồn gốc từ nhóm 1, trong khi đó CR8020 thì không. Kích thước của phức hợp được tạo thành là ca 215 và 248 kD lần lượt với mảnh Fab của CR6261 và CR9114, và chỉ ra rằng polypeptit 127H1-t2-cl18 có thể liên kết 3 mảnh Fab (khối lượng phân tử mong đợi đối với trime trong phức hợp với 3 mảnh Fab là ca 250 kD; phân tử khối như bắt nguồn từ các thí nghiệm SEC-MALS được tổng hợp trong bảng 10)

Ví dụ 5: *Xác định đặc điểm của các polypeptit theo sáng chế*

Để phân tích thêm phản ứng liên kết giữa polypeptit theo sáng chế 127H1-t2-cl18 và mAb's CR6261 và CR9114 cũng như là để xác nhận lại 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 127H1-t2-cl18 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 9.

CR6261 và CR9114 đã được cố định đều nhận diện polypeptit theo sáng chế như chứng tỏ bởi đáp ứng rõ ràng sau khi bộc lộ với dạng hòa tan của 127H1-t2-cl18 (hình 9A và B). 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-cl18dài hòa tan lần lượt ở các nồng độ 10, 5, 2,5, 1,3 và 0,63, 0,31 và 0,16 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 trạng thái đứng yên được thực hiện, tạo ra hằng số phân ly K_d bằng 0,7 nM đối với phức hợp polypeptit miền gốc/CR6261 và 0,5 nM đối với phức hợp CR9114 (hình 9C và hình D).

Tóm lại polypeptit theo sáng chế 127H1-t2-cl18 tạo thành trime cộng hóa trị mà có khả năng liên kết kháng thể trung hòa rộng 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. Hóa học lượng pháp của phản ứng liên kết trong dung dịch là 1:3, chỉ ra rằng epitop trung hòa có mặt trong mỗi monome riêng lẻ của trime.

Ví dụ 6: *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-cl18dài (SEQ ID NO: 186) ở mẫu thử thách cúm gây chết, các nhóm gồm 8-14 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-cl18dài 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-cl18dài 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 bind ở khoảng cách gần với epitop CR9114 trung hòa rộng hay không). Kết quả được thể hiện trên các hình 10-15.

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 10A). Chín trong số 10 con chuột được gây miễn dịch một lần bằng s127H1-t2-cl18dài (SEQ ID NO: 186) sống sót sau thử thách gây chết, và tất cả các con chuột sống sót sau hai hoặc ba lần gây miễn dịch (hình 11). Ngoài ra, sự giảm khối lượng cơ thể là không đáng kể đối với các con vật mà được gây miễn dịch hai hoặc ba lần (hình 12), và không quan sát thấy dấu hiệu lâm sàng (2 hoặc 3 lần) hoặc quan sát thấy dấu hiệu lâm sáng tối thiểu (1 lần) (hình 13). 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 tất cả các nhóm được gây miễn dịch bằng polypeptit theo sáng chế s127H1-t2-cl18dài.

Dữ liệu ELISA từ thời điểm trước thử thách 4 tuần sau lần gây miễn dịch cuối cùng bằng cách sử dụng s127H1-t2-cl18dài (hình 14A) hoặc HA nguyên chiều dài hòa tan (hình 14B) làm kháng nguyên chỉ ra rằng polypeptit theo sáng chế s127H1-t2-cl18dài 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.

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, hàm lượng của CR9114-biotin đã liên kết được định lượng bằng cách sử dụng Peroxiđaza Cây Cải Ngựa liên hợp streptavin theo quy trình đã biết rõ trong lĩnh vực. Dữ liệu được phân tích bằng cách sử dụng hồi quy tuyến tính không nhiễu của OD so với độ pha loãng log, được biểu hiện dưới dạng 'OD hệ số góc' (ΔOD/độ pha loãng 10 lần). Dữ liệu thể hiện rằng hàm lượng 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 đã được bổ trợ theo sáng chế. Sau hai lần gây miễn dịch các hàm lượng này rõ ràng là ở trên nền, và chúng tiếp tục tăng lên sau lần gây miễn dịch thứ ba (hình 15, trên). Để so sánh, các hàm lượng gây ra bởi 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 nồng độ bắt đầu 5 µg/ml được chỉ ra ở biểu đồ riêng rẽ (hình 15, dưới).

Tóm lại chúng tôi đã chứng minh rằng sự gây miễn dịch bằng polypeptit theo sáng chế s127H1-t2l18dài (SEQ ID NO: 186) có thể bảo vệ các con chuột chống lại sự nhiễm cúm gây chết, ngay cả sau lần gây miễn dịch đơn lẻ. 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 7: *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-cl18dài (SEQ ID NO: 186) 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-cl18dài 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 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 được thể hiện trên hình 16.

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 16A). Mười trong 10 con chuột được gây miễn dịch bằng s127H1-t2-cl18dài (SEQ ID NO: 186) sống sót sau thử thách gây chết (hình 16B). Ngoài ra sự giảm khối lượng cơ thể là không đáng kể đối với các con vật này (Hình 16C) và không quan sát thấy triệu chứng lâm sàng trong thời gian theo dõi (hình 16D). 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-cl18dài.

Tóm lại chúng tôi đã chứng minh rằng sự gây miễn dịch bằng polypeptit theo sáng chế s127H1-t2l18dài (SEQ ID NO: 186) có thể bảo vệ các con chuột chống lại sự nhiễm gây chết bằng chủng cúm H5N1 kiểu phụ khác loại.

Ví dụ 8: *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*

Kết quả đã mô tả trong ví dụ 6 chỉ ra rằng polypeptit theo sáng chế s127H1-t2-cl18dài (SEQ ID NO: 186) gây miễn dịch và có thể tạo ra kháng thể mà có khả năng nhận diện HA FL từ chủng được dùng làm cơ sở để thiết kế các polypeptit theo sáng chế. Huyết thanh từ các con chuột được gây miễn dịch 3 lần như mô tả trong ví dụ 7 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 II (H3 và H7) khác bằng ELISA theo quy trình đã biết rõ trong lĩnh vực (hình 17). Kết quả chứng tỏ rằng kháng thể mà được gây ra bằng polypeptit theo sáng chế s127H1-t2-cl18dài (SEQ ID NO: 186) 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 (cụ thể là H1, H5 và H9) và thậm chí là một số chủng cúm nhóm 2 (ví dụ H7) khác nhau.

Ví dụ 9: *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 các polypeptit theo sáng chế s127H1-t2-cl18dài (SEQ ID NO: 186) 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-cl18dài 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 18A). Mười trong 10 con chuột được gây miễn dịch bằng s127H1-t2-cl18dài (SEQ ID NO: 186) sống sót sau thử thách gây chết (Hình 18B). Ngoài ra sự giảm khối lượng cơ thể là ca 10% trong trung bình 4 ngày sau khi nhiễm (Hình 18C), nhưng các con vật bình phục hoàn toàn trong vòng 10 ngày. Triệu chứng lâm sàng cũng đạt đỉnh vào 4 ngày sau khi nhiễm nhưng biến mất từ ngày 9 sau khi nhiễm trở đi (Hình 18D). 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-cl18dài.

Tóm lại chúng tôi đã chứng minh rằng sự gây miễn dịch bằng polypeptit theo sáng chế s127H1-t2l18dài (SEQ ID NO: 186) có thể bảo vệ các con chuột chống lại sự nhiễm gây chết bằng H1N1 A/Brisbane/59/2007.

Ví dụ 10: *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-t2l18dài (SEQ ID NO: 186) như mô tả trong các ví dụ 6, 7 và 8 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 19). 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 ra ADCC hay không, chúng tôi thử nghiệm huyết thanh trước thử thách bằng cách sử dụng thử nghiệm thay thế ADCC (*Parekh et al., 2012;*,A. Schnueriger *et al*., 2012; Cheng et al 2014) được làm cho thích 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-t2l18dài (SEQ ID NO: 186) như mô tả trong các ví dụ 6, 7 và 8 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 20). Trong cả hai trường hợp sự cảm ứng từ 30 đến 40 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 gây 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 6-9 thể hiện khả năng của polypeptit theo sáng chế s127H1-t2l18dài (SEQ ID NO: 186) 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 11: *Thiết kế của polypeptit theo sáng chế dựa trên HA từ H1N1 A/California/07/09.*

Các ví dụ từ 1 đến 10 mô tả các polypeptit theo sáng chế dựa trên HA từ H1N1 A/Brisbane/59/2007. Các polypeptit tương tự cũng có thể được thiết kế dựa trên HA khác từ các chủng cúm khác chẳng hạn như H1N1 A/California/07/09. Do đó theo quy

trình vạch ra ở trên các polypeptit theo sáng chế đã mô tả trong SEQ ID NO: 202 và 203 được tạo ra.

Ví dụ 12: *Thiết kế của các polypeptit khác theo sáng chế dựa trên HA từ các chủng H1.*

Các ví dụ từ 1 đến 11 mô tả các polypeptit theo sáng chế dựa trên HA từ H1N1 A/Brisbane/59/2007 (SEQ ID NO: 1) và H1N1 A/California/07/09 (SEQ ID NO: 252). Các polypeptit tương tự cũng có thể được thiết kế dựa trên HA từ chủng cúm H1 khác, và chúng cũng được bao gồm trong sáng chế. Các ví dụ không làm giới hạn sáng chế là HA's của H1N1 A/Texas/UR06-0526/07 (SEQ ID NO: 205), H1N1 A/New York/629/95 (SEQ ID NO: 206) và H1N1 A/AA_Marton/43 (SEQ ID NO: 204). Do đó theo quy trình đã vạch ra ở trên các polypeptit miền gốc theo sáng chế có chứa cầu đisulfua được thiết kế giữa các xystein ở vị trí 411 và 419 (cụm 18) đã mô tả trong SEQ ID NO: từ 207 đến 216 được tạo ra. SEQ ID NO: 202, 203, 213 và 214 có chứa đột biến lysin bổ sung được đưa vào ở vị trí 415 (đánh số dùng để chỉ SEQ ID NO: 1) để tạo ra trình tự vòng B theo SEQ ID NO: 8; các trình tự này cũng được bao gồm trong sáng chế.

Ví dụ 13: *Biểu hiện và xác định đặc điểm của các polypeptit theo sáng chế*

Để kiểm tra sự có mặt của cầu đisulfua được thiết kế và epitop trung hòa của CR9114 và CR6261, dạng hòa tan của các polypeptit được thiết kế được biểu hiện ở tế bào HEK293F. Dạng hòa tan được tạo ra bằng cách loại bỏ dạng tương đương của các gốc axit amin 530-565 (đánh số dùng để chỉ SEQ ID NO: 1) từ SEQ ID NO: 202, 207, 209, 213, lần lượt để tạo ra các polypeptit theo sáng chế SEQ ID NO: 203, 208, 210 và 214. Lưu ý rằng các trình tự này mô tả dang đã được xử lý của các polypeptit, tức là, sau khi loại bỏ trình tự dẫn đầu. Trình tự khác nữa EGRHHHHHHH (SEQ ID NO: 19) hoặc trong trường hợp của SEQ ID NO: 208 EGRHHHHHH được bổ sung ở đầu tận cùng C, trên thực tế đưa vào đuôi tinh chế 7 hoặc 6 histiđin đứng trước nó là vị trí cắt phân giải protein Yếu tố X để hỗ trợ tinh chế và/hoặc phát hiện.

Để tạo ra các polypeptit này 1,0* 10^6 vc/ml được cấy bằng cách quay tế bào HEK293F (Invitrogen) xuống ở tốc độ 300 g trong thời gian 5 phút và tái tạo huyền phù trong 30 ml môi trường Freestyle™ đã được làm ấm trước đối với mỗi bình thót cổ SF250. 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 1 ml môi trường Optimem để nồng nộ đạt 1,0 µg/ml trong 30 ml thể tích dịch nuôi cấy. Song song, 44 µl 293fectin® được hút bằng pipet trong 1 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.

Thu lấy môi trường nuôi cấy và phân tích trong ELISA kẹp về sự có mặt của các dạng multime của các polypeptit mà có mặt hai hoặc nhiều epitop của kháng thể trung hòa rộng CR9114. Trước tiên, đĩa đã được phủ CR9114 được dùng để bắt giữ các polypeptit được biểu hiện trực tiếp từ môi trường nuôi cấy. Thứ hai, CR9114 đã được biotinyl hóa kết hợp với streptaviđin liên hợp HRP được dùng để phát hiện các polypeptit bắt giữ CR9114 theo sáng chế. Để so sánh, HA nguyên chiều dài đã tinh chế hòa tan từ H1N1 A/Brisbane/59/2007 ở dạng trime và monome cũng như là trime đã được tinh chế s127H1-t2-cl18dài (SEQ ID NO: 186) được bao gồm trong thử nghiệm (nồng độ bắt đầu 5 µg/ml). Kết quả được thể hiện trên hình 21A.

HA nguyên chiều dài trime thể hiện tín hiệu rõ ràng ở độ pha loãng thấp, nhưng ở độ pha loãng 1 trong 6561 hoặc cao hơn (tức là nồng độ thấp hơn) tín hiệu này không còn được phát hiện nữa (Hình 21A). Đối với HA nguyên chiều dài monome, tín hiệu cũng được quan sát thấy ở độ pha loãng thấp nhưng cường độ thấp hơn nhiều và tín hiệu không còn được phát hiện nữa ở độ pha loãng bằng 1 trong 729. Dường như là tín hiệu gây ra bởi một số trime dư mà có thể không bị tách ra khỏi monome trong quá trình tinh chế hoặc hình thành từ monome theo thời gian. s127H1-t2-cl18dài trime đã được tinh chế (SEQ ID NO: 186) có chứa trình tự đuôi his đầu tận cùng C khác (EGRHHHHHHH), (nồng độ bắt đầu 5 µg/ml) cũng dẫn đến tín hiệu rõ ràng trong thử nghiệm này mà trở nên không phát hiện được ở nồng độ bằng 1 trong 19683. Môi trường nuôi cấy có chứa các polypeptit theo sáng chế SEQ ID NO: 203, 208, 210 và 214 cũng thể hiện tín hiệu rõ ràng trong thử nghiệm này, chỉ ra sự có mặt của các

polypeptit multime theo sáng chế. Đáp ứng mạnh nhất quan sát thấy đối với polypeptit có nguồn gốc từ A/California/07/09 (SEQ ID NO: 203). Đáp ứng yếu hơn trong thử nghiệm quan sát thấy đối với polypeptit theo sáng chế có nguồn gốc từ H1N1 A/AA_Marton/1943 (SEQ ID NO: 214) là kết quả từ sự biểu hiện thấp hơn polypeptit cụ thể này theo sáng chế như được chứng minh từ kết quả của thẩm tách Western của môi trường nuôi cấy được mô tả dưới đây.

Để xác định đặc điểm thêm các polypptit theo sáng chế có chứa các xystein khác, dịch nổi bề mặt môi trường nuôi cấy được phân tích bằng thẩm tách Western bằng cách sử dụng quy trình đã được thiết lập rõ ràng trong lĩnh vực. Nhằm mục đích phát hiện kháng thể đa dòng định hướng chống lại, protein HA của H1N1 (A/California/04/2009) được dùng. Đối với trime được liên kết bằng đisulfua trong điều kiện không khử, tức là khi cầu đisulfua còn nguyên vẹn, điều mong đợi là có băng protein ở ~90 kDa hoặc ở trên (tùy thuộc vào mức độ glycosyl hóa), trong khi đó trong điều kiện khử điều mong đợi là băng ở gần 35 kD (tương ứng với polypeptit monome được glycosyl hóa theo sáng chế). Hình 22 thể hiện kết quả đối với các polypeptit theo sáng chế có nguồn gốc từ HA từ các chủng H1N1 A/Texas/ (SEQ ID NO: 208), H1N1 A/New York/629/95 (SEQ ID NO: 210), H1N1 A/California/07/09 (SEQ ID NO: 203) và H1N1 A/AA_Marton/1943 (SEQ ID NO: 214). Thẩm tách Western trong điều kiện khử thể hiện rằng cả bốn polypeptit theo sáng chế biểu hiện, dù ở mức độ khác nhau, với sự biểu hiện cao nhất quan sát thấy đối với polypeptit có nguồn gốc từ H1N1 A/California/07/09 theo sáng chế (SEQ ID NO: 203) và sự biểu hiện thấp nhất đối với polypeptit có nguồn gốc từ H1N1 A/AA_Marton/1943 (SEQ ID NO: 214). Trong các điều kiện này các polypeptit chạy như là monome trong gel tương tự như trime đã được tinh chếric s127H1-t2-cl18dài (SEQ ID NO: 186) có chứa trình tự đuôi his đầu tận cùng C khác (EGRHHHHHHH). Trong điều kiện không khử băng ở giữa 100 và 150 kD, chỉ ra sự có mặt của polypeptit trime theo sáng chế được quan sát thấy đối với tất cả các polypeptit theo sáng chế (bao gồm s127H1-t2-cl18dài (SEQ ID NO: 186)). Đối với polypeptit có nguồn gốc từ H1N1 A/AA_Marton/1943 (SEQ ID NO: 214) băng monome không còn nhìn thấy nữa, và băng ở chiều cao mong đợi đối với trime xuất hiện, dù ở cường độ thấp do sự biểu hiện thấp hơn của polypeptit này. Ngoài ra, các dạng đime chạy ở khoảng 75 kD cũng có thể quan sát được. Các polypeptit theo

sáng chế không đồng nhất ở một mức độ nào đó về kích thước do sự thay đổi ở mức độ glycosyl hóa của các polypeptit cụ thể theo sáng chế.

Để xác nhận thêm sự có mặt của epitop trung hòa của CR6261 và CR9114 dịch nổi bề mặt môi trường nuôi cấy được phân tích bằng ELISA. Trước tiên, các đĩa đã được phủ bằng kháng thể định hướng vào đuôi his trên các polypeptit hòa tan theo sáng chế được dùng để bắt giữ các polypeptit được biểu hiện trực tiếp từ môi trường nuôi cấy. Thứ hai, CR9114 hoặc CR6261 được bổ sung và kháng thể người kháng dê liên hợp HRP được dùng để phát hiện of CR9114 hoặc CR6261 liên kết với các polypeptit theo sáng chế. Để làm đối chứng dương, HA nguyên chiều dài đã tinh chế hòa tan từ H1N1 A/Brisbane/59/2007 ở dạng trime và monome được bao gồm trong thử nghiệm (Hình 21B, C). Để làm đối chứng âm, ELISA có sử dụng mAb CR8020, đặc hiệu đối với HA từ nhóm 2, cũng được thực hiện. Kết quả được thể hiện trên hình 21D. Các polypeptit theo sáng chế thể hiện đáp ứng rõ ràng trong ELISA với CR9114 và CR6261, với đáp ứng cao nhất quan sát thấy đối với polypeptit có nguồn gốc từ A/California/07/09 (SEQ ID NO: 203). HA nguyên chiều dài hòa tan đã tinh chế (cả monome và trime) cũng thể hiện đáp ứng mạnh. Như mong đợi, không quan sát thấy đáp ứng trong ELISA với CR8020, xác nhận tính đặc hiệu của liên kết của CR6261 và CR9114 với các polypeptit theo sáng chế.

Tóm lại kết quả ở trên thể hiện rằng các polypeptit theo sáng chế có nguồn gốc từ các trình tự HA H1 như mô tả ở trên có thể tạo thành các loại trime và có chứa epitop trung hòa của CR6261 và CR9114.

Ví dụ 14: *Thiết kế của các polypeptit khác theo sáng chế dựa trên HA từ các chủng cúm nhóm 1.*

Các ví dụ từ 1 đến 13 mô tả các polypeptit theo sáng chế dựa trên HA từ H1N1. Ccác polypeptit tương tự cũng có thể được thiết kế dựa trên HA từ chủng cúm nhóm 1 khác, ví dụ các chủng có chứa HA H2, H5 và H9. Các polypeptit này cũng được bao gồm trong sáng chế. Ví dụ không làm giới hạn sáng chế về các chủng này là ví dụ H2N2 A/Adachi/2/1957, H2N2 A/Singapore/1/1957, H5N1 A/Vietnam/1203/2004 và H9N2 A/Hong Kong/69955/2008. Do đó theo quy trình đã vạch ra ở trên các polypeptit theo sáng chế có chứa cầu đisulfua được thiết kế giữa các xystein ở vị trí

411 và 419 (cụm 18) đã mô tả trong SEQ ID NO: từ 218 đến 221, SEQ ID NO: từ 223 đến 226, SEQ ID NO: từ 228 đến 231, và SEQ ID NO: từ 233 đến 236 được tạo ra.

Cần lưu ý rằng HA nguyên chiều dài từ H5N1 A/Vietnam/1203/2004 (SEQ ID NO: 227) chứa vị trí phân cắt đa bazơ, tức là trình tự RRRKTR ở vị trí 341-346 trong SEQ ID NO: 227 ngay trước trình tự peptit dung hợp. Trong các polypeptit theo sáng chế 228-231 vị trí phân cắt đa bazơ bị loại bỏ và được thay thế bằng gốc glutamin (Q) đơn lẻ để loại bỏ vị trí phân cắt hoàn chỉnh. Các trình tự này cũng được bao hàm trong sáng chế.

SEQ ID NO: 219, 221, 224 và 226 có chứa các đột biến khác ở vị trí 407 và 414-416 (đánh số theo SEQ ID NO: 1; lưu ý rằng trong các trình tự H2 các gốc ở vị trí 9, 10 và 139 bị xóa bỏ so với SEQ ID NO: 1) để tạo ra trình tự vòng B theo SEQ ID NO: 8 ngoại trừ gốc 418 mà là xystein.

SEQ ID NO: 230 và 231 chứa các đột biến khác nữa ở vị trí 407 (E407T) và 415 (N415S) (đánh số theo SEQ ID NO: 1). Các đột biến này tạo ra vòng B theo SEQ ID NO: 8 ngoại trừ gốc 418 mà là xystein. SEQ ID NO: 236 và 236 đã được cải biến thêm để có chứa trình tự MNTQYTAIGCEYNKSE (tức là trình tự theo SEQ ID NO: 8 ngoại trừ gốc 418 mà là xystein).

Ví dụ 15: *Thiết kế của trime được làm ổn định bằng đisulfua theo sáng chế dựa trên HA từ các chủng cúm nhóm 2.*

Các ví dụ từ 1 đến 14 mô tả các polypeptit theo sáng chế dựa trên HA từ các chủng nhóm 1. Polypeptit liên kết chéo bằng đisulfua cũng có thể được thiết kế trên cơ sở các trình tự HA từ nhóm 2, chẳng hạn như ví dụ H3 và H7. Các polypeptit này cũng được bao gồm trong sáng chế. Ví dụ không làm giới hạn sáng chế về các chủng này là ví dụ H3N2 A/Hong Kong/1/1968 và H7.

Một cách để cải thiện sự trình diện của epitop trung hòa trên chất sinh miễn dịch ở vacxin là thiết kế các tương tác bổ sung giữa các chất sinh miễn dịch monome để tạo ra các loại multime có độ ổn định tăng lên so với monome. Nhược điểm của phương pháp này do đưa các chất sinh miễn dịch monome vào gần nhau epitop quan trọng có khả năng bị che phủ bởi protome tiếp theo. Do đó cần phải cẩn thận tránh điều này.

Ở đây chúng tôi mô tả các polypeptit được cải biến theo sáng chế mà tạo thành các trime ổn định trong dung dịch khi bộc lộ ra với epitop of làm trung hòa mAb CR8020 và CR8043.

Để tạo ra polypeptit trime theo sáng chế các tương tác làm ổn định thúc đẩy sự trime hóa của các loại monome của các polypeptit dựa trên gốc HA được thiết kế, tập trung vào cụ thể là việc tạo ra cầu đisulfua cộng hóa trị giữa các monome riêng lẻ trong trime. Vì vậy cấu trúc ba chiều của HA FL từ H3N2 A/Hong Kong//1/1968 (PDB: 3SDY) được phân tích để nhận diện các khu vực trong đó sự tiếp cận của monome khác và đặc điểm cấu hình của protein có khả năng cho phép tạo thành cầu đisulfua giữa các monome. Sáu cặp gốc được xác định (Bảng 11). Cẩn thận để đảm bảo rằng đối với mỗi cặp các gốc được nằm trên các protome (monome) khác nhau trong cấu trúc trime. Sau đó dạng tương đương của các gốc này (như được xác định từ sự sắp xếp thẳng hàng trình tự) trong các polypeptit miền gốc dựa trên nhóm 2 được gây đột biến thành xystein để tạo ra các polypeptit theo sáng chế sao cho các polypeptit được liên kết cộng hóa trị thông qua sự tạo thành của cầu đisulfua có thể được tạo thành. Có tính đến tính đối xứng 3 lần của phân tử HA trime việc thiết kế thành công dẫn đến sự tạo thành của ba cầu đisulfua giữa các protome, kết nối cộng hóa trị mỗi monome trong trime với hai monome kia.

WO2013/079473 mô tả các polypeptit miền gốc dựa trên HA từ các chủng nhóm 2 có khả năng liên kết kháng thể trung hòa rộng CR8020, CR8043. Các cặp đisulfua từ bảng 11 được đưa vào trong polypeptit H3 HK mini2a-cầu nối+cl9 +10+11+12+GCN4T (SEQ ID NO: 238 ở đây; SEQ ID NO: 130 trong WO2013/079473) và H3 HK mini2a-cầu nối+cl9 +10+11+12+GCN4T-CG7-1 (SEQ ID NO: 239 ở đây; SEQ ID NO: 174 trong WO2013/079473), có nguồn gốc từ HA của H3N2 A/Hong Kong/1/1968 (SEQ ID NO: 237) để đạt đến các polypeptit theo sáng chế từ 240 đến 251.

Các trình tự nêu trong SEQ ID NO: từ 240 đến 251 có chứa trình tự dẫn đầu HA. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rằng trong protein trưởng thành trình tự dẫn đầu đã bị cắt bỏ và không còn có mặt nữa. Các trình tự đã xử lý cũng được bao gồm trong sáng chế.

Dạng hòa tan của các polypeptit theo sáng chế có thể được tạo ra bằng cách loại bỏ vùng xuyên màng và miền tế bào chất đầu tận cùng C. Sự loại bỏ có thể ví dụ bao gồm các gốc từ 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536 hoặc 537 đến đầu tận cùng C. Các polypeptit này cũng được bao gồm trong sáng chế. Trong một số trường hợp trình tự trime hóa ở đầu tận cùng C, tùy ý được nối thông qua cầu nối ngắn, tùy ý có chứa vị trí cắt phân giải protein có thể được bổ sung. Ví dụ về miền trime hóa là trình tự foldon nêu trong SEQ ID NO: 3. Các trình tự đã xử lý cũng được bao gồm trong sáng chế.

Ví dụ 16: *Đánh giá hiệu lực của mẫu thử thách NHP pH1N1 để sử dụng trong đánh giá hiệu quả bảo vệ vacxin cúm và khả năng gây miễn dịch và hiệu quả bảo vệ của H1 mini-HA #4900 trong NHP*

Để có thể nghiên cứu khả năng gây miễn dịch và hiệu quả bảo vệ của các ứng viên vacxin UFV trong mô hình thay thế, mẫu thử thách động vật linh trưởng không phải người (NHP) trong Cynomolgus macaques (Macaca fasicularis) bằng cách sử dụng chủng H1N1 gây dịch (A/Mexico/InDRE4487/2009) đã được thiết lập từ trước ở BPRC (Rijswijk, Hà Lan). Mẫu này dựa trên mẫu đã được công bố bằng tài liệu bởi Safronetz et al (2011) J Virol. 85:1214 Tuy nhiên, cần phải thiết lập xem mô hình này có thể được sử dụng để đánh giá hiệu quả bảo vệ của vacxin cúm hay không.

Mục đích cơ bản của nghiên cứu này là

a) đánh giá xem mẫu thử thách pH1N1 đã được thiết lập trước đây ở Cynomolgus macaques có thể được sử dụng để đo hiệu quả bảo vệ qua trung gian vacxin hay không, bằng cách sử dụng vacxin mùa (Inflexal ® V, season 2013/2014; Inflexal13/14) có chứa 15 µg HA FL của chủng H1N1 tương đồng với chủng thử thách được sử dụng.

b) đánh giá khả năng gây miễn dịch của s127H1-t2-cl18dài (SEQ ID NO:186) ở động vật linh trưởng không phải là người.

Mục đích thứ hai là đánh giá hiệu quả bảo vệ của s127H1-t2-cl18dài (SEQ ID NO:186) trong mẫu thử thách pH1N1 NHP này.

Thuần tập của cynomolgus macaques đực được sàng lọc trước về sự có mặt của kháng thể huyết thanh chống lại virut Alpha herpes, STLV, SIV, SRV và flu A NP, độ

chuẩn HAI chống lại virut thử thách (cho phép độ chuẩn lớn nhất bằng 1/10), cũng như là được thử nghiệm về bệnh lao bằng Mantoux và thử nghiệm máu. Một số con đã sàng lọc là một phần của nghiên cứu CR8020 PK trước đó. Sau khi sàng lọc, các con vật thích hợp được chia ngẫu nhiên vào 3 nhóm mỗi nhóm gồm 6 con, bằng cách sử dụng thiết kế nhốt ngẫu nhiên có tính đến, tuổi, khối lượng, độ chuẩn HAI và sự tham gia vào nghiên cứu PK. Máy ghi dữ liệu đo nhiệt độ cơ thể ở các khoảng thời gian 15 phút được cấy vào bụng, sau đó là khoảng thời gian phục hồi 1 tháng sau đó bắt đầu chế độ gây miễn dịch. Một nhóm tiếp nhận 2 lần gây miễn dịch trong cơ (i.m.) bằng liều lượng cho người (0,5 ml) của Inflexal V 13/14, có chứa 15 µg HA FL của H1N1 A/California/07/09, mà là chế độ gây miễn dịch hướng dẫn chính thức đối với trẻ em chưa từng chủng ngừa được ủng hộ bởi các cơ quan chăm sóc sức khỏe (CDC, RIVM). Nhóm thứ hai tiếp nhận 3 lần gây miễn dịch trong cơ bằng 150 µg protein s127H1-t2-cl18dài (SEQ ID NO:186; có chứa đuôi his bổ sung) được bổ trợ bằng 50 µg Chất nền-M ở thể tích 0,5 l. Nhóm thứ ba là nhóm đối chứng âm mà được dùng 3 lần 0,5 ml PBS trong cơ. Tất cả các lần gây miễn dịch được tiến hành ở khoảng thời gian gây miễn dịch 4 tuần. Bốn tuần sau lần gây miễn dịch cuối cùng các con vật bị thử thách trong cuống phổi bằng $4x10^6$ $TCID_{50}$ H1N1 A/Mexico/InDRE4487/2009, mà là liều lượng được thiết lập trong quá trình thiết lập mẫu. Trong khoảng thời gian theo dõi 21 ngày, các dấu hiệu lâm sàng được ghi nhận hàng ngày. Các con vật được gây mê vào ngày 1, 2, 4, 6, 8, 10, 14 và 21 trong quá trình này khối lượng cơ thể đo được, gạc khí quản được lấy xa để xác định tải lượng virut bằng qPCR. Khi kết thúc nghiên cứu, lấy máy ghi dữ liệu ra và phân tích dữ liệu.

Để kiểm chứng khả năng gây miễn dịch của vacxin được dùng, huyết thanh được phân lập vào ngày gây miễn dịch, cũng như là 5 ngày trước khi thử thách. Đối với cả hai điều trị chủng ngừa, đáp ứng huyết thanh trước thử thách được phân tích về độ rộng của liên kết với bảng của khả năng HA FL nhóm 1 và 2 cúm A của vacxin để kích thích tạo ra kháng thể liên kết ở đầu gần với epitop CR9114, bằng cách sử dụng ELISA cạnh tranh CR9114 với đáp ứng được biểu diễn dưới dạng % sự cạnh tranh, hoạt tính ADCC thay thế của vacxin mà kích thích tạo ra kháng thể (xem dưới đây) và hoạt tính trung hòa của vacxin mà kích thích tạo ra kháng thể bằng cách sử dụng cả thử nghiệm vi trung hòa chống lại kiểu phụ khác loại H5N1 A/HK/156/97 cũng như là thử nghiệm HAI mà phát hiện ra sự trung hòa virut qua trung gian epitop đầu HA FL,

bằng cách sử dụng H1N1 A/California/07/09. Chủng sau tương đồng với vacxin và chủng thử thách.

Hoạt tính ADCC thay thế được xác định bằng cách sử dụng tế bào tác động thử nghiệm sinh học ADCC (tế bào Jurkat ổn định biểu hiện Fc gamma thụ thể IIIA ở người (FcγRIIIA), CD3γ ở người, và yếu tố đáp ứng NFAT điều hòa gen báo cáo luciferaza (Promega) và tế bào A549 đích được chuyển nạp tạm thời bằng ADN mã hóa cho HA FL của các chủng H1N1 và H5N1.

Kết quả

- Không thấy có sự khác biệt đáng kể giữa các nhóm điều trị về tải lượng virut khí quản AUC (không được thể hiện).

- Có sự khác biệt đáng kể về sự tăng lên của nhiệt độ cơ thể (sốt) sau thử thách giữa polypeptit được bổ trợ Chất nền-M theo sáng chế SEQ ID NO: 186 và nhóm PBS trong các khoảng thời gian ngày 0-3 (p= 0,010) và ngày 0-8 (p=0,047) (Hình 27).

- Có sự khác biệt đáng kể về sự tăng lên của nhiệt độ cơ thể sau thử thách giữa nhóm Inflexal13/14 và nhóm PBS trong khoảng thời gian ngày 0-3 (p= 0,033) (Hình 27).

- Khối lượng cơ thể và các dấu hiệu lâm sàng không cho thấy điều gì do triệu chứng nhẹ, có vẻ chủ yếu được xác định bởi sự gây mê lặp đi lặp lại, và do đó không được thể hiện.

- Con vật Ji0403061 (nhóm Inflexal13/14) chết ngày 8 sau thử thách. Nhà nghiên cứu bệnh học thú y tiến hành mổ xác xác định viêm phổi do virut là nguyên nhân tử vong, thống nhất với tải lượng virut khí quản cao đến tận khi tử vong.

- Chế độ gây miễn dịch 3x 150 µg polypeptit theo sáng chế SEQ ID NO: 186 + 50 µg Chất nền-M được gây miễn dịch:

• Sự cảm ứng của kháng thể liên kết HA nhóm 1 (Hình 23)

• Sự cảm ứng của kháng thể cạnh tranh CR9114 chống lại 3 protein HA nhóm 1 khác nhau (Hình 24)

- Sự cảm ứng của kháng thể mà làm trung hòa chủng H5N1 kiểu phụ khác loại bằng cách sử dụng thử nghiệm vi trung hòa (Hình 26).

- Sự cảm ứng của kháng thể có chức năng tác động ADCC bằng cách sử dụng 3 protein HA nhóm 1 khác nhau làm HA đích (Hình 25)

Kết luận: Việc chứng minh sự can thiệp qua trung gian vacxin của bệnh trong mẫu thử thách cúm H1N1 ở Cynomolgus macaques chỉ thành công một phần, vì chỉ có sốt là giảm đi đáng kể trong 3 ngày đầu tiên sau thử thách. Ba lần gây miễn dịch bằng 3x 150 µg H1 mini-HA #4900 + 50 µg Chất nền-M gây ra miễn dịch ở động vật linh trưởng không phải là người. Kháng thể được kích thích tạo ra có khả năng liên kết các chức năng tác động HA và ADCC đối với tất cả các HA nguyên chiều dài nhóm 1 được thử nghiệm, và cũng làm trung hòa chủng H5 kiểu phụ khác loại.

Ví dụ 17: *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 kích thích tạo ra bởi các polypeptit theo sáng chế vào sự bảo vệ quan sát được, các nghiên cứu truyền huyết thanh được tiến hành.

Mục đích của nghiên cưu snày là để đánh giá xem việc truyền chủ động (đa liều) của huyết thanh từ các con chuột được gây miễn dịch ba lần bằng s127H1-t2-cl18dài (SEQ ID NO:186) trong sự có mặt của Chất nền-M có mang lại sự bảo vệ đối với thử thách gây chết bằng H5N1 cúm A/Hong Kong/156/97 hay không.

Các nhóm gồm các con chuột cái BALB/c cho (6-8 tuần tuổi) được gây miễn dịch 3 lần vào các khoảng thời gian 3 tuần bằng 30 µg s127H1-t2-cl18dài (SEQ ID NO:186) có chứa đuôi his đầu tận cùng C được bổ trợ bằng 10 µg Chất nền-M hoặc được gây miễn dịch bằng 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 H5N1 A/Hong

Kong/156/97 và được theo dõi (sự sống sót, khối lượng, điểm lâm sàng) trong thời gian 3 tuần.

Để kiểm chứng khả năng gây miễn dịch của biến thể mini-HA H1 ở các con chuột cho và đánh giá hàm lượng kháng thể đặc hiệu HA sau khi truyền huyết thanh vào con chuột nhật, các mẫu huyết thanh được gom lại của sự 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

- Tỷ lệ phần trăm sống sót đối với nhóm thí nghiệm được báo cáo trong Bảng 12

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

- Ba lần truyền huyết thanh của huyết thanh từ các con chuột được gây miễn dịch s127H1-t2-cl18dài (SEQ ID NO:186) được bổ trợ Chất nền-M vào các con chuột nhận chưa từng được chủng ngừa dẫn đến sự tăng lên đáng kể của tỷ lệ sống sót ($p<0,001$)(Hình 28A), sự tăng lên của thời gian sống sót ($p<0,001$) (Hình 28A), sự giảm đi của sự giảm khối lượng cơ thể ($p<0,001$) (Hình 28B) và sự giảm đi của điểm lâm sàng ($p<0,001$)(không được thể hiện), so với nhóm đối chứng truyền huyết thanh PBS.

- Độ chuẩn kháng thể đặc hiệu HA FL A/Brisbane/59/07 sau ba lần truyền huyết thanh tương tự với hàm lượng thu được sau sự gây miễn dịch tích cực. (Hình 29)

Kết luận: Các thành phần huyết thanh (nhiều khả năng là kháng thể) mà được kích thích tạo ra bằng 3 lần gây miễn dịch bằng mini-HA H1 #4900 được bổ trợ Chất nền-M là đủ để bảo vệ các con chuột chống lại thử thách gây chết bằng H5N1 A/Hong Kong/156/97 kiểu phụ khác loại.

Ví dụ 18: *Đánh giá hiệu quả bảo vệ ở mẫu chuột H1N1 A/Brisbane/59/07 gây chết*

Để tạo ra thêm bằng chứng về việc sử dụng của các polypeptit theo sáng chế làm vacxin, hiệu quả bảo vệ của ba polypeptit bổ sung chống lại thử thách gây chết bằng cúm được đánh giá. Vì vậy các polypeptit theo sáng chế SEQ ID NO: 203 và 254 (đều có chứa đuôi his đầu tận cùng C) được biểu hiện tạm thời trong tế bào HEK293F và được tinh chế như mô tả ở trên. Ngoài ra, polypeptit theo sáng chế SEQ ID NO: 186 (cũng có chứa đuôi his bổ sung đầu tận cùng C) được biểu hiện ở tế bào côn trùng SF9 theo quy trình đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực (ví dụ xem tài liệu M. Cox, Development of an influenza virus vaccine using the baculovirus-insect cell expression system, PhD thesis, Wageningen University Dec 2009) và được tinh chế như mô tả ở trên.

Mục đích của nghiên cứu này là xác định hiệu quả bảo vệ của các polypeptit theo sáng chế với Chất nền-M ở mẫu thử thách H1N1 A/Brisbane/59/07 so với nhóm đối chứng PBS.

Các nhóm gồm 10 con chuột cái BALB/c (6-8 tuần tuổi) được gây miễn dịch 3 lần ở khoảng thời gian 3 tuần bằng 30 µg polypeptit theo sáng chế được bổ trợ bằng 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 tiêm bằng 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 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 polypeptit theo sáng chế mà kích thích tạo ra kháng thể liên kết ở đầu gần với epitop CR9114, 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 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.

Kết quả

- Tỷ lệ phần trăm sống sót đối với nhóm thí nghiệm được báo cáo trong Bảng 12.

- 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 các polypeptit theo sáng chế SEQ ID NO: 186, 203 và 254 được bổ trợ bằng Chất nền-M dẫn đến sự tăng lên đáng kể ở tỷ lệ sống sót ($p<0,001$)(Hình 30A), sự tăng lên ở thời gian sự sống sót ($p<0,001$) (Hình 30A), sự giảm đi ở sự giảm khối lượng cơ thể ($p<0,001$)(Hình 30B) và sự giảm đi ở điểm lâm sàng ($p<0,001$)(không được thể hiện), so với nhóm đối chứng PBS.

- Độ chuẩn kháng thể IgG trước thử thách với H1N1 A/Brisbane/59/07 HA FL mà được kích thích tạo ra bởi các polypeptit theo sáng chế cao hơn đáng kể so với PBS đối với tất cả các polypeptit theo sáng chế được thử nghiệm ($p\leq0,001$) (Hình 31A).

- Độ chuẩn kháng thể IgG với HA FL H1N1 A/Brisbane/59/07 ổn định sau hai lần gây miễn dịch đối với tất cả các polypeptit theo sáng chế được thử nghiệm (không được thể hiện).

- Các polypeptit được bổ trợ Chất nền-M theo sáng chế SEQ ID NO: 186, 203 và 254 gây ra độ chuẩn cạnh tranh CR9114 cao hơn đáng kể so với PBS ($p<0,001$) (Hình 31B).

- Polypeptit được bổ trợ Chất nền-M theo sáng chế SEQ ID NO: 203 (nền H1N1 A/California/07/2009) kích thích tạo ra kháng thể cạnh tranh CR9114 thấp hơn đáng kể so với các polypeptit khác theo sáng chế được thử nghiệm ($p\leq0,013$) khi HA FL H1N1 A/Brisbane/59/07 được sử dụng làm kháng nguyên đích (Hình 31B).

Kết luận: Polypeptit khác được bổ trợ Chất nền-M theo sáng chế SEQ ID NO: 186, 203 và 254 mang lại sự bảo vệ chống lại thử thách gây chết bằng H1N1 A/Brisbane/59/07.

Ví dụ 19: *Đánh giá hiệu quả bảo vệ ở mẫu chuột H1N1 A/NL/602/09 gây chết*

Để tạo ra thêm bằng chứng về việc sử dụng của các polypeptit theo sáng chế làm vacxin, hiệu quả bảo vệ của ba polypeptit bổ sung chống lại thử thách gây chết bằng cúm được đánh giá. Vì vậy các polypeptit theo sáng chế SEQ ID NO: 203 và 254 (đều có chứa đuôi his đầu tận cùng C) được biểu hiện tạm thời trong tế bào HEK293F và được tinh chế như mô tả ở trên. Ngoài ra polypeptit theo sáng chế SEQ ID NO: 186 (còn chứa đuôi his bổ sung đầu tận cùng C) được biểu hiện ở tế bào côn trùng SF9 theo quy trình đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực (supra) và được tinh chế như mô tả ở trên.

Mục đích của nghiên cứu này là để xác định hiệu quả bảo vệ của biến thể mini-HA H1 trime bổ sung được bổ trợ bằng Chất nền-M ở mẫu thử thách H1N1 A/NL/602/09 so với nhóm đối chứng PBS.

Các nhóm gồm 10 con chuột cái BALB/c (6-8 tuần tuổi) được gây miễn dịch 3 lần ở khoảng thời gian 3 tuần bằng 30 µg polypeptit theo sáng chế được bổ trợ bằng 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 tiêm bằng 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 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 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 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.

Kết quả

- Tỷ lệ phần trăm sống sót đối với nhóm thí nghiệm được báo cáo trong Bảng 12

- 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 8 sau thử thách (trung vị 6 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 các polypeptit theo sáng chế SEQ ID NO: 186, 203 và 254 được bổ trợ bằng Chất nền-M dẫn đến sự tăng lên đáng kể ở tỷ lệ sống sót ($p\leq0,004$) (Hình 32A), sự tăng lên ở thời gian sự sống sót ($p\leq0,001$) (Hình 32A) và sự giảm đi ở điểm lâm sàng ($p<0,001$) (không được thể hiện), so với nhóm đối chứng PBS. Đối với các polypeptit theo sáng chế SEQ ID NO: 203 sự giảm đi đáng kể ở khối lượng cơ thể AUC cũng được quan sát thấy ($p<0,001$) (Hình 32B).

- Độ chuẩn kháng thể IgG trước thử thách với H1N1 A/Brisbane/59/07 HA FL được kích thích tạo ra bởi các polypeptit theo sáng chế SEQ ID NO: 186, 203 và 254 cao hơn đáng kể so với PBS ($p\leq0,001$)(Hình 33A).

- Các polypeptit được bổ trợ Chất nền-M theo sáng chế SEQ ID NO: 186, 203 và 254 gây ra độ chuẩn cạnh tranh CR9114 cao hơn đáng kể so với PBS ($p<0,001$) (Hình 33B).

- Polypeptit được bổ trợ Chất nền-M trime theo sáng chế SEQ ID NO: 203 (nền H1N1 A/California/07/2009) kích thích tạo ra kháng thể cạnh tranh CR9114 thấp hơn đáng kể so với biến thể có nguồn gốc từ H1N1 A/Brisbane/59/2007 ($p\leq0,002$) khi H1N1 A/Brisbane/59/07 HA FL được sử dụng làm kháng nguyên đích (Hình 33B).

Kết luận: Các polypeptit được bổ trợ Chất nền-M theo sáng chế SEQ ID NO: 186, 203 và 254 mang lại sự bảo vệ chống lại thử thách gây chết bằng H1N1 A/NL/602/09.

Ví dụ 20: *Đánh giá ứng viên trime mHA H1 II ở mẫu chuột H5N1 A/Hong Kong/156/97*

Để tạo ra thêm bằng chứng về việc sử dụng của các polypeptit theo sáng chế làm vacxin, hiệu quả bảo vệ của ba polypeptit bổ sung chống lại thử thách gây chết bằng cúm được đánh giá. Vì vậy các polypeptit theo sáng chế 203 và 254 (đều chứa

đuôi his đầu tận cùng C) được biểu hiện tạm thời trong tế bào HEK293F và đã tinh chế như mô tả ở trên. Ngoài ra polypeptit theo sáng chế SEQ ID NO: 186 (cũng chứa đuôi his bổ sung đầu tận cùng C) được biểu hiện ở tế bào côn trùng SF9 theo quy trình đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực và đã tinh chế như mô tả ở trên.

Mục đích của nghiên cứu này là để xác định hiệu quả bảo vệ của các polypeptit theo sáng chế SEQ ID NO: 186, 203 và 254 được bổ trợ bằng Chất nền-M ở mẫu thử thách H5N1 A/Hong Kong/156/97 so với nhóm đối chứng PBS.

Các nhóm gồm 10 con chuột cái BALB/c (6-8 tuần tuổi) được gây miễn dịch 3 lần ở khoảng thời gian 3 tuần bằng 30 µg polypeptit theo sáng chế được bổ trợ bằng 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 tiêm bằng 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 kiểm chứng khả năng gây miễn dịch của các polypeptit theo sáng chế SEQ ID NO: 186, 203 và 254, 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 OD hệ số góc 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:

- Tỷ lệ phần trăm sống sót đối với nhóm thí nghiệm được báo cáo trong Bảng 12.

- Thí nghiệm này có hiệu lực; 15 trong số 16 con chuột trong nhóm đối chứng PBS không chịu được sự gây nhiễm vào hoặc trước ngày 9 sau thử thách (trung

vị 9 ngày), trong khi đó nhóm đối chứng dương (n=8, 15mg/kg CR6261, 1 ngày trước khi thử thách) được bảo vệ đầy đủ ($p<0,001$).

- Ba lần gây miễn dịch bằng các polypeptit theo sáng chế SEQ ID NO: 186, 203 và 254 được bổ trợ bằng Chất nền-M dẫn đến sự tăng lên đáng kể ở tỷ lệ sống sót ($p<0,001$)(Hình 34A), sự tăng lên ở thời gian sự sống sót ($p<0,001$) (Hình 34A), sự giảm đi ở sự giảm khối lượng cơ thể ($p<0,001$) (Hình 34B) và sự giảm đi ở điểm lâm sàng ($p<0,001$) (không được thể hiện), so với nhóm đối chứng PBS.

- Độ chuẩn kháng thể IgG trước thử thách với H1N1 A/Brisbane/59/07 HA FL được kích thích tạo ra bởi các polypeptit theo sáng chế SEQ ID NO: 186, 203 và 254 cao hơn đáng kể so với PBS ($p\leq0,001$) (Hình 35A).

- Các polypeptit được bổ trợ Chất nền-M theo sáng chế SEQ ID NO: 186, 203 và 254 gây ra độ chuẩn cạnh tranh CR9114 cao hơn đáng kể so với PBS ($p<0,001$) (Hình 35B).

- Các polypeptit được bổ trợ Chất nền-M theo sáng chế SEQ ID NO: 203 (nền H1N1 A/California/07/2009) kích thích tạo ra kháng thể cạnh tranh CR9114 thấp hơn đáng kể so với các polypeptit theo sáng chế SEQ ID NO: 186 và 254 (nền H1N1 A/Brisbane/59/2007) khi H1N1 A/Brisbane/59/07 HA FL được sử dụng làm kháng nguyên đích ($p<0,001$) (Hình 35B).

Kết luận: Các polypeptit được bổ trợ Chất nền-M theo sáng chế SEQ ID NO: 186, 203 và 254 mang lại sự bảo vệ chống lại thử thách gây chết bằng kiểu phụ khác loại H5N1 A/Hong Kong/156/97.

Ví dụ 21: *Đánh giá ứng viên trime mHA H1 II ở mẫu chuột H1N1 A/Puerto Rico/8/34*

Để tạo ra thêm bằng chứng về việc sử dụng của các polypeptit theo sáng chế làm vacxin, hiệu quả bảo vệ của ba polypeptit bổ sung chống lại thử thách gây chết bằng cúm được đánh giá. Vì vậy các polypeptit theo sáng chế 203 và 254 (đều chứa đuôi his đầu tận cùng C) được biểu hiện tạm thời trong tế bào HEK293F và đã tinh chế như mô tả ở trên. Ngoài ra polypeptit theo sáng chế SEQ ID NO: 186 (cũng chứa đuôi his bổ sung đầu tận cùng C) được biểu hiện ở tế bào côn trùng SF9 theo quy trình đã

biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực và đã tinh chế như mô tả ở trên.

Mục đích của nghiên cứu này là để xác định hiệu quả bảo vệ của các polypeptit theo sáng chế SEQ ID NO: 186, 203 và 254 được bổ trợ bằng Chất nền-M ở mẫu thử thách H1N1 A/Puerto Rico/8/1934 so với nhóm đối chứng PBS.

Các nhóm gồm 10 con chuột cái BALB/c (6-8 tuần tuổi) được gây miễn dịch 3 lần ở khoảng thời gian 3 tuần bằng 30 µg polypeptit theo sáng chế SEQ ID NO: 186, 203 và 254 được bổ trợ bằng 10 µg Chất nền-M. làm đối chứng dương đối với mẫu thử thách CR6261 (15 mg/kg) được dùng 1 ngày trước khi 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 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 đối với 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 OD hệ số góc 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

- Tỷ lệ phần trăm sống sót đối với nhóm thí nghiệm được báo cáo trong Bảng 12.

- 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 bằng các polypeptit theo sáng chế SEQ ID NO: 186, 203 và 254 được bổ trợ bằng Chất nền-M dẫn đến sự tăng lên đáng kể ở tỷ lệ sống sót ($p<0,001$) (Hình 36A), sự tăng lên ở thời gian sự sống sót ($p<0,001$) (Hình 36A), sự giảm đi ở sự giảm khối lượng cơ thể ($p<0,001$) (Hình 37B) và sự giảm đi ở điểm lâm sàng ($p<0,001$) (không được thể hiện), so với nhóm đối chứng PBS.

- Độ chuẩn kháng thể IgG trước thử thách với H1N1 A/Brisbane/59/07 HA FL được kích thích tạo ra bởi biến thể mini-HA H1 cao hơn đáng kể so với PBS đối với các polypeptit theo sáng chế SEQ ID NO: 186, 203 và 254 ($p<0,001$) (Hình 37A).

- Các polypeptit được bổ trợ Chất nền-M theo sáng chế SEQ ID NO: 186, 203 và 254 gây ra độ chuẩn cạnh tranh CR9114 cao hơn đáng kể so với PBS ($p<0,001$) (Hình 37B).

- Polypeptit được bổ trợ Chất nền-M theo sáng chế SEQ ID NO: 203 (nền H1N1 A/California/07/2009) kích thích tạo ra kháng thể cạnh tranh CR9114 thấp hơn đáng kể so với biến thể dựa trên H1N1 A/Brisbane/59/2007 khi H1N1 A/Brisbane/59/07 HA FL được sử dụng làm kháng nguyên đích ($p\leq0,001$) (Hình 37B).

Kết luận: Các polypeptit được bổ trợ Chất nền-M theo sáng chế SEQ ID NO: 186, 203 và 254 mang lại sự bảo vệ chống lại thử thách gây chết bằng H1N1 A/Puerto Rico/8/34.

Ví dụ 22: *Các polypeptit theo sáng chế trong các nền trình tự H1 khác nhau*

Tiếp sau s127H1-t2-cl18dài (SEQ ID NO: 181) hai biến thể, Tex_s127H1-t2-cl18dài và NY_s127H1-t2-cl18dài, được tạo ra (SEQ ID NO: 208 và 210) mà có cùng các đặc điểm thiết kế, tuy nhiên, được dựa trên HA bắt nguồn từ các chủng H1N1 A/Texas/UR06-0526/07 (SEQ ID NO: 205) và A/New York/629/95 (SEQ ID NO: 206). Trong thí nghiệm này vị trí phân cắt X yếu tố đầu tận cùng C và đuôi 6 histiđin có mặt ở cả hai protein. Để biểu hiện và tinh chế, quy trình tương tự với quy trình đã mô tả trong ví dụ 2 (được dùng ngoại trừ việc quy trình này bắt đầu với 0,6 l dịch nổi bề mặt môi trường nuôi cấy.

Các polypeptit đã tinh chế được phân tích thêm trong ELISA kẹp (như mô tả trong ví dụ 3) về sự có mặt của các dạng multime của các polypeptit mà có hai hoặc

nhiều epitop của kháng thể trung hòa rộng CR9114. Nói ngắn gọn, mAb CR9114 đã được phủ được dùng để bắt giữ protein đã tinh chế mà tiếp đó được ủ với CR914 hoặc CR6261 đã được biotinyl hóa và sự liên kết được đánh giá bằng streptaviđin liên hợp HRP. Hiệu suất sản xuất và kết quả ELISA kẹp Multime được thể hiện trong bảng 13.

Kết quả được thể hiện trong bảng 13 chỉ ra rằng tất cả các biến thể đều dẫn đến protein multime với các đặc điểm liên kết mong muốn. Polypeptit Tex_s127H1-t2-cl18 (SEQ ID NO: 208) có hiệu suất tương tự so với s127H1-t2-cl18dài trong khi đó polypeptit NY_s127H1-t2-cl18(SEQ ID NO: 210) có hiệu suất thấp hơn ~4 lần so với s127H1-t2-cl18dài (SEQ ID NO: 181). Tất cả các polypeptit được thử nghiệm đều có khả năng liên kết với CR9114 và CR6261 tương tự như s127H1-t2-cl18dài như được xác định bằng ELISA mà chỉ ra sự có mặt của sự multime hóa. Xem xét cùng nhau, kết quả được thể hiện ở đây chứng tỏ sự tạo thành công polypeptit dựa trên gốc HA bằng cách sử dụng trình tự H1 có nguồn gốc phát sinh loài khác.

Ví dụ 23: *Các polypeptit theo sáng chế có miền trime hóa đầu tận cùng C bổ sung*

Các polypeptit theo sáng chế có thể được biểu hiện với nhiều đầu tận cùng C. Ngoài chiều dài khác nhau (bắt nguồn từ các lần cắt cụt thay thế của miền xuyên màng của HA) các đuôi để phát hiện và tinh chế cũng như là các miền chức năng cũng có thể được bổ sung mà không làm ảnh hưởng đến cấu trúc kháng nguyên. Các cấu trúc dưới đây chứng tỏ sự bổ sung miền trime hóa foldon (được củng cố bên sường bằng đuôi Flag và đuôi his) vào các phiên bản ngắn (loại bỏ các gốc từ 520 đến đầu tận cùng C; đánh số theo SEQ ID NO: 1) hoặc dài (loại bỏ các gốc từ gốc 520 đến đầu tận cùng C) của các polypeptit theo sáng chế có nguồn gốc từ HA FL từ H1 A/Brisbane/59/2007 (SEQ ID NO: 1) hoặc H1 A/California/07/2009 (SEQ ID NO: 252).

Các cấu trúc này được biểu hiện tạm thời trong tế bào HEK293F (như mô tả trong ví dụ 2) và các polypeptit theo sáng chế có mặt trong dịch nổi bề mặt môi trường nuôi cấy đã lọc được nghiên cứu. Mức độ biểu hiện và trime hóa trước hết được đánh giá bằng SDS-PAGE và thẩm tách Western (như mô tả trong ví dụ 2, xem hình 38). Môi trường nuôi cấy được phân tích thêm trong ELISA kẹp (như mô tả trong ví dụ 3) về sự có mặt của các dạng multime của các polypeptit mà có hai hoặc nhiều epitop của kháng thể trung hòa rộng CR9114. Nói ngắn gọn, mAb CR9114 đã được phủ được

dùng để bắt giữ protein đã tinh chế mà được ủ tiếp với CR914 đã được biotinyl hóa và sự liên kết được đánh giá bằng streptaviđin liên hợp HRP (xem bảng 14). Cuối cùng, tiến hành các nghiên cứu liên kết đồng nhất để xác nhận mức độ biểu hiện của các polypeptit theo sáng chế cũng như là để xác định độ mạnh liên kết của chúng với kháng thể đơn dòng (IgG) đã được xác định rõ đặc điểm có các epitop đã biết trên gốc của HA. Theo đây, thiết lập AlphaLISA (Perkin Elmer) được thành lập dựa vào đuôi Flag và đuôi his đầu tận cùng C cũng như là các IgG đơn dòng ở người CR9114 và CR6261. Tất cả các chất phản ứng được pha loãng trong chất đệm có chứa PBS, Tween-20 0,05%, và BSA 0,5 mg/ml.

Để xác định mức độ biểu hiện bằng cách sử dụng thiết lập AlphaLISA, dịch nổi bề mặt môi trường nuôi cấy tế bào đã lọc có chứa các polypeptit theo sáng chế (được pha loãng 40 lần trong sự có mặt của hạt thể cho kháng His và hạt thể nhận kháng Flag, đều của hãng Perkin Elmer và ở 10 µg/ml ở thể tích cuối cùng 25 µl. Hỗn hợp đồng nhất được ủ trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Nếu hạt thể cho (680 nm) và hạt thể nhận bị kích thích đều liên kết các đuôi đầu tận cùng C tương ứng và đi vào vùng lân cận gần (~100 nm), sự truyền năng lượng (oxy mức đơn) có thể được đo dưới dạng tín hiệu phát quang của hạt thể nhận (615 nm). Cường độ tín hiệu trong dạng thử nghiệm đồng nhất này tỷ lệ trực tiếp với hàm lượng của protein trong dung dịch. Giá trị trung bình của cường độ tín hiệu AlphaLISA đối với các polypeptit được biểu hiện theo sáng chế được thể hiện trong bảng 14.

Sự tương tác giữa các polypeptit theo sáng chế và IgG được phát hiện sau khi ủ 1 giờ với CR9114 hoặc CR6261 (lần lượt có nồng độ cuối cùng 1 hoặc 2 nM, trong 25 µl) ở nhiệt độ trong phòng với hai hạt, hạt thể cho kháng His nhận diện HA (10 µg/ml) và hạt thể nhận kháng Fc (10 µg/ml) nhận diện IgG được sử dụng. Sau khi ủ một giờ nữa tín hiệu AlphaLISA của hạt thể nhận được đo. Cường độ tín hiệu trong dạng thử nghiệm đồng nhất này tỷ lệ trực tiếp với độ mạnh liên kết (ái lực/khả năng bám) giữa cả hai đối tác liên kết và do đó là phép đo đối với tính toàn vẹn và chất lượng của epitop mini-HA. Giá trị trung bình đối với cường độ tín hiệu AlphaLISA đối với liên kết của CR9114 và CR6261 được thể hiện trong bảng 14.

Các cấu trúc bố mẹ SEQ ID NO: 164 (nền H1 A/Brisbane/59/2007) và SEQ ID NO: 211 (nền H1 A/California/07/2009) đã chứa miền trime hóa GCN4 được lồng vào

trong xoắn C. Sự cài xen của miền trime hóa foldon bổ sung ở đầu tận cùng C của các phiên bản hòa tan của các polypeptit này (cũng được bao gồm trong sáng chế) là có thể có và dẫn đến mức độ biểu hiện tương tự hoặc tốt hơn. Miền trime hóa bổ sung có thể làm cải thiện thêm polypeptit theo sáng chế về mức độ trime hóa như được chứng minh bằng kết quả thẩm tách Western và Elisa multime. Liên kết của IgG trung hòa rộng CR9114 và CR6261 là bằng hoặc tốt hơn so với các polypeptit theo sáng chế chỉ có một miền trime hóa.

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	Trung hòa

			cực	
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 GITNKVNSVI EKMNTQFTAV GKEFNKLERR 419

2. MVDGWYGYHH QNEQGSGYAA DQKSTQNAIN GITNKVNSVI EKMNTQFTAV GKEFNKLERR 419

3. MVDGWYGYHH QNEQGSGYAA DQKSTQNAIN GITNKVNSVI 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 SEQ ID NO: 6 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

BỘ 1 SE11					Khu vực peptit dung hợp Fusion peptide area				Vòng B B-loop				
					337	340	352	353	402	406	409	413	416
dòng clone	Tín hiệu liên kết CR6261 signal	Tín hiệu HTRF	tỉ lệ ratio	số lần tăng lên của tỉ lệ so với SEQ ID NO: 6 bố mẹ mini-HA	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									

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 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**	**rtỉ 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 Set 2					Khu vực peptit dung hợp Fusion peptide area				Vòng B B-loop				
					337	340	352	353	402	406	409	413	416
dòng	Tín hiệu liên kết CR6261	Tín hiệu HTRF	tỉ lệ r----	số lần tăng lên của tỉ lệ so với SEQ ID NO: 6 bố mẹ NO: 6	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	1,56									
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. 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.

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 I T S Y N A G	67 32 0,8	99 1	19 2 3 73 0,1 0,5 2 0,1	100
340	I V T K R G E S	99 0,43 0,03	 0,5 97 2	21 47 29 0,3	98 2
352	F	100	100	100	100
353	I L	99,9 0,1	100	100	100
402	M	100		100	

	T S		99,8 0,02		100

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. Cầu đisulfua được thiết kế và được thử nghiệm

Cụm	Các xystein được đưa vào ở vị trí
14	423 và 424
15	430 và 431
16	404 và 433
17	405 và 429
18	411 và 419
19	38 và 390
21	39 và 393
22	36 và 394
23	342 và 460
24	344 và 467
25	344 và 464

Bảng 10. Khối lượng phân tử như được xác định tạo thành các thí nghiệm SEC MALS. Giá trị mong đợi theo lý thuyết đối với phức hợp FL trime hoặc s127H1-t2-cl18 và FL trime hoặc s127H1-t2-cl18 với mảnh Fab (3 đối với mỗi trime) được nêu trong ngoặc đơn

Tên Cấu trúc	Mw (kDa)		***K_d^{app} (nM)
	Trime	Phức hợp protein trime với	Phức hợp protein với

		CRF9114	CRF6261	CR9114	CR6261
s127H1-t2-cl18dài	108 *(120)*	241 *(246)*	216 *(255)*	0,5	0,5

*** K_d^{app} tính từ số đo Octet trạng thái ổn định (xem hình 9)

Bảng 11. Thiết kế cầu đisulfua giữa các protome đối với các polypeptit miền gốc có nguồn gốc từ HA của chủng cúm nhóm 2

Cụm	Các xystein được đưa vào ở vị trí	Nhận xét
14	425 và 426	Việc đánh số dùng để chỉ trình tự của HA nguyên chiều dài từ H3N2 A/Hong Kong/1/1968 (SEQ ID NO: 237)
15	432 và 433	
17	407 và 431	
18	413 và 421	
30	410 và 428	
31	411 và 428	

Bảng 12. Tóm tắt tỷ lệ sống sót dữ liệu (theo %) được báo cáo trong các ví dụ 17-21

typ phụ	Chủng thử thách	SEQ ID NO: 186	SEQ ID NO: 254	SEQ ID NO: 203	SEQ ID NO: 186*	Ví dụ số:
H5N1	A/HK/156/97	**100**				17 (truyền huyết thanh)

H1N1	A/Bris/59/07	**100**	**100**	**100**	18
H1N1	A/NL/602/09	**60**	**100**	**70**	19
H1N1	A/PR/8/34	**100**	**100**	**100**	21
H5N1	A/HK/156/97	**100**	**100**	**100**	20

% sống sót được báo cáo vào ngày 21 sau thử thách (kết thúc theo dõi) và đều khác biệt đáng kể với nhóm đối chứng âm tiếp nhận PBS.

*được biểu hiện ở tế bào côn trùng SF9;

Bảng 13. Hiệu suất protein và giá trị EC50 của nguyên liệu đã tinh chế trong ELISA kẹp

Cấu trúc	**Hiệu suất (mg/l dịch nổi bề mặt môi trường nuôi cấy)**	**Kháng thể**	**EC50 (µg/ml)**
s127H1-t2-cl18dài SEQ ID NO: 181	~11,1	CR9114	0,026
		CR6261	0,139
Tex_s127H1-t2-cl18 SEQ ID NO: 208	~13,7	CR9114	0,045
		CR6261	0,369
NY_s127H1-t2-cl18 SEQ ID NO: 210	~2,7	CR9114	0,070
		CR6261	0,455

Bảng 14: Xác định đặc điểm của các polypeptit theo sáng chế có miền trime hóa đầu tận cùng C bổ sung.

Cấu trúc SEQ ID NO:	**Sự biểu hiện AlphaLISA (số đếm)**	**Sự biểu hiện (cường độ của băng trime trong thẩm tách Western)**	**ELISA Multime ($Log_{10}EC_{50}$ của dịchpha loãng dịch nổi bề mặt)**	**AlphaLISA liên kết CR9114 (số đếm)**	**AlphaLISA liên kết CR6261 (số đếm)**
186		Rất tốt	4,43	2,71E+05	1,55E+05

255	1,38E+06	Rất tốt	4,81	8,79E+05	5,72E+05
256	1,33E+06	Rất tốt	4,72	7,14E+05	4,75E+05
257	1,67E+06	Rất tốt	4,86	8,61E+05	5,87E+05
258	1,54E+06	Rất tốt	4,82	8,42E+05	6,25E+05

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.

Safronetz et al (2011) J Virol. 85:1214

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

SGRDYKDDDDKLVPRGSPGSGYIPEAPRDGQAYVRKDGEWVLLSTFLGHHH HHH

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: 51: 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 DKIEEIESK***I WCYNAELLVL LENERTLDFH DSNVKNLYEK 200*

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

I 301

SEQ ID NO: 52: 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 WCYNAELLVL 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
GGGGKYVCSAKLRMVTGLRNEPSNQSQGLFGAIAGFIEGGWTGMVDGWYG
YHHQNEQGSGYAADQKSTQNAINGITNKVNSVIEKMNTQLTAFGKEVNKLER
MKQIEDKIEEIESKQIWCYNAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKN
NAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLES
MGVYQILAIYSTVASSLVLLVSLGAISFWMCSNGSLQCRICI

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
GGGGKYVCSAKLRMVTGLRNEPSNQSQGLFGAIAGFIEGGWTGMVDGWYG
YHHQNEQGSGYAADQKSTQNAINGITNKVNSVIEKMNTQLTAFGKEVNKLER

RMKQIEDKIEEIESKIWCYNAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKN
NAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLES
MGVYQILAIYSTVASSLVLLVSLGAISFWMCSNGSLQCRICI

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
GGGGKYVCSAKLRMVTGLRNEPSNQSQGLFGAIAGFIEGGWTGMVDGWYG
YHHQNEQGSGYAADQKSTQNAINGITNKVNSVIEKMNTQLTAFGKEVNKLR
MKQIEDKIEEIESKQKIWCYNAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLK
NNAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLE
SMGVYQILAIYSTVASSLVLLVSLGAISFWMCSNGSLQCRICI

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

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLRMVTG
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: 55G7-t2-cl14

MKVKLLVLLCTFTATYADTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLEN
GGGGKYVC

SAKLRMVTGLRNKPSNQSQGLFGAIAGYVEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQG
SGYAADQKST

QNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTAIGKEMNKLERRMKQCCDKIEEIESKIWCY
NAELLVL

LENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVK
NGTYDYPK

YSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQILAIYSTVASSLVLLVSLGAISFWMCSNGS
LQCRICI

SEQ ID NO: 150: 55G7-t2-cl15

MKVKLLVLLCTFTATYADTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLEN
GGGGKYVC

SAKLRMVTGLRNKPSNQSQGLFGAIAGYVEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQG
SGYAADQKST

QNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTAIGKEMNKLERRMKQIEDKIEECCSKIWCY
NAELLVL

LENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVK
NGTYDYPK

YSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQILAIYSTVASSLVLLVSLGAISFWMCSNGS
LQCRICI

SEQ ID NO: 151: 55G7-t2-cl16

MKVKLLVLLCTFTATYADTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLEN
GGGGKYVC

SAKLRMVTGLRNKPSNQSQGLFGAIAGYVEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQG
SGYAADQKST

QNAINGITNKVNSVIEKMNCQYTAIGKEMNKLERRMKQIEDKIEEIESCIWCYN
AELLVL

LENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVK
NGTYDYPK

YSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQILAIYSTVASSLVLLVSLGAISFWMCSNGS
LQCRICI

SEQ ID NO: 152: 55G7-t2-cl17

MKVKLLVLLCTFTATYADTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLEN
GGGGKYVC

SAKLRMVTGLRNKPSNQSQGLFGAIAGYVEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQG
SGYAADQKST

QNAINGITNKVNSVIEKMNTCYTAIGKEMNKLERRMKQIEDKIECIESKIWCYN
AELLVL

LENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVK
NGTYDYPK

YSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQILAIYSTVASSLVLLVSLGAISFWMCSNGS
LQCRICI

SEQ ID NO: 153: 55G7-t2-cl18

MKVKLLVLLCTFTATYADTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLEN
GGGGKYVC

SAKLRMVTGLRNKPSNQSQGLFGAIAGYVEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQG
SGYAADQKST

QNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTAIGCEMNKLERCMKQIEDKIEEIESKIWCYN
AELLVL

LENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVK
NGTYDYPK

YSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQILAIYSTVASSLVLLVSLGAISFWMCSNGS
LQCRICI

SEQ ID NO: 154: 55G7-t2-cl19

MKVKLLVLLCTFTATYADTICIGYHANNSTDTVDTVLCKNVTVTHSVNLLEN
GGGGKYVC

SAKLRMVTGLRNKPSNQSQGLFGAIAGYVEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQG
SGYAADQKST

QNAINCITNKVNSVIEKMNTQYTAIGKEMNKLERRMKQIEDKIEEIESKIWCYN
AELLVL

LENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVK
NGTYDYPK

YSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQILAIYSTVASSLVLLVSLGAISFWMCSNGS
LQCRICI

SEQ ID NO: 155: 55G7-t2-cl21

MKVKLLVLLCTFTATYADTICIGYHANNSTDTVDTVLECNVTVTHSVNLLEN
GGGGKYVC

SAKLRMVTGLRNKPSNQSQGLFGAIAGYVEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQG
SGYAADQKST

QNAINGITCKVNSVIEKMNTQYTAIGKEMNKLERRMKQIEDKIEEIESKIWCYN
AELLVL

LENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVK
NGTYDYPK

YSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQILAIYSTVASSLVLLVSLGAISFWMCSNGS
LQCRICI

SEQ ID NO: 156: 55G7-t2-cl22

MKVKLLVLLCTFTATYADTICIGYHANNSTDTVDTCLEKNVTVTHSVNLLEN
GGGGKYVC

SAKLRMVTGLRNKPSNQSQGLFGAIAGYVEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQG
SGYAADQKST

QNAINGITNCVNSVIEKMNTQYTAIGKEMNKLERRMKQIEDKIEEIESKIWCYN
AELLVL

LENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVK
NGTYDYPK

YSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQILAIYSTVASSLVLLVSLGAISFWMCSNGS
LQCRICI

SEQ ID NO: 157: 55G7-t2-cl23

MKVKLLVLLCTFTATYADTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLEN
GGGGKYVC

SAKLRMVTGLRNKPSNQCQGLFGAIAGYVEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQG
SGYAADQKST

QNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTAIGKEMNKLERRMKQIEDKIEEIESKIWCYN
AELLVL

LENERTLDFHDSNVKCLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVK
NGTYDYPK

YSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQILAIYSTVASSLVLLVSLGAISFWMCSNGS
LQCRICI

SEQ ID NO: 158: 55G7-t2-cl24

MKVKLLVLLCTFTATYADTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLEN
GGGGKYVC

SAKLRMVTGLRNKPSNQSQCLFGAIAGYVEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQG
SGYAADQKST

QNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTAIGKEMNKLERRMKQIEDKIEEIESKIWCYN
AELLVL

LENERTLDFHDSNVKNLYEKVKCQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESV
KNGTYDYPK

YSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQILAIYSTVASSLVLLVSLGAISFWMCSNGS
LQCRICI

SEQ ID NO: 159: 55G7-t2-cl25

MKVKLLVLLCTFTATYADTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLEN
GGGGKYVC

SAKLRMVTGLRNKPSNQSQCLFGAIAGYVEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQG
SGYAADQKST

QNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTAIGKEMNKLERRMKQIEDKIEEIESKIWCYN
AELLVL

LENERTLDFHDSNVKNLYECVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVK
NGTYDYPK

YSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQILAIYSTVASSLVLLVSLGAISFWMCSNGS
LQCRICI

SEQ ID NO: 160: 127H1-t2-cl14

MKVKLLVLLCTFTATYADTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLEN
GGGGKYVC

SAKLRMVTGLRNKPSKQSQGLFGAIAGFTEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQG
SGYAADQKST

QNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTAIGKEYNKSERRMKQCCDKIEEIESKIWCY
NAELLVL

LENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVK
NGTYDYPK

YSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQILAIYSTVASSLVLLVSLGAISFWMCSNGS
LQCRICI

SEQ ID NO: 161: 127H1-t2-cl15

MKVKLLVLLCTFTATYADTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLEN
GGGGKYVC

SAKLRMVTGLRNKPSKQSQGLFGAIAGFTEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQG
SGYAADQKST

QNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTAIGKEYNKSERRMKQIEDKIEECCSKIWCY
NAELLVL

LENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVK
NGTYDYPK

YSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQILAIYSTVASSLVLLVSLGAISFWMCSNGS
LQCRICI

SEQ ID NO: 162: 127H1-t2-cl16

MKVKLLVLLCTFTATYADTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLEN
GGGGKYVC

SAKLRMVTGLRNKPSKQSQGLFGAIAGFTEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQG
SGYAADQKST

QNAINGITNKVNSVIEKMNCQYTAIGKEYNKSERRMKQIEDKIEEIESCIWCYN
AELLVL

LENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVK
NGTYDYPK

YSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQILAIYSTVASSLVLLVSLGAISFWMCSNGS
LQCRICI

SEQ ID NO: 163: 127H1-t2-cl17

MKVKLLVLLCTFTATYADTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLEN
GGGGKYVC

SAKLRMVTGLRNKPSKQSQGLFGAIAGFTEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQG
SGYAADQKST

QNAINGITNKVNSVIEKMNTCYTAIGKEYNKSERRMKQIEDKIECIESKIWCYN
AELLVL

LENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVK
NGTYDYPK

YSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQILAIYSTVASSLVLLVSLGAISFWMCSNGS
LQCRICI

SEQ ID NO: 164: 127H1-t2-cl18

MKVKLLVLLCTFTATYADTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLEN
GGGGKYVC

SAKLRMVTGLRNKPSKQSQGLFGAIAGFTEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQG
SGYAADQKST

QNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTAIGCEYNKSERCMKQIEDKIEEIESKIWCYN
AELLVL

LENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVK
NGTYDYPK

YSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQILAIYSTVASSLVLLVSLGAISFWMCSNGS
LQCRICI

SEQ ID NO: 165: 127H1-t2-cl19

MKVKLLVLLCTFTATYADTICIGYHANNSTDTVDTVLCKNVTVTHSVNLLEN
GGGGKYVC

SAKLRMVTGLRNKPSKQSQGLFGAIAGFTEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQG
SGYAADQKST

QNAINCITNKVNSVIEKMNTQYTAIGKEYNKSERRMKQIEDKIEEIESKIWCYN
AELLVL

LENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVK
NGTYDYPK

YSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQILAIYSTVASSLVLLVSLGAISFWMCSNGS
LQCRICI

SEQ ID NO: 166: 127H1-t2-cl21

MKVKLLVLLCTFTATYADTICIGYHANNSTDTVDTVLECNVTVTHSVNLLEN
GGGGKYVC

SAKLRMVTGLRNKPSKQSQGLFGAIAGFTEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQG
SGYAADQKST

QNAINGITCKVNSVIEKMNTQYTAIGKEYNKSERRMKQIEDKIEEIESKIWCYN
AELLVL

LENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVK
NGTYDYPK

YSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQILAIYSTVASSLVLLVSLGAISFWMCSNGS
LQCRICI

SEQ ID NO: 167: 127H1-t2-cl22

MKVKLLVLLCTFTATYADTICIGYHANNSTDTVDTCLEKNVTVTHSVNLLEN
GGGGKYVC

SAKLRMVTGLRNKPSKQSQGLFGAIAGFTEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQG
SGYAADQKST

QNAINGITNCVNSVIEKMNTQYTAIGKEYNKSERRMKQIEDKIEEIESKIWCYN
AELLVL

LENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVK
NGTYDYPK

YSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQILAIYSTVASSLVLLVSLGAISFWMCSNGS
LQCRICI

SEQ ID NO: 168: 127H1-t2-cl23

MKVKLLVLLCTFTATYADTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLEN
GGGGKYVC

SAKLRMVTGLRNKPSKQCQGLFGAIAGFTEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQG
SGYAADQKST

QNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTAIGKEYNKSERRMKQIEDKIEEIESKIWCYN
AELLVL

LENERTLDFHDSNVKCLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVK
NGTYDYPK

YSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQILAIYSTVASSLVLLVSLGAISFWMCSNGS
LQCRICI

SEQ ID NO: 169: 127H1-t2-cl24

MKVKLLVLLCTFTATYADTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLEN
GGGGKYVC

SAKLRMVTGLRNKPSKQSQCLFGAIAGFTEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQG
SGYAADQKST

QNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTAIGKEYNKSERRMKQIEDKIEEIESKIWCYN
AELLVL

LENERTLDFHDSNVKNLYEKVKCQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESV
KNGTYDYPK

YSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQILAIYSTVASSLVLLVSLGAISFWMCSNGS
LQCRICI

SEQ ID NO: 170: 127H1-t2-cl25

MKVKLLVLLCTFTATYADTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLEN
GGGGKYVC

SAKLRMVTGLRNKPSKQSQCLFGAIAGFTEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQG
SGYAADQKST

QNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTAIGKEYNKSERRMKQIEDKIEEIESKIWCYN
AELLVL

LENERTLDFHDSNVKNLYECVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVK
NGTYDYPK

YSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQILAIYSTVASSLVLLVSLGAISFWMCSNGS
LQCRICI

SEQ ID NO: 171: s55G7-t2-cl14dài

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVC

SAKLRMVTGLRNKPSNQSQGLFGAIAGYVEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQG
SGYAADQKST

QNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTAIGKEMNKLERRMKQCCDKIEEIESKIWCY
NAELLVL

LENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVK
NGTYDYPK

YSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQIEG

SEQ ID NO: 172: s55G7-t2-cl15dài

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVC

SAKLRMVTGLRNKPSNQSQGLFGAIAGYVEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQG
SGYAADQKST

QNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTAIGKEMNKLERRMKQIEDKIEECCSKIWCY
NAELLVL

LENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVK
NGTYDYPK

YSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQIEG

SEQ ID NO: 173: s55G7-t2-cl16dài

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVC

SAKLRMVTGLRNKPSNQSQGLFGAIAGYVEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQG SGYAADQKST

QNAINGITNKVNSVIEKMNCQYTAIGKEMNKLERRMKQIEDKIEEIESCIWCYN AELLVL

LENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVK NGTYDYPK

YSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQIEG

SEQ ID NO: 174: s55G7-t2-cl17dài

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVC

SAKLRMVTGLRNKPSNQSQGLFGAIAGYVEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQG SGYAADQKST

QNAINGITNKVNSVIEKMNTCYTAIGKEMNKLERRMKQIEDKIECIESKIWCYN AELLVL

LENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVK NGTYDYPK

YSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQIEG

SEQ ID NO: 175: s55G7-t2-cl18dài

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVC

SAKLRMVTGLRNKPSNQSQGLFGAIAGYVEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQG SGYAADQKST

QNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTAIGCEMNKLERCMKQIEDKIEEIESKIWCYN AELLVL

LENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVK NGTYDYPK

YSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQIEG

SEQ ID NO: 176: s55G7-t2-cl19dài

DTICIGYHANNSTDTVDTVLCKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVC

SAKLRMVTGLRNKPSNQSQGLFGAIAGYVEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQG SGYAADQKST

QNAINCITNKVNSVIEKMNTQYTAIGKEMNKLERRMKQIEDKIEEIESKIWCYN AELLVL

LENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVK NGTYDYPK

YSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQIEG

SEQ ID NO: 177: s55G7-t2-cl21dài

DTICIGYHANNSTDTVDTVLECNVTVTHSVNLLENGGGGKYVC

SAKLRMVTGLRNKPSNQSQGLFGAIAGYVEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQG SGYAADQKST

QNAINGITCKVNSVIEKMNTQYTAIGKEMNKLERRMKQIEDKIEEIESKIWCYN AELLVL

LENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVK NGTYDYPK

YSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQIEG

SEQ ID NO: 178: s55G7-t2-cl22dài

DTICIGYHANNSTDTVDTCLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVC

SAKLRMVTGLRNKPSNQSQGLFGAIAGYVEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQG SGYAADQKST

QNAINGITNCVNSVIEKMNTQYTAIGKEMNKLERRMKQIEDKIEEIESKIWCYN AELLVL

LENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVK NGTYDYPK

YSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQIEG

SEQ ID NO: 179: s55G7-t2-cl23dài

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVC

SAKLRMVTGLRNKPSNQCQGLFGAIAGYVEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQG SGYAADQKST

QNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTAIGKEMNKLERRMKQIEDKIEEIESKIWCYN AELLVL

LENERTLDFHDSNVKCLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVK NGTYDYPK

YSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQIEG

SEQ ID NO: 180: s55G7-t2-cl24dài

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVC

SAKLRMVTGLRNKPSNQSQCLFGAIAGYVEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQG SGYAADQKST

QNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTAIGKEMNKLERRMKQIEDKIEEIESKIWCYN AELLVL

LENERTLDFHDSNVKNLYEKVKCQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESV KNGTYDYPK

YSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQIEG

SEQ ID NO: 181: s55G7-t2-cl25dài

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVC

SAKLRMVTGLRNKPSNQSQCLFGAIAGYVEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQG SGYAADQKST

QNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTAIGKEMNKLERRMKQIEDKIEEIESKIWCYN AELLVL

LENERTLDFHDSNVKNLYECVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVK NGTYDYPK

YSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQIEG

SEQ ID NO: 182: s127H1-t2-cl14dài

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVC

SAKLRMVTGLRNKPSKQSQGLFGAIAGFTEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQG SGYAADQKST

QNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTAIGKEYNKSERRMKQCCDKIEEIESKIWCY NAELLVL

LENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVK NGTYDYPK

YSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQIEG

SEQ ID NO: 183: s127H1-t2-cl15dài

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVC

SAKLRMVTGLRNKPSKQSQGLFGAIAGFTEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQG SGYAADQKST

QNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTAIGKEYNKSERRMKQIEDKIEECCSKIWCY NAELLVL

LENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVK NGTYDYPK

YSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQIEG

SEQ ID NO: 184: s127H1-t2-cl16dài

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVC

SAKLRMVTGLRNKPSKQSQGLFGAIAGFTEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQG SGYAADQKST

QNAINGITNKVNSVIEKMNCQYTAIGKEYNKSERRMKQIEDKIEEIESCIWCYN AELLVL

LENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVK NGTYDYPK

YSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQIEG

SEQ ID NO: 185: s127H1-t2-cl17dài

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVC

SAKLRMVTGLRNKPSKQSQGLFGAIAGFTEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQG SGYAADQKST

QNAINGITNKVNSVIEKMNTCYTAIGKEYNKSERRMKQIEDKIECIESKIWCYN AELLVL

LENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVK NGTYDYPK

YSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQIEG

SEQ ID NO: 186: s127H1-t2-cl18dài

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVC

SAKLRMVTGLRNKPSKQSQGLFGAIAGFTEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQG SGYAADQKST

QNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTAIGCEYNKSERCMKQIEDKIEEIESKIWCYN AELLVL

LENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVK NGTYDYPK

YSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQIEG

SEQ ID NO: 187: s127H1-t2-cl19dài

DTICIGYHANNSTDTVDTVLCKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVC

SAKLRMVTGLRNKPSKQSQGLFGAIAGFTEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQG SGYAADQKST

QNAINCITNKVNSVIEKMNTQYTAIGKEYNKSERRMKQIEDKIEEIESKIWCYN AELLVL

LENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVK NGTYDYPK

YSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQIEG

SEQ ID NO: 188: s127H1-t2-cl21dài

DTICIGYHANNSTDTVDTVLECNVTVTHSVNLLENGGGGKYVC

SAKLRMVTGLRNKPSKQSQGLFGAIAGFTEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQG SGYAADQKST

QNAINGITCKVNSVIEKMNTQYTAIGKEYNKSERRMKQIEDKIEEIESKIWCYN AELLVL

LENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVK NGTYDYPK

YSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQIEG

SEQ ID NO: 189: s127H1-t2-cl22dài

DTICIGYHANNSTDTVDTCLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVC

SAKLRMVTGLRNKPSKQSQGLFGAIAGFTEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQG SGYAADQKST

QNAINGITNCVNSVIEKMNTQYTAIGKEYNKSERRMKQIEDKIEEIESKIWCYN AELLVL

LENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVK NGTYDYPK

YSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQIEG

SEQ ID NO: 190: s127H1-t2-cl23dài

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVC

SAKLRMVTGLRNKPSKQCQGLFGAIAGFTEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQG SGYAADQKST

QNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTAIGKEYNKSERRMKQIEDKIEEIESKIWCYN AELLVL

LENERTLDFHDSNVKCLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVK NGTYDYPK

YSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQIEG

SEQ ID NO: 191: s127H1-t2-cl24 dài

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVC

SAKLRMVTGLRNKPSKQSQCLFGAIAGFTEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQG SGYAADQKST

QNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTAIGKEYNKSERRMKQIEDKIEEIESKIWCYN AELLVL

LENERTLDFHDSNVKNLYEKVKCQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESV KNGTYDYPK

YSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQIEG

SEQ ID NO: 192: s127H1-t2-cl24dài

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVC

SAKLRMVTGLRNKPSKQSQCLFGAIAGFTEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQG SGYAADQKST

QNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTAIGKEYNKSERRMKQIEDKIEEIESKIWCYN AELLVL

LENERTLDFHDSNVKNLYECVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVK NGTYDYPK

YSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQIEG

SEQ ID NO: 193: CMKQIEDKIEEIESK

SEQ ID NO: 194: RMCQIEDKIEEIESKQK

SEQ ID NO: 195: smH1 Cali3964-55G7

MKAILVVLLYTFATANADTLCIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLED GGGGKYVCSTKLRLATGLRNKPSNQSQGLFGAIAGYVEGGWTGMVDGWYG YHHQNEQGSGYAADLKSTQNAIDEITNKVNSVIEKMNTQYTAIGKEMNHLER MKQIEDKIEEIESKQIWCYNAELLVLLENERTLDYHDSNVKNLYEKVRSQLKN NAKEIGNGCFEFYHKCDNTCMESVKNGTYDYPKYSEEAKLNREEIDGRSLVP RGSPGHHHHHH

SEQ ID NO: 196: smH1 Cali3964-86B4

MKAILVVLLYTFATANADTLCIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLED
GGGGKYVCSTKLRLATGLRNKPSNQSQGLFGAIAGYKEGGWTGMVDGWYG
YHHQNEQGSGYAADLKSTQNAIDEITNKVNSVIEKMNTQFTAIGKEMNHIER
MKQIEDKIEEIESKQIWCYNAELLVLLENERTLDYHDSNVKNLYEKVRSQLKN
NAKEIGNGCFEFYHKCDNTCMESVKNGTYDYPKYSEEAKLNREEIDGRSLVP
RGSPGHHHHHH

SEQ ID NO: 197: smH1 Cali3964-127H1

MKAILVVLLYTFATANADTLCIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLED
GGGGKYVCSTKLRLATGLRNKPSKQSQGLFGAIAGFTEGGWTGMVDGWYGY
HHQNEQGSGYAADLKSTQNAIDEITNKVNSVIEKMNTQYTAIGKEYNHSERM
KQIEDKIEEIESKQIWCYNAELLVLLENERTLDYHDSNVKNLYEKVRSQLKNN
AKEIGNGCFEFYHKCDNTCMESVKNGTYDYPKYSEEAKLNREEIDGRSLVPR
GSPGHHHHHH

SEQ ID NO: 198: _smH1 Cali3964-55G7-t2

MKAILVVLLYTFATANADTLCIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLED
GGGGKYVCSTKLRLATGLRNKPSNQSQGLFGAIAGYVEGGWTGMVDGWYG
YHHQNEQGSGYAADLKSTQNAIDEITNKVNSVIEKMNTQYTAIGKEMNHLER
RMKQIEDKIEEIESKIWCYNAELLVLLENERTLDYHDSNVKNLYEKVRSQLKN
NAKEIGNGCFEFYHKCDNTCMESVKNGTYDYPKYSEEAKLNREEIDGRSLVP
RGSPGHHHHHH

SEQ ID NO: 199: _smH1 Cali3964-86B4-t2

MKAILVVLLYTFATANADTLCIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLED
GGGGKYVCSTKLRLATGLRNKPSNQSQGLFGAIAGYKEGGWTGMVDGWYG
YHHQNEQGSGYAADLKSTQNAIDEITNKVNSVIEKMNTQFTAIGKEMNHIERR
MKQIEDKIEEIESKIWCYNAELLVLLENERTLDYHDSNVKNLYEKVRSQLKNN
AKEIGNGCFEFYHKCDNTCMESVKNGTYDYPKYSEEAKLNREEIDGRSLVPR
GSPGHHHHHH

SEQ ID NO: 200: smH1 Cali3964-127H1-t2

MKAILVVLLYTFATANADTLCIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLED
GGGGKYVCSTKLRLATGLRNKPSKQSQGLFGAIAGFTEGGWTGMVDGWYGY

HHQNEQGSGYAADLKSTQNAIDEITNKVNSVIEKMNTQYTAIGKEYNHSERR
MKQIEDKIEEIESKIWCYNAELLVLLENERTLDYHDSNVKNLYEKVRSQLKNN
AKEIGNGCFEFYHKCDNTCMESVKNGTYDYPKYSEEAKLNREEIDGRSLVPR
GSPGHHHHHH

SEQ ID NO: 201: mH1 Cali3964-127H1-t2

MKAILVVLLYTFATANADTLCIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLED
GGGGKYVCSTKLRLATGLRNKPSKQSQGLFGAIAGFTEGGWTGMVDGWYGY
HHQNEQGSGYAADLKSTQNAIDEITNKVNSVIEKMNTQYTAIGKEYNHSERR
MKQIEDKIEEIESKIWCYNAELLVLLENERTLDYHDSNVKNLYEKVRSQLKNN
AKEIGNGCFEFYHKCDNTCMESVKNGTYDYPKYSEEAKLNREEIDGVKLEST
RIYQILAIYSTVASSLVLVVSLGAISFWMCSNGSLQCRICI

SEQ ID NO: 202: mH1 Cali3964-127H1-t2-cl18

MKAILVVLLYTFATANADTLCIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLED
GGGGKYVCSTKLRLATGLRNKPSKQSQGLFGAIAGFTEGGWTGMVDGWYGY
HHQNEQGSGYAADLKSTQNAIDEITNKVNSVIEKMNTQYTAIGCEYNKSERC
MKQIEDKIEEIESKIWCYNAELLVLLENERTLDYHDSNVKNLYEKVRSQLKNN
AKEIGNGCFEFYHKCDNTCMESVKNGTYDYPKYSEEAKLNREEIDGVKLEST
RIYQILAIYSTVASSLVLVVSLGAISFWMCSNGSLQCRICI

SEQ ID NO: 203: smH1 Cali3964-127H1-t2-cl18dài

DTLCIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLEDGGGGKYVCSTKLRLATG
LRNKPSKQSQGLFGAIAGFTEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADLKS
TQNAIDEITNKVNSVIEKMNTQYTAIGCEYNKSERCMKQIEDKIEEIESKIWCY
NAELLVLLENERTLDYHDSNVKNLYEKVRSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCDN
TCMESVKNGTYDYPKYSEEAKLNREEIDGVKLESTRIYQIEG

SEQ ID NO: 204: HA FL H1N1 A/AA_Marton/43

MKARLLVLLC ALAATDADTI CIGYHANNST DTVDTVLEKN VTVTHSVNLL
050

EDSHNGKLCR LKGIAPLQLG KCNIAGWILG NPECESLLSE RSWSYIVETP 100

NSENGTCYPG DFIDYEELRE QLSSVSSFER FEIFSKESSW PKHNTTRGVT 150

AACSHAGKSS FYRNLLWLTE KDGSYPNLNN SYVNKKGKEV LVLWGVHHPS 200

NIKDQQTLYQ KENAYVSVVS SNYNRRFTPE IAERPKVRGQ AGRMNYYWTL 250

LKPGDTIMFE ANGNLIAPWY AFALSRGFGS GIITSNASMH ECDTKCQTPQ 300

GAINSSLPFQ NIHPVTIGEC PKYVRSTKLR MVTGLRNIPS IQSRGLFGAI 350

AGFIEGGWTG MIDGWYGYHH QNEQGSGYAA DQKSTQNAIN GITNKVNSVI 400

EKMNTQFTAV GKEFNNLEKR MENLNKKVDD GFLDIWTYNA ELLVLLENER 450

TLDFHDSNVK NLYEKVKNQL RNNAKEIGNG CFEFYHKCNN ECMESVKNGT 500

YDYPKYSEES KLNREKIDG V KLESMGVYQI LAIYSTVASS LVLLVSLGAI 550

SFWMCSNGSL QCRICI 565

SEQ ID NO: 205: HA FL H1N1 A/Texas/UR06-0526/07

MKVKLLVLLC TFTATYADTI CIGYHANNST DTVDTVLEKN VTVTHSVNLL 050

EDSHNGKLCL LKGTAPLQLG NCSVAGWILG NPECELLISK ESWSYIVETP 100

NPENGTCYPG YFADYEELRE QLSSVSSFER FEIFPKESSW PNHTVTGVSA 150

SCSHNGKSSF YRNLLWLTGK NGLYPNLSKS YANNKEKEVL VLWGVHHPPN 200

IGDQRALYHT ENAYVSVVSS HYSRRFTPEI AKRPKVRDQE GRINYYWTLL 250

EPGDTIIFEA NGNLIAPRFA FALSRGFGSG IITSNAPMGE CDAKCQTPQG 300

AINSSLPFQN VHPVTIGECP KYVRSAKLRM VTGLRNIPSI QSRGLFGAIA 350

GFIEGGWTGM VDGWYGYHHQ NEQGSGYAAD QKSTQNAING ITNKVNSVIE 400

KMNTQFTAVG KEFNKLERRM ENLNKKVDDG FLDIWTYNAE LLVLLENERT 450

LDFHDSNVKN LYEKVKNQLK NNAKEIGNGC FEFYHKCNDE CMESVKNGTY 500

DYPKYSEESK LNREKIDGVK LESMGVYQIL AIYSTVASSL VLLISLGAIS 550

FWMCSNGSLQ CRICI 565

SEQ ID NO: 206: H1N1 A/New York/629/95

MKVKLLVLLC AFTATYADTI CIGYHANNST DTVDTVLEKN VTVTHSVNLL 050

EDSHNGKLCR LKGTAPLQLG NCSVAGWILG NPECESLFSK ESWSYIAETP 100

NPENGTCYPG YFADYEELRE QLSSVSSFER FEIFPKESSW PNHTVTKGVT 150

ASCSHNGKSS FYKNLLWLTE KNGLYPNLSK SYVNNKEKEV LVLWGVHHPS 200

NIGDQRAIYH TENAYVSVVS SHYSRRFTPE IAKRPKVRDQ EGRINYYWTL 250

LEPGDTIIFE ANGNLIAPWY AFALSRGFGS GIITSNASMS ECDAKCQTPQ 300

GAINSSLPFQ NVHPVTIGEC PKYVRSTKLR MVTGLRNIPS IQSRGLFGAI 350

AGFIEGGWTG MIDGWYGYHH QNEQGSGYAA DQKSTQNAID GITNKVNSVI 400

EKMNTQFTAV GKEFNKLERR MENLNKKVDD GFLDIWTYNA ELLVLLENER 450

TLDFHDSNVK NLYEKVKNQL KNNAKEIGNG CFEFYHKCNN ECMESVKNGT 500

YDYPKYSEES KLNREKIDGV KLESMGVYQI LAIYSTVASS LVLLVSLGAI 550

SFWMCSNGSL QCRICI 566

SEQ ID NO: 207: H1 mini Texas 127H1_t2+cl18

MKVKLLVLLCTFTATYADTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLED
GGGGKYVCSAKLRMVTGLRNKPSKQSQGLFGAIAGFTEGGWTGMVDGWYG
YHHQNEQGSGYAADQKSTQNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTAIGCEYNKSER
CMKQIEDKIEEIESKIWCYNAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKNQLKN
NAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLES
MGVYQILAIYSTVASSLVLLISLGAISFWMCSNGSLQCRICI

SEQ ID NO: 208: #5123_sH1 mini Texas 127H1_t2+cl18

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLEDGGGGKYVCSAKLRMVTG
LRNKPSKQSQGLFGAIAGFTEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKS
TQNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTAIGCEYNKSERCMKQIEDKIEEIESKIWCY
NAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKNQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCND
ECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQI

SEQ ID NO: 209: H1 mini NY 127H1_t2+cl18

MKAKLLVLLCAFTATYADTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLED
GGGGKYVCSTKLRMVTGLRNKPSKQSQGLFGAIAGFTEGGWTGMIDGWYGY
HHQNEQGSGYAADQKSTQNAIDGITNKVNSVIEKMNTQYTAIGCEYNKSERC
MKQIEDKIEEIESKIWCYNAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKTQLKNN
AKEIGNGCFEFYHKCNNECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLESM
GVYQI LAIYSTVASSLVLLVSLGAISFWMCSNGSLQCRICI

SEQ ID NO: 210: #5124_sH1 mini NY 127H1_t2+cl18

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLEDGGGGKYVCSTKLRMVTG
LRNKPSKQSQGLFGAIAGFTEGGWTGMIDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKST
QNAIDGITNKVNSVIEKMNTQYTAIGCEYNKSERCMKQIEDKIEEIESKIWCYN
AELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKTQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCNNE
CMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQI

SEQ ID NO: 211: H1 mini Cal 127H1_t2+cl18

MKAILVVLLYTFATANADTLCIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLED
GGGGKYVCSTKLRLATGLRNKPSKQSQGLFGAIAGFTEGGWTGMVDGWYGY
HHQNEQGSGYAADLKSTQNAIDEITNKVNSVIEKMNTQYTAIGCEYNHSERC

MKQIEDKIEEIESKIWCYNAELLVLLENERTLDYHDSNVKNLYEKVRSQLKNN
AKEIGNGCFEFYHKCDNTCMESVKNGTYDYPKYSEEAKLNREEIDGVKLEST
RIYQILAIYSTVASSLVLVVSLGAISFWMCSNGSLQCRICI

SEQ ID NO: 212: sH1 mini Cal 127H1_t2+cl18

DTLCIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLEDGGGGKYVCSTKLRLATG
LRNKPSKQSQGLFGAIAGFTEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADLKS
TQNAIDEITNKVNSVIEKMNTQYTAIGCEYNHSERCMKQIEDKIEEIESKIWCY
NAELLVLLENERTLDYHDSNVKNLYEKVRSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCDN
TCMESVKNGTYDYPKYSEEAKLNREEIDGVKLESTRIYQI

SEQ ID NO: 213: H1 mini Mart 127H1_t2+cl18+vòng

MKARLLVLLCALAATDADTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLED
GGGGKYVCSTKLRMVTGLRNKPSKQSQGLFGAIAGFTEGGWTGMIDGWYGY
HHQNEQGSGYAADQKSTQNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTAIGCEYNKSERC
MKQIEDKIEEIESKIWCYNAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKNQLRNN
AKEIGNGCFEFYHKCNNECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLESM
GVYQILAIYSTVASSLVLLVSLGAISFWMCSNGSLQCRICI

SEQ ID NO: 214: #5126 sH1 mini Mart 127H1_t2+cl18+vòng

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLEDGGGGKYVCSTKLRMVTG
LRNKPSKQSQGLFGAIAGFTEGGWTGMIDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKST
QNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTAIGCEYNKSERCMKQIEDKIEEIESKIWCYN
AELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKNQLRNNAKEIGNGCFEFYHKCNNE
CMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQI

SEQ ID NO: 215: H1 mini Mart 127H1_t2+cl18

MKARLLVLLCALAATDADTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLED
GGGGKYVCSTKLRMVTGLRNKPSKQSQGLFGAIAGFTEGGWTGMIDGWYGY
HHQNEQGSGYAADQKSTQNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTAIGCEYNNSERC
MKQIEDKIEEIESKIWCYNAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKNQLRNN
AKEIGNGCFEFYHKCNNECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLESM
GVYQILAIYSTVASSLVLLVSLGAISFWMCSNGSLQCRICI

SEQ ID NO: 216: sH1 mini Mart 127H1_t2+cl18

MKARLLVLLCALAATDADTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLED
GGGGKYVCSTKLRMVTGLRNKPSKQSQGLFGAIAGFTEGGWTGMIDGWYGY
HHQNEQGSGYAADQKSTQNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTAIGCEYNNSERC
MKQIEDKIEEIESKIWCYNAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKNQLRNN
AKEIGNGCFEFYHKCNNECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLESM
GVYQ

SEQ ID NO: 217: HA FL H2N2 A/Adachi/2/57

MAIIYLILLF TAVRGDQICI GYHANNSTEK VDTILERNVT VTHAKDILEK 050

THNGKLCKLN GIPPLELGDC SIAGWLLGNP ECDRLLSVPE WSYIMEKENP 100

RNGLCYPGSF NDYEELKHLL SSVKHFEKVK ILPKDRWTQH TTTGGSQACA 150

VSGNPSFFRN MVWLTKKGSD YPVAKGSYNN TSGEQMLIIW GVHHPIDETE 200

QRTLYQNVGT YVSVGTSTLN KRSTPEIATR PKVNGLGSRM EFSWTLLDMW 250

DTINFESTGN LIAPEYGFKI SKRGSSGIMK TEGTLENCET KCQTPLGAIN 300

TTLPFHNVHP LTIGECPKYV KSEKLVLATG LRNVPQIESR GLFGAIAGFI 350

EGGWQGMVDG WYGYHHSNDQ GSGYAADKES TQKAFDGITN KVNSVIEKMN 400

TQFEAVGKEF GNLERRLENL NKKMEDGFLD VWTYNAELLV LMENERTLDF 450

HDSNVKNLYD KVRMQLRDNV KELGNGCFEF YHKCDDECMN SVKNGTYDYP 500

KYEEESKLNR NEIKGVKLSS MGVYQI LAIY ATVAGSLSLA IMMAGISFWM 550

CSNGSLQCRI CI 562

SEQ ID NO: 218: H2 mini Adachi 127H1_t2+cl18

MAIIYLILLFTAVRGDQICIGYHANNSTEKVDTILERNVTVTHAKDILENGGGG
KYVCSEKLVLATGLRNKPQKESQGLFGAIAGFTEGGWQGMVDGWYGYHHS
NDQGSGYAADKESTQKAFDGITNKVNSVIEKMNTQYEATGCEYGNLERCMK
QIEDKIEEIESKIWCYNAELLVLMENERTLDFHDSNVKNLYDKVRMQLRDNV
KELGNGCFEFYHKCDDECMNSVKNGTYDYPKYEEESKLNRNEIKGVKLSSM
GVYQI LAIYATVAGSLSLAIMMAGISFWMCSNGSLQCRICI

SEQ ID NO: 219: H2 mini Adachi 127H1_t2+cl18+vòng

MAIIYLILLFTAVRGDQICIGYHANNSTEKVDTILERNVTVTHAKDILENGGGG
KYVCSEKLVLATGLRNKPQKESQGLFGAIAGFTEGGWQGMVDGWYGYHHS
NDQGSGYAADKESTQKAFDGITNKVNSVIEKMNTQY**T**A**Y**GCEY**NKS**ERCMK
QIEDKIEEIESKIWCYNAELLVLMENERTLDFHDSNVKNLYDKVRMQLRDNV
KELGNGCFEFYHKCDDECMNSVKNGTYDYPKYEEESKLNRNEIKGVKLSSM
GVYQILAIYATVAGSLSLAIMMAGISFWMCSNGSLQCRICI

SEQ ID NO: 220: #5119 sH2 mini Adachi 127H1_t2+cl18

DQICIGYHANNSTEKVDTILERNVTVTHAKDILENGGGGKYVCSEKLVLATGL
RNKPQKESQGLFGAIAGFTEGGWQGMVDGWYGYHHSNDQGSGYAADKEST
QKAFDGITNKVNSVIEKMNTQYEATGCEYGNLERCMKQIEDKIEEIESKIWCY
NAELLVLMENERTLDFHDSNVKNLYDKVRMQLRDNVKELGNGCFEFYHKCD
DECMNSVKNGTYDYPKYEEESKLNRNEIKGVKLSSMGVYQI

SEQ ID NO: 221: #5120 sH2 mini Adachi 127H1_t2+cl18+vòng

DQICIGYHANNSTEKVDTILERNVTVTHAKDILENGGGGKYVCSEKLVLATGL
RNKPQKESQGLFGAIAGFTEGGWQGMVDGWYGYHHSNDQGSGYAADKEST
QKAFDGITNKVNSVIEKMNTQY**T**A**Y**GCEY**NKS**ERCMKQIEDKIEEIESKIWCY
NAELLVLMENERTLDFHDSNVKNLYDKVRMQLRDNVKELGNGCFEFYHKCD
DECMNSVKNGTYDYPKYEEESKLNRNEIKGVKLSSMGVYQI

SEQ ID NO: 222: HA FL H2N2 A/Singapore/1/1957

MAIIYLILLF TAVRGDQICI GYHANNSTEK VDTILERNVT VTHAKDILEK 050

THNGKLCKLN GIPPLELGDC SIAGWLLGNP ECDRLLSVPE WSYIMEKENP
100

RDGLCYPGSF NDYEELKHLL SSVKHFEKVK ILPKDRWTQH TTTGGSRACA 150

VSGNPSFFRN MVWLTEKGSN YPVAKGSYNN TSGEQMLIIW GVHHPNDEKE 200

QRTLYQNVGT YVSVGTSTLN KRSTPDIATR PKVNGLGSRM EFSWTLLDMW 250

DTINFESTGN LIAPEYGFKI SKRGSSGIMK TEGTLENCET KCQTPLGAIN 300

TTLPFHNVHP LTIGECPKYV KSEKLVLATG LRNVPQIESR GLFGAIAGFI 350

EGGWQGMIDG WYGYHHSNDQ GSGYAADKES TQKAFDGITN KVNSVIEKMN 400

TQFEAVGKEF SNLERRLENL NKKMEDGFLD VWTYNAELLV LMENERTLDF 450

HDSNVKNLYD KVRMQLRDNV KELGNGCFEF YHKCDDECMN SVKNGTYDYP 500

KYEEESKLNR NEIKGVKLSS MGVYQILAIY ATVAGSLSLA IMMAGISFWM 550

CSNGSLQCRI CI 562

SEQ ID NO: 223: H2 mini Sing 127H1_t2+cl18

MAIIYLILLFTAVRGDQICIGYHANNSTEKVDTILERNVTVTHAKDILENGGGG KYVCSEKLVLATGLRNKPQKESQGLFGAIAGFTEGGWQGMVDGWYGYHHS NDQGSGYAADKESTQKAFDGITNKVNSVIEKMNTQYEAIGCEYSNLERCMKQ IEDKIEEIESKIWCYNAELLVLMENERTLDFHDSNVKNLYDKVRMQLRDNVKE LGNGCFEFYHKCDDECMNSVKNGTYDYPKYEEESKLNRNEIKGVKLSSMGV YQI LAIYATVAGSLSLAIMMAGISFWMCSNGSLQCRICI

SEQ ID NO: 224: H2 mini Sing 127H1_t2+cl18+vòng

MAIIYLILLFTAVRGDQICIGYHANNSTEKVDTILERNVTVTHAKDILENGGGG KYVCSEKLVLATGLRNKPQKESQGLFGAIAGFTEGGWQGMVDGWYGYHHS NDQGSGYAADKESTQKAFDGITNKVNSVIEKMNTQYTAIGCEYNKSERCMKQ IEDKIEEIESKIWCYNAELLVLMENERTLDFHDSNVKNLYDKVRMQLRDNVKE

LGNGCFEFYHKCDDECMNSVKNGTYDYPKYEEESKLNRNEIKGVKLSSMGV
YQILAIYATVAGSLSLAIMMAGISFWMCSNGSLQCRICI

SEQ ID NO: 225: #5121 sH2 mini Sing 127H1_t2+cl18

DQICIGYHANNSTEKVDTILERNVTVTHAKDILENGGGGKYVCSEKLVLATGL
RNKPQKESQGLFGAIAGFTEGGWQGMVDGWYGYHHSNDQGSGYAADKEST
QKAFDGITNKVNSVIEKMNTQYEAIGCEYSNLERCMKQIEDKIEEIESKIWCYN
AELLVLMENERTLDFHDSNVKNLYDKVRMQLRDNVKELGNGCFEFYHKCDD
ECMNSVKNGTYDYPKYEEESKLNRNEIKGVKLSSMGVYQI

SEQ ID NO: 226: #5122 sH2 mini Sing 127H1_t2+cl18+vòng

DQICIGYHANNSTEKVDTILERNVTVTHAKDILENGGGGKYVCSEKLVLATGL
RNKPQKESQGLFGAIAGFTEGGWQGMVDGWYGYHHSNDQGSGYAADKEST
QKAFDGITNKVNSVIEKMNTQYTAIGCEYNKSERCMKQIEDKIEEIESKIWCYN
AELLVLMENERTLDFHDSNVKNLYDKVRMQLRDNVKELGNGCFEFYHKCDD
ECMNSVKNGTYDYPKYEEESKLNRNEIKGVKLSSMGVYQI

SEQ ID NO: 227: HA FL H5N1 A/Vietnam/1203/2004

MEKIVLLFAIVSLVKSDQICIGYHANNSTEQVDTIMEKNVTVTHAQDILEKKH
NGKLCDLDGVKPLILRDCSVAGWLLGNPMCDEFINVPEWSYIVEKANPVNDL
CYPGDFNDYEELKHLLSRINHFEKIQIIPKSSWSSHEASLGVSSACPYQGKSSFF
RNVVWLIKKNSTYPTIKRSYNNTNQEDLLVLWGIHHPNDAAEQTKLYQNPTT
YISVGTSTLNQRLVPRIATRSKVNGQSGRMEFFWTILKPNDAINFESNGNFIAPE
YAYKIVKKGDSTIMKSELEYGNCNTKCQTPMGAINSSMPFHNIHPLTIGECPK
YVKSNRLVLATGLRNSPQRERRRKTRGLFGAIAGFIEGGWQGMVDGWYGYH
HSNEQGSGYAADKESTQKAIDGVTNKVNSIIDKMNTQFEAVGREFNNLERRIE
NLNKKMEDGFLDVWTYNAELLVLMENERTLDFHDSNVKNLYDKVRLQLRD
NAKELGNGCFEFYHKCDNECMESVRNGTYDYPQYSEEARLKREEISGVKLESI
GIYQILSIYSTVASSLALAIMVAGLSLWMCSNGSLQCRICI

SEQ ID NO: 228: H5 mini VN/1203/2004

MEKIVLLFAIVSLVKSDQICIGYHANNSTEQVDTIMEKNVTVTHAQDILEKGG
GGKYVCSNRLVLATGLRNKPQKESQGLFGAIAGFTEGGWQGMVDGWYGYH
HSNEQGSGYAADKESTQKAIDGVTNKVNSIIDKMNTQYEAIGCEYNNSERCM

KQIEDKIEEIESKIWCYNAELLVLMENERTLDFHDSNVKNLYDKVRLQLRDNA
KELGNGCFEFYHKCDNECMESVRNGTYDYPQYSEEARLKREEISGVKLESIGI
YQILSIYSTVASSLALAIMVAGLSLWMCSNGSLQCRICI

SEQ ID NO: 229: sH5 mini VN/1203/2004

DQICIGYHANNSTEQVDTIMEKNVTVTHAQDILEKGGGGKYVCSNRLVLATG
LRNKPQKESQGLFGAIAGFTEGGWQGMVDGWYGYHHSNEQGSGYAADKES
TQKAIDGVTNKVNSIIDKMNTQYEAIGCEYNNSERCMKQIEDKIEEIESKIWCY
NAELLVLMENERTLDFHDSNVKNLYDKVRLQLRDNAKELGNGCFEFYHKCD
NECMESVRNGTYDYPQYSEEARLKREEISGVKLESIGIYQI

SEQ ID NO: 230: H5 mini VN/1203/2004+vòng

MEKIVLLFAIVSLVKSDQICIGYHANNSTEQVDTIMEKNVTVTHAQDILEKGG
GGKYVCSNRLVLATGLRNKPQKESQGLFGAIAGFTEGGWQGMVDGWYGYH
HSNEQGSGYAADKESTQKAIDGVTNKVNSIIDKMNTQYTAIGCEYNKSERCM
KQIEDKIEEIESKIWCYNAELLVLMENERTLDFHDSNVKNLYDKVRLQLRDNA
KELGNGCFEFYHKCDNECMESVRNGTYDYPQYSEEARLKREEISGVKLESIGI
YQILSIYSTVASSLALAIMVAGLSLWMCSNGSLQCRICI

SEQ ID NO: 231: sH5 mini VN/1203/2004+vòng

DQICIGYHANNSTEQVDTIMEKNVTVTHAQDILEKGGGGKYVCSNRLVLATG
LRNKPQKESQGLFGAIAGFTEGGWQGMVDGWYGYHHSNEQGSGYAADKES
TQKAIDGVTNKVNSIIDKMNTQYTAIGCEYNKSERCMKQIEDKIEEIESKIWCY
NAELLVLMENERTLDFHDSNVKNLYDKVRLQLRDNAKELGNGCFEFYHKCD
NECMESVRNGTYDYPQYSEEARLKREEISGVKLESIGIYQI

SEQ ID NO: 232: HA FL H9N2 A/Hong_Kong/69955/2008

METVSLITMLLVATVINADKICIGYQSTNSTETVDTLTENNVPVTHAKELLHTE
HNGMLCATNLGYPLILDTCTIEGLIYGNPSCDLLLGGREWSYIVERPSAVNGLC
YPGNVENLEELRSLFSSASSYQRIQIFPDTIWNVSYSGTSKACSDSFYRSMRWL
TQKNNAYPIQDAQYTNNREKNILFMWGINHPPTDTAQTNLYTRTDTTTSVATE
EINRTFKPLIGPRPLVNGLQGRIDYYWSVLKPGQTLRIRSNGNLIAPWYGHILS
GESHGRILKTDLKRGSCTVQCQTEKGGLNTTLPFQNVSKYAFGNCSKYVGVK
SLKLAVGLRNVPSRSSRGLFGAIAGFIEGGWSGLVAGWYGFQHSNDQGVGM

AADRDSTQKAIDKITSKVNNIVDKMNKQYEIIDHEFSEVETRLNMINNKIDDQI
QDIWAYNAELLVLLENQKTLDEHDANVNNLYNKVKRALGSNAVEDGKGCFE
LYHKCDDQCMETIRNGTYNRRRYQEESKLERQKIEGVKLESEGTYKILTIYST
VASSLVIAMGFAAFLFWAMSNGSCRCNICI

SEQ ID NO: 233: H9 mini HK/69955/2009

METVSLITMLLVATVINADKICIGYQSTNSTETVDTLTENNVPVTHAKELLHG
GGGKYVCVKSLKLAVGLRNKPSKSSQGLFGAIAGFTEGGWSGLVAGWYGFQ
HSNDQGVGMAADRDSTQKAIDKITSKVNNIVDKMNKQYEIIDCEYSESERCM
KQIEDKIEEIESKIWCYNAELLVLLENQKTLDEHDANVNNLYNKVKRALGSNA
VEDGKGCFELYHKCDDQCMETIRNGTYNRRRYQEESKLERQKIEGVKLESEG
TYKILTIYSTVASSLVIAMGFAAFLFWAMSNGSCRCNICI

SEQ ID NO: 234: sH9 mini HK/69955/2009

DKICIGYQSTNSTETVDTLTENNVPVTHAKELLHGGGGKYVCVKSLKLAVGL
RNKPSKSSQGLFGAIAGFTEGGWSGLVAGWYGFQHSNDQGVGMAADRDSTQ
KAIDKITSKVNNIVDKMNKQYEIIDCEYSESERCMKQIEDKIEEIESKIWCYNAE
LLVLLENQKTLDEHDANVNNLYNKVKRALGSNAVEDGKGCFELYHKCDDQC
METIRNGTYNRRRYQEESKLERQKIEGVKLESEGTYKI

SEQ ID NO: 235: H9 mini HK/69955/2009+vòng

METVSLITMLLVATVINADKICIGYQSTNSTETVDTLTENNVPVTHAKELLHG
GGGKYVCVKSLKLAVGLRNKPSKSSQGLFGAIAGFTEGGWSGLVAGWYGFQ
HSNDQGVGMAADRDSTQKAIDKITSKVNNIVDKMNTQYTAIGCEYNKSERC
MKQIEDKIEEIESKIWCYNAELLVLLENQKTLDEHDANVNNLYNKVKRALGS
NAVEDGKGCFELYHKCDDQCMETIRNGTYNRRRYQEESKLERQKIEGVKLES
EGTYKILTIYSTVASSLVIAMGFAAFLFWAMSNGSCRCNICI

SEQ ID NO: 236: sH9 mini HK/69955/2009+vòng

DKICIGYQSTNSTETVDTLTENNVPVTHAKELLHGGGGKYVCVKSLKLAVGL
RNKPSKSSQGLFGAIAGFTEGGWSGLVAGWYGFQHSNDQGVGMAADRDSTQ
KAIDKITSKVNNIVDKMNTQYTAIGCEYNKSERCMKQIEDKIEEIESKIWCYNA
ELLVLLENQKTLDEHDANVNNLYNKVKRALGSNAVEDGKGCFELYHKCDDQ
CMETIRNGTYNRRRYQEESKLERQKIEGVKLESEGTYKI

SEQ ID NO: 237: HA nguyên chiều dài H3N2 A/Hong Kong/1/1968

MKTIIALSYIFCLALGQDLPGNDNSTATLCLGHHAVPNGTLVKTITDDQIEVTN
ATELVQSSSTGKICNNPHRILDGIDCTLIDALLGDPHCDVFQNETWDLFVERSK
AFSNCYPYDVPDYASLRSLVASSGTLEFITEGFTWTGVTQNGGSNACKRGPGS
GFFSRLNWLTKSGSTYPVLNVTMPNNDNFDKLYIWGVHHPSTNQEQTSLYVQ
ASGRVTVSTRRSQQTIIPNIGSRPWVRGLSSRISIYWTIVKPGDVLVINSNGNLIA
PRGYFKMRTGKSSIMRSDAPIDTCISECITPNGSIPNDKPFQNVNKITYGACPKY
VKQNTLKLATGMRNVPEKQTRGLFGAIAGFIENGWEGMIDGWYGFRHQNSE
GTGQAADLKSTQAAIDQINGKLNRVIEKTNEKFHQIEKEFSEVEGRIQDLEKYV
EDTKIDLWSYNAELLVALENQHTIDLTDSEMNKLFEKTRRQLRENAEDMGNG
CFKIYHKCDNACIESIRNGTYDHDVYRDEALNNRFQIKGVELKSGYKDWILWI
SFAISCFLLCVVLLGFIMWACQRGNIRCNICI

SEQ ID NO: 238: #2999 H3 HK68 mini2-cl9+10+11+12-GCN4t

MKTIIALSYIFCLALGQDLPGNDNSTATLCLGHHAVPNGTLVKTITDDQIEVTN
ATELVQSGGGGKYVCQNTLKLATGMRNVPEKQTQGLFGAIAGFIENGWEGMI
DGWYGFRHQNSEGTGQAADLKSTQAAIDQINGKLNRVREKTNEKSHQTEKES
SEGEGRMKQIEDKIEEIESKLWCYNAELLVALENQHTIDLTDSEMNKLFEKTR
RQLRENAEDMGNGCFKIYHKCDNACIESIRNGTYDHDVYRDEALNNRFQIKG
VELKSGYKDWILWISFAISCFLLCVVLLGFIMWACQRGNIRCNICI

SEQ ID NO: 239: #3801 H3 HK mini2a-cầu nối+cl9 +10+11+12+GCN4T-CG7-1

MKTIIALSYIFCLALGQDLPGNDNSTATLCLGHHAVPNGTLVKTITDDQIEVTN
ATELVQSGGGGKYVCQNTLKLATGMRNVPEKQTQGLFGAIAGFIENGWEGMI
DGWYGFRHQNSEGTGQAADLKSTQAAIDQINGKLNRVREKTNEKSHQTEKES
SNATGRMKQIEDKIEEIESKLWCYNAELLVALENQHTIDLTDSEMNKLFEKTR
RQLRENAEDMGNGCFKIYHKCDNACIESIRNGTYDHDVYRDEALNNRFQIKG
VELKSGYKDWILWISFAISCFLLCVVLLGFIMWACQRGNIRCNICI

SEQ ID NO: 240: #2999-cl14

MKTIIALSYIFCLALGQDLPGNDNSTATLCLGHHAVPNGTLVKTITDDQIEVTN
ATELVQSGGGGKYVCQNTLKLATGMRNVPEKQTQGLFGAIAGFIENGWEGMI
DGWYGFRHQNSEGTGQAADLKSTQAAIDQINGKLNRVREKTNEKSHQTEKES

SEGEGRMKQCCDKIEEIESKLWCYNAELLVALENQHTIDLTDSEMNKLFEKTR
RQLRENAEDMGNGCFKIYHKCDNACIESIRNGTYDHDVYRDEALNNRFQIKG
VELKSGYKDWILWISFAISCFLLCVVLLGFIMWACQRGNIRCNICI

SEQ ID NO: 241: #2999 cl15

MKTIIALSYIFCLALGQDLPGNDNSTATLCLGHHAVPNGTLVKTITDDQIEVTN
ATELVQSGGGGKYVCQNTLKLATGMRNVPEKQTQGLFGAIAGFIENGWEGMI
DGWYGFRHQNSEGTGQAADLKSTQAAIDQINGKLNRVREKTNEKSHQTEKES
SEGEGRMKQIEDKIEECCSKLWCYNAELLVALENQHTIDLTDSEMNKLFEKTR
RQLRENAEDMGNGCFKIYHKCDNACIESIRNGTYDHDVYRDEALNNRFQIKG
VELKSGYKDWILWISFAISCFLLCVVLLGFIMWACQRGNIRCNICI

SEQ ID NO: 242: #2999 cl17

MKTIIALSYIFCLALGQDLPGNDNSTATLCLGHHAVPNGTLVKTITDDQIEVTN
ATELVQSGGGGKYVCQNTLKLATGMRNVPEKQTQGLFGAIAGFIENGWEGMI
DGWYGFRHQNSEGTGQAADLKSTQAAIDQINGKLNRVREKTNECSHQTEKES
SEGEGRMKQIEDKIECIESKLWCYNAELLVALENQHTIDLTDSEMNKLFEKTR
RQLRENAEDMGNGCFKIYHKCDNACIESIRNGTYDHDVYRDEALNNRFQIKG
VELKSGYKDWILWISFAISCFLLCVVLLGFIMWACQRGNIRCNICI

SEQ ID NO: 243: #2999 cl18

MKTIIALSYIFCLALGQDLPGNDNSTATLCLGHHAVPNGTLVKTITDDQIEVTN
ATELVQSGGGGKYVCQNTLKLATGMRNVPEKQTQGLFGAIAGFIENGWEGMI
DGWYGFRHQNSEGTGQAADLKSTQAAIDQINGKLNRVREKTNEKSHQTECES
SEGEGCMKQIEDKIEEIESKLWCYNAELLVALENQHTIDLTDSEMNKLFEKTR
RQLRENAEDMGNGCFKIYHKCDNACIESIRNGTYDHDVYRDEALNNRFQIKG
VELKSGYKDWILWISFAISCFLLCVVLLGFIMWACQRGNIRCNICI

SEQ ID NO: 244: #2999 cl30

MKTIIALSYIFCLALGQDLPGNDNSTATLCLGHHAVPNGTLVKTITDDQIEVTN
ATELVQSGGGGKYVCQNTLKLATGMRNVPEKQTQGLFGAIAGFIENGWEGMI
DGWYGFRHQNSEGTGQAADLKSTQAAIDQINGKLNRVREKTNEKSHCTEKES
SEGEGRMKQIEDCIEEIESKLWCYNAELLVALENQHTIDLTDSEMNKLFEKTR

RQLRENAEDMGNGCFKIYHKCDNACIESIRNGTYDHDVYRDEALNNRFQIKG
VELKSGYKDWILWISFAISCFLLCVVLLGFIMWACQRGNIRCNICI

SEQ ID NO: 245: #2999 cl31

MKTIIALSYIFCLALGQDLPGNDNSTATLCLGHHAVPNGTLVKTITDDQIEVTN
ATELVQSGGGGKYVCQNTLKLATGMRNVPEKQTQGLFGAIAGFIENGWEGMI
DGWYGFRHQNSEGTGQAADLKSTQAAIDQINGKLNRVREKTNEKSHQCEKES
SEGEGRMKQIEDCIEEIESKLWCYNAELLVALENQHTIDLTDSEMNKLFEKTR
RQLRENAEDMGNGCFKIYHKCDNACIESIRNGTYDHDVYRDEALNNRFQIKG
VELKSGYKDWILWISFAISCFLLCVVLLGFIMWACQRGNIRCNICI

SEQ ID NO: 246: #**3801**-cl14

MKTIIALSYIFCLALGQDLPGNDNSTATLCLGHHAVPNGTLVKTITDDQIEVTN
ATELVQSGGGGKYVCQNTLKLATGMRNVPEKQTQGLFGAIAGFIENGWEGMI
DGWYGFRHQNSEGTGQAADLKSTQAAIDQINGKLNRVREKTNEKSHQTEKES
S**NAT**GRMKQCCDKIEEIESKLWCYNAELLVALENQHTIDLTDSEMNKLFEKTR
RQLRENAEDMGNGCFKIYHKCDNACIESIRNGTYDHDVYRDEALNNRFQIKG
VELKSGYKDWILWISFAISCFLLCVVLLGFIMWACQRGNIRCNICI

SEQ ID NO: 247: #**3801** cl15

MKTIIALSYIFCLALGQDLPGNDNSTATLCLGHHAVPNGTLVKTITDDQIEVTN
ATELVQSGGGGKYVCQNTLKLATGMRNVPEKQTQGLFGAIAGFIENGWEGMI
DGWYGFRHQNSEGTGQAADLKSTQAAIDQINGKLNRVREKTNEKSHQTEKES
S**NAT**GRMKQIEDKIEECCSKLWCYNAELLVALENQHTIDLTDSEMNKLFEKTR
RQLRENAEDMGNGCFKIYHKCDNACIESIRNGTYDHDVYRDEALNNRFQIKG
VELKSGYKDWILWISFAISCFLLCVVLLGFIMWACQRGNIRCNICI

SEQ ID NO: 248: #**3801** cl17

MKTIIALSYIFCLALGQDLPGNDNSTATLCLGHHAVPNGTLVKTITDDQIEVTN
ATELVQSGGGGKYVCQNTLKLATGMRNVPEKQTQGLFGAIAGFIENGWEGMI
DGWYGFRHQNSEGTGQAADLKSTQAAIDQINGKLNRVREKTNECSHQTEKES
S**NAT**GRMKQIEDKIECIESKLWCYNAELLVALENQHTIDLTDSEMNKLFEKTR
RQLRENAEDMGNGCFKIYHKCDNACIESIRNGTYDHDVYRDEALNNRFQIKG
VELKSGYKDWILWISFAISCFLLCVVLLGFIMWACQRGNIRCNICI

SEQ ID NO: 249: #**3801** cl18

MKTIIALSYIFCLALGQDLPGNDNSTATLCLGHHAVPNGTLVKTITDDQIEVTN
ATELVQSGGGGKYVCQNTLKLATGMRNVPEKQTQGLFGAIAGFIENGWEGMI
DGWYGFRHQNSEGTGQAADLKSTQAAIDQINGKLNRVREKTNEKSHQTECES
S**NAT**GCMKQIEDKIEEIESKLWCYNAELLVALENQHTIDLTDSEMNKLFEKTR
RQLRENAEDMGNGCFKIYHKCDNACIESIRNGTYDHDVYRDEALNNRFQIKG
VELKSGYKDWILWISFAISCFLLCVVLLGFIMWACQRGNIRCNICI

SEQ ID NO: 250: #**3801** cl30

MKTIIALSYIFCLALGQDLPGNDNSTATLCLGHHAVPNGTLVKTITDDQIEVTN
ATELVQSGGGGKYVCQNTLKLATGMRNVPEKQTQGLFGAIAGFIENGWEGMI
DGWYGFRHQNSEGTGQAADLKSTQAAIDQINGKLNRVREKTNEKSHCTEKES
S**NAT**GRMKQIEDCIEEIESKLWCYNAELLVALENQHTIDLTDSEMNKLFEKTR
RQLRENAEDMGNGCFKIYHKCDNACIESIRNGTYDHDVYRDEALNNRFQIKG
VELKSGYKDWILWISFAISCFLLCVVLLGFIMWACQRGNIRCNICI

SEQ ID NO: 251: #**3801** cl31

MKTIIALSYIFCLALGQDLPGNDNSTATLCLGHHAVPNGTLVKTITDDQIEVTN
ATELVQSGGGGKYVCQNTLKLATGMRNVPEKQTQGLFGAIAGFIENGWEGMI
DGWYGFRHQNSEGTGQAADLKSTQAAIDQINGKLNRVREKTNEKSHQCEKES
S**NAT**GRMKQIEDCIEEIESKLWCYNAELLVALENQHTIDLTDSEMNKLFEKTR
RQLRENAEDMGNGCFKIYHKCDNACIESIRNGTYDHDVYRDEALNNRFQIKG
VELKSGYKDWILWISFAISCFLLCVVLLGFIMWACQRGNIRCNICI

SEQ ID NO: 252: HA FL H1N1 A/California/07/2009

MKAILVVLLYTFATANADTLCIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLED
KHNGKLCKLRGVAPLHLGKCNIAGWILGNPECESLSTASSWSYIVETPSSDNG
TCYPGDFIDYEELREQLSSVSSFERFEIFPKTSSWPNHDSNKGVTAACPHAGAK
SFYKNLIWLVKKGNSYPKLSKSYINDKGKEVLVLWGIHHPSTSADQQSLYQN
ADAYVFVGSSRYSKKFKPEIAIRPKVRDQEGRMNYYWTLVEPGDKITFEATG
NLVVPRYAFAMERNAGSGIIISDTPVHDCNTTCQTPKGAINTSLPFQNIHPITIG
KCPKYVKSTKLRLATGLRNIPSIQSRGLFGAIAGFIEGGWTGMVDGWYGYHH
QNEQGSGYAADLKSTQNAIDEITNKVNSVIEKMNTQFTAVGKEFNHLEKRIEN

LNKKVDDGFLDIWTYNAELLVLLENERTLDYHDSNVKNLYEKVRSQLKNNA
KEIGNGCFEFYHKCDNTCMESVKNGTYDYPKYSEEAKLNREEIDGVKLESTRI
YQILAIYSTVASSLVLVVSLGAISFWMCSNGSLQCRICI

SEQ ID NO: 253 H1 mini-HA 127H1-t2 S73L

MKVKLLVLLCTFTATYADTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLEN
GGGGKYVCSAKLRMVTGLRNKPSKQSQGLFGAIAGFTEGGWTGMVDGWYG
YHHQNEQGSGYAADQKSTQNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTAIGCEYNKLER
CMKQIEDKIEEIESKIWCYNAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKN
NAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLES
MGVYQILAIYSTVASSLVLLVSLGAISFWMCSNGSLQCRICI

SEQ ID NO: 254 sH1 mini-HA 127H1-t2dàiS73L (#5114)

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLRMVTG
LRNKPSKQSQGLFGAIAGFTEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKS
TQNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTAIGCEYNKLERCMKQIEDKIEEIESKIWCY
NAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCND
ECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQI

SEQ ID NO: 255: UFV150124

MKVKLLVLLCTFTATYADTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLEN
GGGGKYVCSAKLRMVTGLRNKPSKQSQGLFGAIAGFTEGGWTGMVDGWYG
YHHQNEQGSGYAADQKSTQNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTAIGCEYNKSER
CMKQIEDKIEEIESKIWCYNAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKN
NAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVSGRD
YKDDDDKPGSGYIPEAPRDGQAYVRKDGEWVLLSTFLGHHHHHH

SEQ ID NO: 256: UFV150125

MKVKLLVLLCTFTATYADTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLEN
GGGGKYVCSAKLRMVTGLRNKPSKQSQGLFGAIAGFTEGGWTGMVDGWYG
YHHQNEQGSGYAADQKSTQNAINGITNKVNSVIEKMNTQYTAIGCEYNKSER
CMKQIEDKIEEIESKIWCYNAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKN
NAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLES

MGVYQIEGRAAADYKDDDDKPGSGYIPEAPRDGQAYVRKDGEWVLLSTFLG
HHHHHH

SEQ ID NO: 257: UFV150134

MKAILVVLLYTFATANADTLCIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLED
GGGGKYVCSTKLRLATGLRNKPSKQSQGLFGAIAGFTEGGWTGMVDGWYGY
HHQNEQGSGYAADLKSTQNAIDEITNKVNSVIEKMNTQYTAIGCEYNKSERC
MKQIEDKIEEIESKIWCYNAELLVLLENERTLDYHDSNVKNLYEKVRSQLKNN
AKEIGNGCFEFYHKCDNTCMESVKNGTYDYPKYSEEAKLNREEIDGVSGRDY
KDDDDKPGSGYIPEAPRDGQAYVRKDGEWVLLSTFLGHHHHHH

SEQ ID NO: 258: UFV150135

MKAILVVLLYTFATANADTLCIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLED
GGGGKYVCSTKLRLATGLRNKPSKQSQGLFGAIAGFTEGGWTGMVDGWYGY
HHQNEQGSGYAADLKSTQNAIDEITNKVNSVIEKMNTQYTAIGCEYNKSERC
MKQIEDKIEEIESKIWCYNAELLVLLENERTLDYHDSNVKNLYEKVRSQLKNN
AKEIGNGCFEFYHKCDNTCMESVKNGTYDYPKYSEEAKLNREEIDGVKLEST
RIYQIEGRAAADYKDDDDKPGSGYIPEAPRDGQAYVRKDGEWVLLSTFLGHH
HHHH

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Polypeptit vùng gốc hemagglutinin cúm multime, có chứa ít nhất là monome vùng gốc hemagglutinin cúm thứ nhất và monome vùng gốc hemagglutinin cúm thứ hai, mỗi monome thứ nhất và monome thứ hai này có chứa trình tự axit amin:

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLR MVTGLRNX$_1$PSX$_2$QSQGLFGAIAGX$_3$X$_4$EGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGY AADQKSTQNAINGITNKVNSVIEKX$_5$NTQX$_6$TAX$_7$GCEX$_8$NKX$_9$ERCMKQIEDKI 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

trong đó monome thứ nhất được liên kết với monome thứ hai bằng cầu đisulfua giữa axit amin ở vị trí 411 của monome thứ nhất và axit amin ở vị trí 419 của monome thứ hai, và trong đó đánh số các vị trí axit amin theo SEQ ID NO: 1.

2. Polypeptit theo điểm 1, trong đó polypeptit multime là trime.

3. Polypeptit theo điểm 1 hoặc 2, trong đó mỗi monome polypeptit có chứa trình tự axit amin:

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLRMVTG LRNX$_1$PSX$_2$QSQGLFGAIAGX$_3$X$_4$EGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQ KSTQNAINGITNKVNSVIEKX$_5$NTQX$_6$TAX$_7$GCEX$_8$NKX$_9$ERCMKQIEDKIEEIES KIWCYNAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFY HKCNDECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQIEG (SEQ ID NO: 147), 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.

4. Polypeptit theo điểm 1 hoặc 2, trong đó mỗi monome polypeptit có chứa trình tự axit amin:

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLENGGGGKYVCSAKLRMVTG LRNX$_1$PSX$_2$QSQGLFGAIAGX$_3$X$_4$EGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQ KSTQNAINGITNKVNSVIEKX$_5$NTQX$_6$TAX$_7$GCEX$_8$NKX$_9$ERCMKQIEDKIEEIES

KIWCYNAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFY
HKCNDECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQILAIYSTV
ASSLVLLVSLGAISFWMCSNGSLQCRICI (SEQ ID NO: 148),

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.

5. Polypeptit theo điểm 1 hoặc 2, trong đó mỗi monome polypeptit có chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 164, 186, và 255 và 256.

6. Phân tử axit nucleic mã hóa polypeptit theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5.

7. Vectơ chứa phân tử axit nucleic theo điểm 6.

8. Chế phẩm chứa polypeptit theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 và/hoặc phân tử axit nucleic theo điểm 6.

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> Janssen Vaccines & Prevention B.V.

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

<130> 0241 WO 00 ORD

<150> EP14176459.7

<151> 2014-07-10

<160> 258

<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> 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> (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 = 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

<400> 8

Xaa Asn Thr Gln Xaa Thr Ala Xaa Gly Lys Glu Xaa Asn Xaa Xaa Glu

1 5 10 15

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 bằng 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 bằng 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
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 Glu 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> 301
<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> 55G7-t2-cl14

<400> 149

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 Cys Cys
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> 150

<211> 301

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> 55G7-t2-cl15

<400> 150

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 Cys Cys 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> 151
<211> 301
<212> PRT
<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>
<223> 55G7-t2-cl16

<400> 151

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 Cys 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 Cys 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> 152
<211> 301
<212> PRT
<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>
<223> 55G7-t2-cl17

<400> 152

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 Cys 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 Cys 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> 153
<211> 301

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> 55G7-t2-cl18

<400> 153

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 Cys Glu Met Asn Lys Leu Glu Arg Cys 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> 154

<211> 301

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> 55G7-t2-cl19

<400> 154

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 Cys 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 Cys 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> 155

<211> 301

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> 55G7-t2-cl21

<400> 155

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 Cys 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

Cys 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> 156

<211> 301

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> 55G7-t2-cl22

<400> 156

```
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 Cys 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 Cys 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> 157

<211> 301

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> 55G7-t2-cl23

<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 Asn Gln Cys 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 Cys 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> 301

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> 55G7-t2-cl24

<400> 158

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 Cys
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 Cys 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> 159
<211> 301
<212> PRT
<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> 55G7-t2-cl25

<400> 159

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 Cys
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 Cys 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> 160
<211> 301
<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> 127H1-t2-cl14

<400> 160

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 Cys Cys
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> 161

<211> 301

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> 127H1-t2-cl15

<400> 161

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 Cys Cys 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> 162
<211> 301
<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>
<223> 127H1-t2-cl16

<400> 162

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 Cys 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 Cys 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> 163

<211> 301

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>
<223> 127H1-t2-cl17

<400> 163

```
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 Cys 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 Cys 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> 164
<211> 301
<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> 127H1-t2-cl18

<400> 164

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 Cys Glu Tyr Asn Lys Ser Glu Arg Cys 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> 165

<211> 301

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> 127H1-t2-cl19

<400> 165

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 Cys 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 Cys 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> 166

<211> 301

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> 127H1-t2-cl21

<400> 166

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 Cys 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

Cys 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> 167

<211> 301

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> 127H1-t2-cl22

<400> 167

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 Cys 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 Cys 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> 168

<211> 301

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> 127H1-t2-cl23

<400> 168

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 Cys 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 Cys 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> 169

<211> 301

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> 127H1-t2-cl24

<400> 169

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 Cys
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 Cys 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> 170
<211> 301
<212> PRT
<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> 127H1-t2-cl25

<400> 170

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 Cys
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 Cys 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> 171
<211> 250
<212> PRT
<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> s55G7-t2-cl14dài

<400> 171

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 Cys Cys 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> 172

<211> 250

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> s55G7-t2-cl15dài

<400> 172

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 Cys Cys 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> 173

<211> 250

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> s55G7-t2-cl16dài

<400> 173

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 Cys 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 Cys 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> 174

<211> 250

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> s55G7-t2-cl17dài

<400> 174

```
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 Cys 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 Cys 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> 175
<211> 250
<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> s55G7-t2-cl18dài

<400> 175

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 Cys Glu Met Asn Lys Leu Glu Arg Cys 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> 176

<211> 250

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> s55G7-t2-cl19dài

<400> 176

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

Asp Thr Val Leu Cys 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 Cys 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> 177

<211> 250

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> s55G7-t2-cl21dài

<400> 177

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 Cys 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 Cys
            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> 178
<211> 250
<212> PRT
<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> s55G7-t2-cl22dài

<400> 178

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

Asp Thr Cys 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

Cys 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> 179

<211> 250

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> s55G7-t2-cl23dài

<400> 179

```
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 Cys 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 Cys 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> 180

<211> 250

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> s55G7-t2-cl24dài

<400> 180

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 Cys 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 Cys 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> 181

<211> 250

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> s55G7-t2-cl25dài

<400> 181

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 Cys 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 Cys 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> 182
<211> 250
<212> PRT
<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>
<223> s127H1-t2-cl14dài

<400> 182

```
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 Cys Cys 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> 183

<211> 250

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> s127H1-t2-cl15dài

<400> 183

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 Cys Cys 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> 184

<211> 250
<212> PRT
<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>
<223> s127H1-t2-cl16dài

<400> 184

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 Cys 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 Cys 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> 185

<211> 250

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> s127H1-t2-cl17dài

<400> 185

```
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 Cys 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 Cys 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> 186

<211> 250

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> s127H1-t2-cl18dài

<400> 186

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 Cys Glu Tyr Asn Lys Ser Glu Arg Cys 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> 187
<211> 250
<212> PRT
<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>
<223> s127H1-t2-cl19dài

<400> 187

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

```
Asp Thr Val Leu Cys 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 Cys 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> 188
<211> 250
<212> PRT
<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>
<223> s127H1-t2-cl21dài

<400> 188

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 Cys 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 Cys
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> 189

<211> 250

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> s127H1-t2-cl22dài

<400> 189

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

Asp Thr Cys 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

Cys 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> 190

<211> 250

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> s127H1-t2-cl23dài

<400> 190

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 Cys 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 Cys 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> 191

<211> 250

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> s127H1-t2-cl24 dài

<400> 191

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 Cys 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 Cys 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> 192

<211> 250

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> s127H1-t2-cl24dài

<400> 192

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 Cys 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 Cys 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> 193

<211> 15

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> Trình tự có nguồn gốc từ GCN4

<400> 193

Cys Met Lys Gln Ile Glu Asp Lys Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys

1 5 10 15

<210> 194

<211> 17

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> Trình tự có nguồn gốc từ GCN4

<400> 194

Arg Met Cys Gln Ile Glu Asp Lys Ile Glu Glu Ile Glu Ser Lys Gln

1 5 10 15

Lys

<210> 195

<211> 270

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> smH1 Cali3964-55G7

<400> 195

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> 196

<211> 270

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> smH1 Cali3964-86B4

<400> 196

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> 197

<211> 270

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> smH1 Cali3964-127H1

<400> 197

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> 198

<211> 270

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> smH1 Cali3964-55G7-t2

<400> 198

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> 199
<211> 270
<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> smH1 Cali3964-86B4-t2

<400> 199

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> 200

<211> 270

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> smH1 Cali3964-127H1-t2

<400> 200

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> 201
<211> 301
<212> PRT
<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>
<223> mH1 Cali3964-127H1-t2

<400> 201

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> 202

<211> 301

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> mH1 Cali3964-127H1-t2-cl18

<400> 202

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 Cys Glu Tyr Asn Lys Ser Glu Arg Cys 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> 203

<211> 250

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> SEQ ID NO: 203: smH1 Cali3964-127H1-t2-cl18dài

<400> 203

Asp Thr Leu 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 Asp Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Thr Lys Leu Arg
35 40 45

Leu Ala 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 Leu Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asp Glu 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 Cys Glu Tyr Asn Lys Ser Glu Arg Cys 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 Tyr His Asp Ser Asn
165 170 175

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

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

Thr Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
210 215 220

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

Glu Ser Thr Arg Ile Tyr Gln Ile Glu Gly
245 250

<210> 204

<211> 566

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> HA FL H1N1 A/AA_Marton/43

<400> 204

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 Asn
130 135 140

Thr Thr 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 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 Lys Pro Gly Asp Thr

245 250 255

Ile Met 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 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> 205

<211> 565

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> HA FL H1N1 A/Texas/UR06-0526/07

<400> 205

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 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 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

Gly 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 Asn 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 Ile
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> 206

<211> 566

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> H1N1 A/New York/629/95

<400> 206

Met Lys Val 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 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 Ser 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 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 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> 207

<211> 301

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> H1 mini Texas 127H1_t2+cl18

<400> 207

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 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 Cys Glu Tyr Asn Lys Ser Glu Arg Cys 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 Asn 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 Ile 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> 208

<211> 248

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> #5123_sH1 mini Texas 127H1_t2+cl18

<400> 208

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 Asp 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 Cys Glu Tyr Asn Lys Ser Glu Arg Cys 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 Asn 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
245

<210> 209

<211> 301

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> H1 mini NY 127H1_t2+cl18

<400> 209

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 Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Thr 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

Ile 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 Asp 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 Cys Glu Tyr Asn Lys Ser Glu Arg Cys 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 Thr 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

Asn 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> 210

<211> 248

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> #5124_sH1 mini NY 127H1_t2+cl18

<400> 210

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 Asp Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Thr 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 Ile
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 Asp 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 Cys Glu Tyr Asn Lys Ser Glu Arg Cys 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 Thr Gln Leu Lys Asn Asn Ala
180 185 190

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asn
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
245

<210> 211
<211> 301
<212> PRT
<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>
<223> H1 mini Cal 127H1_t2+cl18

<400> 211

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 Cys Glu Tyr Asn His Ser Glu Arg Cys 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> 212

<211> 248

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> sH1 mini Cal 127H1_t2+cl18

<400> 212

Asp Thr Leu 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 Asp Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Thr Lys Leu Arg
35 40 45

Leu Ala 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 Leu Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asp Glu 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 Cys Glu Tyr Asn His Ser Glu Arg Cys 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 Tyr His Asp Ser Asn
165 170 175

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

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

Thr Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
210 215 220

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

Glu Ser Thr Arg Ile Tyr Gln Ile
245

<210> 213
<211> 301
<212> PRT
<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>
<223> H1 mini Mart 127H1_t2+cl18+vòng

<400> 213

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 Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Thr 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

Ile 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 Cys Glu Tyr Asn Lys Ser Glu Arg Cys 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 Asn Gln Leu Arg Asn Asn
195 200 205

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

Asn 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> 214

<211> 248

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> #5126 sH1 mini Mart 127H1_t2+cl18+vòng

<400> 214

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 Asp Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Thr 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 Ile
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 Cys Glu Tyr Asn Lys Ser Glu Arg Cys 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 Asn Gln Leu Arg Asn Asn Ala
180 185 190

Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asn
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
245

<210> 215

<211> 301

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> H1 mini Mart 127H1_t2+cl18

<400> 215

```
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 Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Thr 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

Ile 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 Cys Glu Tyr Asn Asn Ser Glu Arg Cys 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 Asn Gln Leu Arg Asn Asn
195 200 205

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

Asn 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> 216

<211> 264

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> sH1 mini Mart 127H1_t2+cl18

<400> 216

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 Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Thr 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

Ile 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 Cys Glu Tyr Asn Asn Ser Glu Arg Cys 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 Asn Gln Leu Arg Asn Asn
195 200 205

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

Asn 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
260

<210> 217

<211> 562

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> HA FL H2N2 A/Adachi/2/57

<400> 217

Met Ala Ile Ile Tyr Leu Ile Leu Leu Phe Thr Ala Val Arg Gly Asp
1 5 10 15

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

Thr Ile Leu Glu Arg Asn Val Thr Val Thr His Ala Lys Asp Ile Leu
35 40 45

Glu Lys Thr His Asn Gly Lys Leu Cys Lys Leu Asn Gly Ile Pro Pro
50 55 60

Leu Glu Leu Gly Asp Cys Ser Ile Ala Gly Trp Leu Leu Gly Asn Pro
65 70 75 80

Glu Cys Asp Arg Leu Leu Ser Val Pro Glu Trp Ser Tyr Ile Met Glu
85 90 95

Lys Glu Asn Pro Arg Asn Gly Leu Cys Tyr Pro Gly Ser Phe Asn Asp
100 105 110

Tyr Glu Glu Leu Lys His Leu Leu Ser Ser Val Lys His Phe Glu Lys
115 120 125

Val Lys Ile Leu Pro Lys Asp Arg Trp Thr Gln His Thr Thr Thr Gly
130 135 140

Gly Ser Gln Ala Cys Ala Val Ser Gly Asn Pro Ser Phe Phe Arg Asn
145 150 155 160

Met Val Trp Leu Thr Lys Lys Gly Ser Asp Tyr Pro Val Ala Lys Gly
165 170 175

Ser Tyr Asn Asn Thr Ser Gly Glu Gln Met Leu Ile Ile Trp Gly Val
180 185 190

His His Pro Ile Asp Glu Thr Glu Gln Arg Thr Leu Tyr Gln Asn Val
195 200 205

Gly Thr Tyr Val Ser Val Gly Thr Ser Thr Leu Asn Lys Arg Ser Thr
210 215 220

Pro Glu Ile Ala Thr Arg Pro Lys Val Asn Gly Leu Gly Ser Arg Met
225 230 235 240

Glu Phe Ser Trp Thr Leu Leu Asp Met Trp Asp Thr Ile Asn Phe Glu
245 250 255

Ser Thr Gly Asn Leu Ile Ala Pro Glu Tyr Gly Phe Lys Ile Ser Lys
260 265 270

Arg Gly Ser Ser Gly Ile Met Lys Thr Glu Gly Thr Leu Glu Asn Cys
275 280 285

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

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

Lys Ser Glu Lys Leu Val Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn Val Pro Gln
325 330 335

Ile Glu Ser Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly
340 345 350

Gly Trp Gln Gly Met Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Ser Asn
355 360 365

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

Phe Asp Gly Ile Thr Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn
385 390 395 400

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

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

Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Met Glu Asn Glu Arg Thr Leu
435 440 445

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

Gln Leu Arg Asp Asn Val Lys Glu Leu Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe
465 470 475 480

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

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

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

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

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

Cys Ile

<210> 218

<211> 299

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> H2 mini Adachi 127H1_t2+cl18

<400> 218

Met Ala Ile Ile Tyr Leu Ile Leu Leu Phe Thr Ala Val Arg Gly Asp
1 5 10 15

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

Thr Ile Leu Glu Arg Asn Val Thr Val Thr His Ala Lys Asp Ile Leu
35 40 45

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

Ala Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Gln Lys Glu Ser Gln Gly Leu Phe
65 70 75 80

Gly Ala Ile Ala Gly Phe Thr Glu Gly Gly Trp Gln Gly Met Val Asp

85 90 95

Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Ser Asn Asp Gln Gly Ser Gly Tyr Ala
100 105 110

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

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

Cys Glu Tyr Gly Asn Leu Glu Arg Cys Met Lys Gln Ile Glu Asp Lys
145 150 155 160

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

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

Lys Asn Leu Tyr Asp Lys Val Arg Met Gln Leu Arg Asp Asn Val Lys
195 200 205

Glu Leu Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asp Asp Glu
210 215 220

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

Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Asn Glu Ile Lys Gly Val Lys Leu Ser

245 250 255

Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Leu Ala Ile Tyr Ala Thr Val Ala Gly

260 265 270

Ser Leu Ser Leu Ala Ile Met Met Ala Gly Ile Ser Phe Trp Met Cys

275 280 285

Ser Asn Gly Ser Leu Gln Cys Arg Ile Cys Ile

290 295

<210> 219

<211> 299

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> H2 mini Adachi 127H1_t2+cl18+vòng

<400> 219

Met Ala Ile Ile Tyr Leu Ile Leu Leu Phe Thr Ala Val Arg Gly Asp

1 5 10 15

Gln Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Glu Lys Val Asp

20 25 30

Thr Ile Leu Glu Arg Asn Val Thr Val Thr His Ala Lys Asp Ile Leu

35 40 45

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

Ala Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Gln Lys Glu Ser Gln Gly Leu Phe
65 70 75 80

Gly Ala Ile Ala Gly Phe Thr Glu Gly Gly Trp Gln Gly Met Val Asp
85 90 95

Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Ser Asn Asp Gln Gly Ser Gly Tyr Ala
100 105 110

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

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

Cys Glu Tyr Asn Lys Ser Glu Arg Cys Met Lys Gln Ile Glu Asp Lys
145 150 155 160

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

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

Lys Asn Leu Tyr Asp Lys Val Arg Met Gln Leu Arg Asp Asn Val Lys
195 200 205

Glu Leu Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asp Asp Glu
210 215 220

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

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

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

Ser Leu Ser Leu Ala Ile Met Met Ala Gly Ile Ser Phe Trp Met Cys
275 280 285

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

<210> 220

<211> 248

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> #5119 sH2 mini Adachi 127H1_t2+cl18

<400> 220

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

Asp Thr Ile Leu Glu Arg Asn Val Thr Val Thr His Ala Lys Asp Ile
            20                  25                  30

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

Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Gln Lys Glu Ser Gln Gly Leu
    50                  55                  60

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

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

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

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

Gly Cys Glu Tyr Gly Asn Leu Glu Arg Cys 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 Met Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
165 170 175

Val Lys Asn Leu Tyr Asp Lys Val Arg Met Gln Leu Arg Asp Asn Val
180 185 190

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

Glu Cys Met Asn Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
210 215 220

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

Ser Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile
245

<210> 221

<211> 248

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> #5120 sH2 mini Adachi 127H1_t2+cl18+vòng

<400> 221

Asp Gln Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Glu Lys Val
1 5 10 15

Asp Thr Ile Leu Glu Arg Asn Val Thr Val Thr His Ala Lys Asp Ile
20 25 30

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

Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Gln Lys Glu Ser Gln Gly Leu
50 55 60

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

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

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

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

Gly Cys Glu Tyr Asn Lys Ser Glu Arg Cys 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 Met Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
165 170 175

Val Lys Asn Leu Tyr Asp Lys Val Arg Met Gln Leu Arg Asp Asn Val
180 185 190

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

Glu Cys Met Asn Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
210 215 220

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

Ser Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile
245

<210> 222

<211> 562

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> HA FL H2N2 A/Singapore/1/1957

<400> 222

```
Met Ala Ile Ile Tyr Leu Ile Leu Leu Phe Thr Ala Val Arg Gly Asp
1               5                  10                  15

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

Thr Ile Leu Glu Arg Asn Val Thr Val Thr His Ala Lys Asp Ile Leu
        35                  40                  45

Glu Lys Thr His Asn Gly Lys Leu Cys Lys Leu Asn Gly Ile Pro Pro
    50                  55                  60

Leu Glu Leu Gly Asp Cys Ser Ile Ala Gly Trp Leu Leu Gly Asn Pro
65                  70                  75                  80

Glu Cys Asp Arg Leu Leu Ser Val Pro Glu Trp Ser Tyr Ile Met Glu
                85                  90                  95

Lys Glu Asn Pro Arg Asp Gly Leu Cys Tyr Pro Gly Ser Phe Asn Asp
            100                 105                 110

Tyr Glu Glu Leu Lys His Leu Leu Ser Ser Val Lys His Phe Glu Lys
        115                 120                 125

Val Lys Ile Leu Pro Lys Asp Arg Trp Thr Gln His Thr Thr Thr Gly
    130                 135                 140

Gly Ser Arg Ala Cys Ala Val Ser Gly Asn Pro Ser Phe Phe Arg Asn
145                 150                 155                 160
```

Met Val Trp Leu Thr Glu Lys Gly Ser Asn Tyr Pro Val Ala Lys Gly
165 170 175

Ser Tyr Asn Asn Thr Ser Gly Glu Gln Met Leu Ile Ile Trp Gly Val
180 185 190

His His Pro Asn Asp Glu Lys Glu Gln Arg Thr Leu Tyr Gln Asn Val
195 200 205

Gly Thr Tyr Val Ser Val Gly Thr Ser Thr Leu Asn Lys Arg Ser Thr
210 215 220

Pro Asp Ile Ala Thr Arg Pro Lys Val Asn Gly Leu Gly Ser Arg Met
225 230 235 240

Glu Phe Ser Trp Thr Leu Leu Asp Met Trp Asp Thr Ile Asn Phe Glu
245 250 255

Ser Thr Gly Asn Leu Ile Ala Pro Glu Tyr Gly Phe Lys Ile Ser Lys
260 265 270

Arg Gly Ser Ser Gly Ile Met Lys Thr Glu Gly Thr Leu Glu Asn Cys
275 280 285

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

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

Lys Ser Glu Lys Leu Val Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn Val Pro Gln
325 330 335

Ile Glu Ser Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly
340 345 350

Gly Trp Gln Gly Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Ser Asn
355 360 365

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

Phe Asp Gly Ile Thr Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn
385 390 395 400

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

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

Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Met Glu Asn Glu Arg Thr Leu
435 440 445

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

Gln Leu Arg Asp Asn Val Lys Glu Leu Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe
465 470 475 480

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

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

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

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

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

Cys Ile

<210> 223

<211> 299

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> H2 mini Sing 127H1_t2+cl18

<400> 223

Met Ala Ile Ile Tyr Leu Ile Leu Leu Phe Thr Ala Val Arg Gly Asp
1 5 10 15

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

Thr Ile Leu Glu Arg Asn Val Thr Val Thr His Ala Lys Asp Ile Leu
35 40 45

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

Ala Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Gln Lys Glu Ser Gln Gly Leu Phe
65 70 75 80

Gly Ala Ile Ala Gly Phe Thr Glu Gly Gly Trp Gln Gly Met Val Asp
85 90 95

Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Ser Asn Asp Gln Gly Ser Gly Tyr Ala
100 105 110

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

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

Cys Glu Tyr Ser Asn Leu Glu Arg Cys Met Lys Gln Ile Glu Asp Lys
145 150 155 160

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

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

Lys Asn Leu Tyr Asp Lys Val Arg Met Gln Leu Arg Asp Asn Val Lys
195 200 205

Glu Leu Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asp Asp Glu
210 215 220

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

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

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

Ser Leu Ser Leu Ala Ile Met Met Ala Gly Ile Ser Phe Trp Met Cys
275 280 285

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

<210> 224

<211> 299

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> H2 mini Sing 127H1_t2+cl18+vòng

<400> 224

Met Ala Ile Ile Tyr Leu Ile Leu Leu Phe Thr Ala Val Arg Gly Asp
1 5 10 15

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

Thr Ile Leu Glu Arg Asn Val Thr Val Thr His Ala Lys Asp Ile Leu
35 40 45

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

Ala Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Gln Lys Glu Ser Gln Gly Leu Phe
65 70 75 80

Gly Ala Ile Ala Gly Phe Thr Glu Gly Gly Trp Gln Gly Met Val Asp
85 90 95

Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Ser Asn Asp Gln Gly Ser Gly Tyr Ala
100 105 110

Ala Asp Lys Glu Ser Thr Gln Lys Ala Phe Asp Gly Ile Thr Asn Lys

115 120 125

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

Cys Glu Tyr Asn Lys Ser Glu Arg Cys Met Lys Gln Ile Glu Asp Lys
145 150 155 160

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

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

Lys Asn Leu Tyr Asp Lys Val Arg Met Gln Leu Arg Asp Asn Val Lys
195 200 205

Glu Leu Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asp Asp Glu
210 215 220

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

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

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

Ser Leu Ser Leu Ala Ile Met Met Ala Gly Ile Ser Phe Trp Met Cys

275 280 285

Ser Asn Gly Ser Leu Gln Cys Arg Ile Cys Ile

290 295

<210> 225

<211> 248

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> #5121 sH2 mini Sing 127H1_t2+cl18

<400> 225

Asp Gln Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Glu Lys Val

1 5 10 15

Asp Thr Ile Leu Glu Arg Asn Val Thr Val Thr His Ala Lys Asp Ile

20 25 30

Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Glu Lys Leu Val

35 40 45

Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Gln Lys Glu Ser Gln Gly Leu

50 55 60

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Thr Glu Gly Gly Trp Gln Gly Met Val

65 70 75 80

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

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

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

Gly Cys Glu Tyr Ser Asn Leu Glu Arg Cys 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 Met Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
165 170 175

Val Lys Asn Leu Tyr Asp Lys Val Arg Met Gln Leu Arg Asp Asn Val
180 185 190

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

Glu Cys Met Asn Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
210 215 220

Glu Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Asn Glu Ile Lys Gly Val Lys Leu

225 230 235 240

Ser Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile

245

<210> 226

<211> 248

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> #5122 sH2 mini Sing 127H1_t2+cl18+vòng

<400> 226

Asp Gln Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Glu Lys Val

1 5 10 15

Asp Thr Ile Leu Glu Arg Asn Val Thr Val Thr His Ala Lys Asp Ile

20 25 30

Leu Glu Asn Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Ser Glu Lys Leu Val

35 40 45

Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Gln Lys Glu Ser Gln Gly Leu

50 55 60

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Thr Glu Gly Gly Trp Gln Gly Met Val

65 70 75 80

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

Ala Ala Asp Lys Glu Ser Thr Gln Lys Ala Phe Asp 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 Cys Glu Tyr Asn Lys Ser Glu Arg Cys 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 Met Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
165 170 175

Val Lys Asn Leu Tyr Asp Lys Val Arg Met Gln Leu Arg Asp Asn Val
180 185 190

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

Glu Cys Met Asn Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
210 215 220

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

Ser Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile

245

<210> 227

<211> 568

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> HA FL H5N1 A/Vietnam/1203/2004

<400> 227

Met Glu Lys Ile Val Leu Leu Phe Ala Ile Val Ser Leu Val Lys Ser

1 5 10 15

Asp Gln Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Glu Gln Val

20 25 30

Asp Thr Ile Met Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ala Gln Asp Ile

35 40 45

Leu Glu Lys Lys His Asn Gly Lys Leu Cys Asp Leu Asp Gly Val Lys

50 55 60

Pro Leu Ile Leu Arg Asp Cys Ser Val Ala Gly Trp Leu Leu Gly Asn

65 70 75 80

Pro Met Cys Asp Glu Phe Ile Asn Val Pro Glu Trp Ser Tyr Ile Val
85 90 95

Glu Lys Ala Asn Pro Val Asn Asp Leu Cys Tyr Pro Gly Asp Phe Asn
100 105 110

Asp Tyr Glu Glu Leu Lys His Leu Leu Ser Arg Ile Asn His Phe Glu
115 120 125

Lys Ile Gln Ile Ile Pro Lys Ser Ser Trp Ser Ser His Glu Ala Ser
130 135 140

Leu Gly Val Ser Ser Ala Cys Pro Tyr Gln Gly Lys Ser Ser Phe Phe
145 150 155 160

Arg Asn Val Val Trp Leu Ile Lys Lys Asn Ser Thr Tyr Pro Thr Ile
165 170 175

Lys Arg Ser Tyr Asn Asn Thr Asn Gln Glu Asp Leu Leu Val Leu Trp
180 185 190

Gly Ile His His Pro Asn Asp Ala Ala Glu Gln Thr Lys Leu Tyr Gln
195 200 205

Asn Pro Thr Thr Tyr Ile Ser Val Gly Thr Ser Thr Leu Asn Gln Arg
210 215 220

Leu Val Pro Arg Ile Ala Thr Arg Ser Lys Val Asn Gly Gln Ser Gly
225 230 235 240

Arg Met Glu Phe Phe Trp Thr Ile Leu Lys Pro Asn Asp Ala Ile Asn
245 250 255

Phe Glu Ser Asn Gly Asn Phe Ile Ala Pro Glu Tyr Ala Tyr Lys Ile
260 265 270

Val Lys Lys Gly Asp Ser Thr Ile Met Lys Ser Glu Leu Glu Tyr Gly
275 280 285

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

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

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

Pro Gln Arg Glu Arg Arg Arg Lys Thr Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile
340 345 350

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

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

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

Ile Ile Asp Lys Met Asn Thr Gln Phe Glu Ala Val Gly Arg Glu Phe
405 410 415

Asn Asn Leu Glu Arg Arg Ile Glu Asn Leu Asn Lys Lys Met Glu Asp
420 425 430

Gly Phe Leu Asp Val Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Met
435 440 445

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

Tyr Asp Lys Val Arg Leu Gln Leu Arg Asp Asn Ala Lys Glu Leu Gly
465 470 475 480

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

Ser Val Arg Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Gln Tyr Ser Glu Glu Ala
500 505 510

Arg Leu Lys Arg Glu Glu Ile Ser Gly Val Lys Leu Glu Ser Ile Gly
515 520 525

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

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

Ser Leu Gln Cys Arg Ile Cys Ile

565

<210> 228

<211> 300

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> H5 mini VN/1203/2004

<400> 228

Met Glu Lys Ile Val Leu Leu Phe Ala Ile Val Ser Leu Val Lys Ser
1 5 10 15

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

Asp Thr Ile Met Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ala Gln Asp Ile
35 40 45

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

Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Gln Lys Glu Ser Gln Gly Leu
65 70 75 80

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Thr Glu Gly Gly Trp Gln Gly Met Val
85 90 95

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

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

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

Gly Cys Glu Tyr Asn Asn Ser Glu Arg Cys Met Lys Gln Ile Glu Asp
145 150 155 160

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

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

Val Lys Asn Leu Tyr Asp Lys Val Arg Leu Gln Leu Arg Asp Asn Ala
195 200 205

Lys Glu Leu Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asp Asn
210 215 220

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

Ser Glu Glu Ala Arg Leu Lys Arg Glu Glu Ile Ser Gly Val Lys Leu
245 250 255

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

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

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

<210> 229

<211> 248

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> sH5 mini VN/1203/2004

<400> 229

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

Asp Thr Ile Met Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ala Gln Asp Ile
20 25 30

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

Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Gln Lys Glu Ser Gln Gly Leu
50 55 60

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

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

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

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

Gly Cys Glu Tyr Asn Asn Ser Glu Arg Cys 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 Met Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
165 170 175

Val Lys Asn Leu Tyr Asp Lys Val Arg Leu Gln Leu Arg Asp Asn Ala
180 185 190

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

Glu Cys Met Glu Ser Val Arg Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Gln Tyr
210 215 220

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

Glu Ser Ile Gly Ile Tyr Gln Ile
245

<210> 230

<211> 300

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> H5 mini VN/1203/2004+vòng

<400> 230

Met Glu Lys Ile Val Leu Leu Phe Ala Ile Val Ser Leu Val Lys Ser
1 5 10 15

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

Asp Thr Ile Met Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ala Gln Asp Ile

35 40 45

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

Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Gln Lys Glu Ser Gln Gly Leu
65 70 75 80

Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Thr Glu Gly Gly Trp Gln Gly Met Val
85 90 95

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

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

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

Gly Cys Glu Tyr Asn Lys Ser Glu Arg Cys Met Lys Gln Ile Glu Asp
145 150 155 160

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

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

Val Lys Asn Leu Tyr Asp Lys Val Arg Leu Gln Leu Arg Asp Asn Ala

195 200 205

Lys Glu Leu Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asp Asn
210 215 220

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

Ser Glu Glu Ala Arg Leu Lys Arg Glu Glu Ile Ser Gly Val Lys Leu
245 250 255

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

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

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

<210> 231

<211> 248

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> sH5 mini VN/1203/2004+vòng

<400> 231

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

Asp Thr Ile Met Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ala Gln Asp Ile
20 25 30

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

Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn Lys Pro Gln Lys Glu Ser Gln Gly Leu
50 55 60

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

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

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

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

Gly Cys Glu Tyr Asn Lys Ser Glu Arg Cys 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 Met Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn
165 170 175

Val Lys Asn Leu Tyr Asp Lys Val Arg Leu Gln Leu Arg Asp Asn Ala
180 185 190

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

Glu Cys Met Glu Ser Val Arg Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Gln Tyr
210 215 220

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

Glu Ser Ile Gly Ile Tyr Gln Ile
245

<210> 232

<211> 560

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> HA FL H9N2 A/Hong_Kong/69955/2008

<400> 232

Met Glu Thr Val Ser Leu Ile Thr Met Leu Leu Val Ala Thr Val Ile
1 5 10 15

Asn Ala Asp Lys Ile Cys Ile Gly Tyr Gln Ser Thr Asn Ser Thr Glu
20 25 30

Thr Val Asp Thr Leu Thr Glu Asn Asn Val Pro Val Thr His Ala Lys
35 40 45

Glu Leu Leu His Thr Glu His Asn Gly Met Leu Cys Ala Thr Asn Leu
50 55 60

Gly Tyr Pro Leu Ile Leu Asp Thr Cys Thr Ile Glu Gly Leu Ile Tyr
65 70 75 80

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

Ile Val Glu Arg Pro Ser Ala Val Asn Gly Leu Cys Tyr Pro Gly Asn
100 105 110

Val Glu Asn Leu Glu Glu Leu Arg Ser Leu Phe Ser Ser Ala Ser Ser
115 120 125

Tyr Gln Arg Ile Gln Ile Phe Pro Asp Thr Ile Trp Asn Val Ser Tyr
130 135 140

Ser Gly Thr Ser Lys Ala Cys Ser Asp Ser Phe Tyr Arg Ser Met Arg
145 150 155 160

Trp Leu Thr Gln Lys Asn Asn Ala Tyr Pro Ile Gln Asp Ala Gln Tyr
165 170 175

Thr Asn Asn Arg Glu Lys Asn Ile Leu Phe Met Trp Gly Ile Asn His
180 185 190

Pro Pro Thr Asp Thr Ala Gln Thr Asn Leu Tyr Thr Arg Thr Asp Thr
195 200 205

Thr Thr Ser Val Ala Thr Glu Glu Ile Asn Arg Thr Phe Lys Pro Leu
210 215 220

Ile Gly Pro Arg Pro Leu Val Asn Gly Leu Gln Gly Arg Ile Asp Tyr
225 230 235 240

Tyr Trp Ser Val Leu Lys Pro Gly Gln Thr Leu Arg Ile Arg Ser Asn
245 250 255

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

His Gly Arg Ile Leu Lys Thr Asp Leu Lys Arg Gly Ser Cys Thr Val
275 280 285

Gln Cys Gln Thr Glu Lys Gly Gly Leu Asn Thr Thr Leu Pro Phe Gln
290 295 300

Asn Val Ser Lys Tyr Ala Phe Gly Asn Cys Ser Lys Tyr Val Gly Val
305 310 315 320

Lys Ser Leu Lys Leu Ala Val Gly Leu Arg Asn Val Pro Ser Arg Ser
325 330 335

Ser Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp
340 345 350

Ser Gly Leu Val Ala Gly Trp Tyr Gly Phe Gln His Ser Asn Asp Gln
355 360 365

Gly Val Gly Met Ala Ala Asp Arg Asp Ser Thr Gln Lys Ala Ile Asp
370 375 380

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

Tyr Glu Ile Ile Asp His Glu Phe Ser Glu Val Glu Thr Arg Leu Asn
405 410 415

Met Ile Asn Asn Lys Ile Asp Asp Gln Ile Gln Asp Ile Trp Ala Tyr
420 425 430

Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Gln Lys Thr Leu Asp Glu
435 440 445

His Asp Ala Asn Val Asn Asn Leu Tyr Asn Lys Val Lys Arg Ala Leu
450 455 460

Gly Ser Asn Ala Val Glu Asp Gly Lys Gly Cys Phe Glu Leu Tyr His
465 470 475 480

Lys Cys Asp Asp Gln Cys Met Glu Thr Ile Arg Asn Gly Thr Tyr Asn
485 490 495

Arg Arg Arg Tyr Gln Glu Glu Ser Lys Leu Glu Arg Gln Lys Ile Glu
500 505 510

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

Ser Thr Val Ala Ser Ser Leu Val Ile Ala Met Gly Phe Ala Ala Phe
530 535 540

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

<210> 233

<211> 301

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> H9 mini HK/69955/2009

<400> 233

Met Glu Thr Val Ser Leu Ile Thr Met Leu Leu Val Ala Thr Val Ile
1 5 10 15

Asn Ala Asp Lys Ile Cys Ile Gly Tyr Gln Ser Thr Asn Ser Thr Glu

20 25 30

Thr Val Asp Thr Leu Thr Glu Asn Asn Val Pro Val Thr His Ala Lys
35 40 45

Glu Leu Leu His Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Val Lys Ser Leu
50 55 60

Lys Leu Ala Val Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Lys Ser Ser Gln Gly
65 70 75 80

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

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

Met Ala Ala Asp Arg Asp Ser Thr Gln Lys Ala Ile Asp Lys Ile Thr
115 120 125

Ser Lys Val Asn Asn Ile Val Asp Lys Met Asn Lys Gln Tyr Glu Ile
130 135 140

Ile Asp Cys Glu Tyr Ser Glu Ser Glu Arg Cys 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 Gln Lys Thr Leu Asp Glu His Asp Ala

180 185 190

Asn Val Asn Asn Leu Tyr Asn Lys Val Lys Arg Ala Leu Gly Ser Asn
195 200 205

Ala Val Glu Asp Gly Lys Gly Cys Phe Glu Leu Tyr His Lys Cys Asp
210 215 220

Asp Gln Cys Met Glu Thr Ile Arg Asn Gly Thr Tyr Asn Arg Arg Arg
225 230 235 240

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

Leu Glu Ser Glu Gly Thr Tyr Lys Ile Leu Thr Ile Tyr Ser Thr Val
260 265 270

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

Ala Met Ser Asn Gly Ser Cys Arg Cys Asn Ile Cys Ile
290 295 300

<210> 234

<211> 247

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> sH9 mini HK/69955/2009

<400> 234

Asp Lys Ile Cys Ile Gly Tyr Gln Ser Thr Asn Ser Thr Glu Thr Val
1 5 10 15

Asp Thr Leu Thr Glu Asn Asn Val Pro Val Thr His Ala Lys Glu Leu
20 25 30

Leu His Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Val Lys Ser Leu Lys Leu
35 40 45

Ala Val Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Lys Ser Ser Gln Gly Leu Phe
50 55 60

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

Gly Trp Tyr Gly Phe Gln His Ser Asn Asp Gln Gly Val Gly Met Ala
85 90 95

Ala Asp Arg Asp Ser Thr Gln Lys Ala Ile Asp Lys Ile Thr Ser Lys
100 105 110

Val Asn Asn Ile Val Asp Lys Met Asn Lys Gln Tyr Glu Ile Ile Asp
115 120 125

Cys Glu Tyr Ser Glu Ser Glu Arg Cys Met Lys Gln Ile Glu Asp Lys
130 135 140

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

Val Leu Leu Glu Asn Gln Lys Thr Leu Asp Glu His Asp Ala Asn Val
165 170 175

Asn Asn Leu Tyr Asn Lys Val Lys Arg Ala Leu Gly Ser Asn Ala Val
180 185 190

Glu Asp Gly Lys Gly Cys Phe Glu Leu Tyr His Lys Cys Asp Asp Gln
195 200 205

Cys Met Glu Thr Ile Arg Asn Gly Thr Tyr Asn Arg Arg Arg Tyr Gln
210 215 220

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

Ser Glu Gly Thr Tyr Lys Ile
245

<210> 235

<211> 301

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> H9 mini HK/69955/2009+vòng

<400> 235

Met Glu Thr Val Ser Leu Ile Thr Met Leu Leu Val Ala Thr Val Ile
1 5 10 15

Asn Ala Asp Lys Ile Cys Ile Gly Tyr Gln Ser Thr Asn Ser Thr Glu
20 25 30

Thr Val Asp Thr Leu Thr Glu Asn Asn Val Pro Val Thr His Ala Lys
35 40 45

Glu Leu Leu His Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Val Lys Ser Leu
50 55 60

Lys Leu Ala Val Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Lys Ser Ser Gln Gly
65 70 75 80

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

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

Met Ala Ala Asp Arg Asp Ser Thr Gln Lys Ala Ile Asp Lys Ile Thr
115 120 125

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

Ile Gly Cys Glu Tyr Asn Lys Ser Glu Arg Cys 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 Gln Lys Thr Leu Asp Glu His Asp Ala
180 185 190

Asn Val Asn Asn Leu Tyr Asn Lys Val Lys Arg Ala Leu Gly Ser Asn
195 200 205

Ala Val Glu Asp Gly Lys Gly Cys Phe Glu Leu Tyr His Lys Cys Asp
210 215 220

Asp Gln Cys Met Glu Thr Ile Arg Asn Gly Thr Tyr Asn Arg Arg Arg
225 230 235 240

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

Leu Glu Ser Glu Gly Thr Tyr Lys Ile Leu Thr Ile Tyr Ser Thr Val
260 265 270

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

Ala Met Ser Asn Gly Ser Cys Arg Cys Asn Ile Cys Ile
290 295 300

<210> 236

<211> 247

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> sH9 mini HK/69955/2009+vòng

<400> 236

Asp Lys Ile Cys Ile Gly Tyr Gln Ser Thr Asn Ser Thr Glu Thr Val
1 5 10 15

Asp Thr Leu Thr Glu Asn Asn Val Pro Val Thr His Ala Lys Glu Leu
20 25 30

Leu His Gly Gly Gly Gly Lys Tyr Val Cys Val Lys Ser Leu Lys Leu
35 40 45

Ala Val Gly Leu Arg Asn Lys Pro Ser Lys Ser Ser Gln Gly Leu Phe
50 55 60

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

Gly Trp Tyr Gly Phe Gln His Ser Asn Asp Gln Gly Val Gly Met Ala
85 90 95

Ala Asp Arg Asp Ser Thr Gln Lys Ala Ile Asp Lys Ile Thr Ser Lys
100 105 110

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

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

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

Val Leu Leu Glu Asn Gln Lys Thr Leu Asp Glu His Asp Ala Asn Val
165 170 175

Asn Asn Leu Tyr Asn Lys Val Lys Arg Ala Leu Gly Ser Asn Ala Val
180 185 190

Glu Asp Gly Lys Gly Cys Phe Glu Leu Tyr His Lys Cys Asp Asp Gln
195 200 205

Cys Met Glu Thr Ile Arg Asn Gly Thr Tyr Asn Arg Arg Arg Tyr Gln
210 215 220

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

Ser Glu Gly Thr Tyr Lys Ile
245

<210> 237

<211> 566

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> HA Nguyên chiều dài H3N2 A/Hong Kong/1/1968

<400> 237

Met Lys Thr Ile Ile Ala Leu Ser Tyr Ile Phe Cys Leu Ala Leu Gly
1 5 10 15

Gln Asp Leu Pro Gly Asn Asp Asn Ser Thr Ala Thr Leu Cys Leu Gly
20 25 30

His His Ala Val Pro Asn Gly Thr Leu Val Lys Thr Ile Thr Asp Asp
35 40 45

Gln Ile Glu Val Thr Asn Ala Thr Glu Leu Val Gln Ser Ser Ser Thr
50 55 60

Gly Lys Ile Cys Asn Asn Pro His Arg Ile Leu Asp Gly Ile Asp Cys
65 70 75 80

Thr Leu Ile Asp Ala Leu Leu Gly Asp Pro His Cys Asp Val Phe Gln
85 90 95

Asn Glu Thr Trp Asp Leu Phe Val Glu Arg Ser Lys Ala Phe Ser Asn
100 105 110

Cys Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Ser Leu Arg Ser Leu Val

115 120 125

Ala Ser Ser Gly Thr Leu Glu Phe Ile Thr Glu Gly Phe Thr Trp Thr

130 135 140

Gly Val Thr Gln Asn Gly Gly Ser Asn Ala Cys Lys Arg Gly Pro Gly

145 150 155 160

Ser Gly Phe Phe Ser Arg Leu Asn Trp Leu Thr Lys Ser Gly Ser Thr

165 170 175

Tyr Pro Val Leu Asn Val Thr Met Pro Asn Asn Asp Asn Phe Asp Lys

180 185 190

Leu Tyr Ile Trp Gly Val His His Pro Ser Thr Asn Gln Glu Gln Thr

195 200 205

Ser Leu Tyr Val Gln Ala Ser Gly Arg Val Thr Val Ser Thr Arg Arg

210 215 220

Ser Gln Gln Thr Ile Ile Pro Asn Ile Gly Ser Arg Pro Trp Val Arg

225 230 235 240

Gly Leu Ser Ser Arg Ile Ser Ile Tyr Trp Thr Ile Val Lys Pro Gly

245 250 255

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

260 265 270

Tyr Phe Lys Met Arg Thr Gly Lys Ser Ser Ile Met Arg Ser Asp Ala

275 280 285

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

Pro Asn Asp Lys Pro Phe Gln Asn Val Asn Lys Ile Thr Tyr Gly Ala
305 310 315 320

Cys Pro Lys Tyr Val Lys Gln Asn Thr Leu Lys Leu Ala Thr Gly Met
325 330 335

Arg Asn Val Pro Glu Lys Gln Thr Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala
340 345 350

Gly Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly
355 360 365

Phe Arg His Gln Asn Ser Glu Gly Thr Gly Gln Ala Ala Asp Leu Lys
370 375 380

Ser Thr Gln Ala Ala Ile Asp Gln Ile Asn Gly Lys Leu Asn Arg Val
385 390 395 400

Ile Glu Lys Thr Asn Glu Lys Phe His Gln Ile Glu Lys Glu Phe Ser
405 410 415

Glu Val Glu Gly Arg Ile Gln Asp Leu Glu Lys Tyr Val Glu Asp Thr
420 425 430

Lys Ile Asp Leu Trp Ser Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Ala Leu Glu

435 440 445

Asn Gln His Thr Ile Asp Leu Thr Asp Ser Glu Met Asn Lys Leu Phe
450 455 460

Glu Lys Thr Arg Arg Gln Leu Arg Glu Asn Ala Glu Asp Met Gly Asn
465 470 475 480

Gly Cys Phe Lys Ile Tyr His Lys Cys Asp Asn Ala Cys Ile Glu Ser
485 490 495

Ile Arg Asn Gly Thr Tyr Asp His Asp Val Tyr Arg Asp Glu Ala Leu
500 505 510

Asn Asn Arg Phe Gln Ile Lys Gly Val Glu Leu Lys Ser Gly Tyr Lys
515 520 525

Asp Trp Ile Leu Trp Ile Ser Phe Ala Ile Ser Cys Phe Leu Leu Cys
530 535 540

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

Arg Cys Asn Ile Cys Ile
565

<210> 238

<211> 309

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> #2999 H3 HK68 mini2-cl9+10+11+12-GCN4t

<400> 238

Met Lys Thr Ile Ile Ala Leu Ser Tyr Ile Phe Cys Leu Ala Leu Gly
1 5 10 15

Gln Asp Leu Pro Gly Asn Asp Asn Ser Thr Ala Thr Leu Cys Leu Gly
20 25 30

His His Ala Val Pro Asn Gly Thr Leu Val Lys Thr Ile Thr Asp Asp
35 40 45

Gln Ile Glu Val Thr Asn Ala Thr Glu Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly
50 55 60

Gly Lys Tyr Val Cys Gln Asn Thr Leu Lys Leu Ala Thr Gly Met Arg
65 70 75 80

Asn Val Pro Glu Lys Gln Thr Gln Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly
85 90 95

Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Phe
100 105 110

Arg His Gln Asn Ser Glu Gly Thr Gly Gln Ala Ala Asp Leu Lys Ser
115 120 125

Thr Gln Ala Ala Ile Asp Gln Ile Asn Gly Lys Leu Asn Arg Val Arg
130 135 140

Glu Lys Thr Asn Glu Lys Ser His Gln Thr Glu Lys Glu Ser Ser Glu
145 150 155 160

Gly Glu Gly Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp Lys Ile Glu Glu Ile Glu
165 170 175

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

Gln His Thr Ile Asp Leu Thr Asp Ser Glu Met Asn Lys Leu Phe Glu
195 200 205

Lys Thr Arg Arg Gln Leu Arg Glu Asn Ala Glu Asp Met Gly Asn Gly
210 215 220

Cys Phe Lys Ile Tyr His Lys Cys Asp Asn Ala Cys Ile Glu Ser Ile
225 230 235 240

Arg Asn Gly Thr Tyr Asp His Asp Val Tyr Arg Asp Glu Ala Leu Asn
245 250 255

Asn Arg Phe Gln Ile Lys Gly Val Glu Leu Lys Ser Gly Tyr Lys Asp
260 265 270

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

Val Leu Leu Gly Phe Ile Met Trp Ala Cys Gln Arg Gly Asn Ile Arg
290 295 300

Cys Asn Ile Cys Ile
305

<210> 239
<211> 309
<212> PRT
<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>
<223> #3801 H3 HK mini2a-linker+cl9 +10+11+12+GCN4T-CG7-1

<400> 239

Met Lys Thr Ile Ile Ala Leu Ser Tyr Ile Phe Cys Leu Ala Leu Gly
1 5 10 15

Gln Asp Leu Pro Gly Asn Asp Asn Ser Thr Ala Thr Leu Cys Leu Gly
20 25 30

His His Ala Val Pro Asn Gly Thr Leu Val Lys Thr Ile Thr Asp Asp
35 40 45

Gln Ile Glu Val Thr Asn Ala Thr Glu Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly
50 55 60

Gly Lys Tyr Val Cys Gln Asn Thr Leu Lys Leu Ala Thr Gly Met Arg
65 70 75 80

Asn Val Pro Glu Lys Gln Thr Gln Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly
85 90 95

Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Phe
100 105 110

Arg His Gln Asn Ser Glu Gly Thr Gly Gln Ala Ala Asp Leu Lys Ser
115 120 125

Thr Gln Ala Ala Ile Asp Gln Ile Asn Gly Lys Leu Asn Arg Val Arg
130 135 140

Glu Lys Thr Asn Glu Lys Ser His Gln Thr Glu Lys Glu Ser Ser Asn
145 150 155 160

Ala Thr Gly Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp Lys Ile Glu Glu Ile Glu
165 170 175

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

Gln His Thr Ile Asp Leu Thr Asp Ser Glu Met Asn Lys Leu Phe Glu
195 200 205

Lys Thr Arg Arg Gln Leu Arg Glu Asn Ala Glu Asp Met Gly Asn Gly
210 215 220

Cys Phe Lys Ile Tyr His Lys Cys Asp Asn Ala Cys Ile Glu Ser Ile
225 230 235 240

Arg Asn Gly Thr Tyr Asp His Asp Val Tyr Arg Asp Glu Ala Leu Asn
245 250 255

Asn Arg Phe Gln Ile Lys Gly Val Glu Leu Lys Ser Gly Tyr Lys Asp
260 265 270

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

Val Leu Leu Gly Phe Ile Met Trp Ala Cys Gln Arg Gly Asn Ile Arg
290 295 300

Cys Asn Ile Cys Ile
305

<210> 240

<211> 309

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> #2999-cl14

<400> 240

Met Lys Thr Ile Ile Ala Leu Ser Tyr Ile Phe Cys Leu Ala Leu Gly
1 5 10 15

Gln Asp Leu Pro Gly Asn Asp Asn Ser Thr Ala Thr Leu Cys Leu Gly
20 25 30

His His Ala Val Pro Asn Gly Thr Leu Val Lys Thr Ile Thr Asp Asp
35 40 45

Gln Ile Glu Val Thr Asn Ala Thr Glu Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly
50 55 60

Gly Lys Tyr Val Cys Gln Asn Thr Leu Lys Leu Ala Thr Gly Met Arg
65 70 75 80

Asn Val Pro Glu Lys Gln Thr Gln Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly
85 90 95

Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Phe
100 105 110

Arg His Gln Asn Ser Glu Gly Thr Gly Gln Ala Ala Asp Leu Lys Ser
115 120 125

Thr Gln Ala Ala Ile Asp Gln Ile Asn Gly Lys Leu Asn Arg Val Arg
130 135 140

Glu Lys Thr Asn Glu Lys Ser His Gln Thr Glu Lys Glu Ser Ser Glu
145 150 155 160

Gly Glu Gly Arg Met Lys Gln Cys Cys Asp Lys Ile Glu Glu Ile Glu
165 170 175

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

Gln His Thr Ile Asp Leu Thr Asp Ser Glu Met Asn Lys Leu Phe Glu
195 200 205

Lys Thr Arg Arg Gln Leu Arg Glu Asn Ala Glu Asp Met Gly Asn Gly
210 215 220

Cys Phe Lys Ile Tyr His Lys Cys Asp Asn Ala Cys Ile Glu Ser Ile
225 230 235 240

Arg Asn Gly Thr Tyr Asp His Asp Val Tyr Arg Asp Glu Ala Leu Asn
245 250 255

Asn Arg Phe Gln Ile Lys Gly Val Glu Leu Lys Ser Gly Tyr Lys Asp
260 265 270

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

Val Leu Leu Gly Phe Ile Met Trp Ala Cys Gln Arg Gly Asn Ile Arg
290 295 300

Cys Asn Ile Cys Ile

305

<210> 241

<211> 309

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> #2999 cl15

<400> 241

Met Lys Thr Ile Ile Ala Leu Ser Tyr Ile Phe Cys Leu Ala Leu Gly

1 5 10 15

Gln Asp Leu Pro Gly Asn Asp Asn Ser Thr Ala Thr Leu Cys Leu Gly

20 25 30

His His Ala Val Pro Asn Gly Thr Leu Val Lys Thr Ile Thr Asp Asp

35 40 45

Gln Ile Glu Val Thr Asn Ala Thr Glu Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly

50 55 60

Gly Lys Tyr Val Cys Gln Asn Thr Leu Lys Leu Ala Thr Gly Met Arg

65 70 75 80

Asn Val Pro Glu Lys Gln Thr Gln Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly

85 90 95

Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Phe
100 105 110

Arg His Gln Asn Ser Glu Gly Thr Gly Gln Ala Ala Asp Leu Lys Ser
115 120 125

Thr Gln Ala Ala Ile Asp Gln Ile Asn Gly Lys Leu Asn Arg Val Arg
130 135 140

Glu Lys Thr Asn Glu Lys Ser His Gln Thr Glu Lys Glu Ser Ser Glu
145 150 155 160

Gly Glu Gly Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp Lys Ile Glu Glu Cys Cys
165 170 175

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

Gln His Thr Ile Asp Leu Thr Asp Ser Glu Met Asn Lys Leu Phe Glu
195 200 205

Lys Thr Arg Arg Gln Leu Arg Glu Asn Ala Glu Asp Met Gly Asn Gly
210 215 220

Cys Phe Lys Ile Tyr His Lys Cys Asp Asn Ala Cys Ile Glu Ser Ile
225 230 235 240

Arg Asn Gly Thr Tyr Asp His Asp Val Tyr Arg Asp Glu Ala Leu Asn

245 250 255

Asn Arg Phe Gln Ile Lys Gly Val Glu Leu Lys Ser Gly Tyr Lys Asp
260 265 270

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

Val Leu Leu Gly Phe Ile Met Trp Ala Cys Gln Arg Gly Asn Ile Arg
290 295 300

Cys Asn Ile Cys Ile
305

<210> 242

<211> 309

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> #2999 cl17

<400> 242

Met Lys Thr Ile Ile Ala Leu Ser Tyr Ile Phe Cys Leu Ala Leu Gly
1 5 10 15

Gln Asp Leu Pro Gly Asn Asp Asn Ser Thr Ala Thr Leu Cys Leu Gly
20 25 30

His His Ala Val Pro Asn Gly Thr Leu Val Lys Thr Ile Thr Asp Asp
35 40 45

Gln Ile Glu Val Thr Asn Ala Thr Glu Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly
50 55 60

Gly Lys Tyr Val Cys Gln Asn Thr Leu Lys Leu Ala Thr Gly Met Arg
65 70 75 80

Asn Val Pro Glu Lys Gln Thr Gln Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly
85 90 95

Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Phe
100 105 110

Arg His Gln Asn Ser Glu Gly Thr Gly Gln Ala Ala Asp Leu Lys Ser
115 120 125

Thr Gln Ala Ala Ile Asp Gln Ile Asn Gly Lys Leu Asn Arg Val Arg
130 135 140

Glu Lys Thr Asn Glu Cys Ser His Gln Thr Glu Lys Glu Ser Ser Glu
145 150 155 160

Gly Glu Gly Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp Lys Ile Glu Cys Ile Glu
165 170 175

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

Gln His Thr Ile Asp Leu Thr Asp Ser Glu Met Asn Lys Leu Phe Glu
195 200 205

Lys Thr Arg Arg Gln Leu Arg Glu Asn Ala Glu Asp Met Gly Asn Gly
210 215 220

Cys Phe Lys Ile Tyr His Lys Cys Asp Asn Ala Cys Ile Glu Ser Ile
225 230 235 240

Arg Asn Gly Thr Tyr Asp His Asp Val Tyr Arg Asp Glu Ala Leu Asn
245 250 255

Asn Arg Phe Gln Ile Lys Gly Val Glu Leu Lys Ser Gly Tyr Lys Asp
260 265 270

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

Val Leu Leu Gly Phe Ile Met Trp Ala Cys Gln Arg Gly Asn Ile Arg
290 295 300

Cys Asn Ile Cys Ile
305

<210> 243

<211> 309

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> #2999 cl18

<400> 243

Met Lys Thr Ile Ile Ala Leu Ser Tyr Ile Phe Cys Leu Ala Leu Gly
1 5 10 15

Gln Asp Leu Pro Gly Asn Asp Asn Ser Thr Ala Thr Leu Cys Leu Gly
20 25 30

His His Ala Val Pro Asn Gly Thr Leu Val Lys Thr Ile Thr Asp Asp
35 40 45

Gln Ile Glu Val Thr Asn Ala Thr Glu Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly
50 55 60

Gly Lys Tyr Val Cys Gln Asn Thr Leu Lys Leu Ala Thr Gly Met Arg
65 70 75 80

Asn Val Pro Glu Lys Gln Thr Gln Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly
85 90 95

Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Phe
100 105 110

Arg His Gln Asn Ser Glu Gly Thr Gly Gln Ala Ala Asp Leu Lys Ser
115 120 125

Thr Gln Ala Ala Ile Asp Gln Ile Asn Gly Lys Leu Asn Arg Val Arg
130 135 140

Glu Lys Thr Asn Glu Lys Ser His Gln Thr Glu Cys Glu Ser Ser Glu
145 150 155 160

Gly Glu Gly Cys Met Lys Gln Ile Glu Asp Lys Ile Glu Glu Ile Glu
165 170 175

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

Gln His Thr Ile Asp Leu Thr Asp Ser Glu Met Asn Lys Leu Phe Glu
195 200 205

Lys Thr Arg Arg Gln Leu Arg Glu Asn Ala Glu Asp Met Gly Asn Gly
210 215 220

Cys Phe Lys Ile Tyr His Lys Cys Asp Asn Ala Cys Ile Glu Ser Ile
225 230 235 240

Arg Asn Gly Thr Tyr Asp His Asp Val Tyr Arg Asp Glu Ala Leu Asn
245 250 255

Asn Arg Phe Gln Ile Lys Gly Val Glu Leu Lys Ser Gly Tyr Lys Asp
260 265 270

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

Val Leu Leu Gly Phe Ile Met Trp Ala Cys Gln Arg Gly Asn Ile Arg
290 295 300

Cys Asn Ile Cys Ile
305

<210> 244
<211> 309
<212> PRT
<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>
<223> #2999 cl30

<400> 244

Met Lys Thr Ile Ile Ala Leu Ser Tyr Ile Phe Cys Leu Ala Leu Gly
1 5 10 15

Gln Asp Leu Pro Gly Asn Asp Asn Ser Thr Ala Thr Leu Cys Leu Gly
20 25 30

His His Ala Val Pro Asn Gly Thr Leu Val Lys Thr Ile Thr Asp Asp
35 40 45

Gln Ile Glu Val Thr Asn Ala Thr Glu Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly
50 55 60

Gly Lys Tyr Val Cys Gln Asn Thr Leu Lys Leu Ala Thr Gly Met Arg
65 70 75 80

Asn Val Pro Glu Lys Gln Thr Gln Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly
85 90 95

Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Phe
100 105 110

Arg His Gln Asn Ser Glu Gly Thr Gly Gln Ala Ala Asp Leu Lys Ser
115 120 125

Thr Gln Ala Ala Ile Asp Gln Ile Asn Gly Lys Leu Asn Arg Val Arg
130 135 140

Glu Lys Thr Asn Glu Lys Ser His Cys Thr Glu Lys Glu Ser Ser Glu
145 150 155 160

Gly Glu Gly Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp Cys Ile Glu Glu Ile Glu
165 170 175

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

Gln His Thr Ile Asp Leu Thr Asp Ser Glu Met Asn Lys Leu Phe Glu
195 200 205

Lys Thr Arg Arg Gln Leu Arg Glu Asn Ala Glu Asp Met Gly Asn Gly
210 215 220

Cys Phe Lys Ile Tyr His Lys Cys Asp Asn Ala Cys Ile Glu Ser Ile
225 230 235 240

Arg Asn Gly Thr Tyr Asp His Asp Val Tyr Arg Asp Glu Ala Leu Asn
245 250 255

Asn Arg Phe Gln Ile Lys Gly Val Glu Leu Lys Ser Gly Tyr Lys Asp
260 265 270

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

Val Leu Leu Gly Phe Ile Met Trp Ala Cys Gln Arg Gly Asn Ile Arg
290 295 300

Cys Asn Ile Cys Ile
305

<210> 245

<211> 309

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> #2999 cl31

<400> 245

Met Lys Thr Ile Ile Ala Leu Ser Tyr Ile Phe Cys Leu Ala Leu Gly
1 5 10 15

Gln Asp Leu Pro Gly Asn Asp Asn Ser Thr Ala Thr Leu Cys Leu Gly
20 25 30

His His Ala Val Pro Asn Gly Thr Leu Val Lys Thr Ile Thr Asp Asp
35 40 45

Gln Ile Glu Val Thr Asn Ala Thr Glu Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly
50 55 60

Gly Lys Tyr Val Cys Gln Asn Thr Leu Lys Leu Ala Thr Gly Met Arg
65 70 75 80

Asn Val Pro Glu Lys Gln Thr Gln Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly
85 90 95

Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Phe
100 105 110

Arg His Gln Asn Ser Glu Gly Thr Gly Gln Ala Ala Asp Leu Lys Ser
115 120 125

Thr Gln Ala Ala Ile Asp Gln Ile Asn Gly Lys Leu Asn Arg Val Arg
130 135 140

Glu Lys Thr Asn Glu Lys Ser His Gln Cys Glu Lys Glu Ser Ser Glu

145 150 155 160

Gly Glu Gly Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp Cys Ile Glu Glu Ile Glu
165 170 175

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

Gln His Thr Ile Asp Leu Thr Asp Ser Glu Met Asn Lys Leu Phe Glu
195 200 205

Lys Thr Arg Arg Gln Leu Arg Glu Asn Ala Glu Asp Met Gly Asn Gly
210 215 220

Cys Phe Lys Ile Tyr His Lys Cys Asp Asn Ala Cys Ile Glu Ser Ile
225 230 235 240

Arg Asn Gly Thr Tyr Asp His Asp Val Tyr Arg Asp Glu Ala Leu Asn
245 250 255

Asn Arg Phe Gln Ile Lys Gly Val Glu Leu Lys Ser Gly Tyr Lys Asp
260 265 270

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

Val Leu Leu Gly Phe Ile Met Trp Ala Cys Gln Arg Gly Asn Ile Arg
290 295 300

Cys Asn Ile Cys Ile

305

<210> 246

<211> 309

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> #3801-cl14

<400> 246

Met Lys Thr Ile Ile Ala Leu Ser Tyr Ile Phe Cys Leu Ala Leu Gly
1 5 10 15

Gln Asp Leu Pro Gly Asn Asp Asn Ser Thr Ala Thr Leu Cys Leu Gly
20 25 30

His His Ala Val Pro Asn Gly Thr Leu Val Lys Thr Ile Thr Asp Asp
35 40 45

Gln Ile Glu Val Thr Asn Ala Thr Glu Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly
50 55 60

Gly Lys Tyr Val Cys Gln Asn Thr Leu Lys Leu Ala Thr Gly Met Arg
65 70 75 80

Asn Val Pro Glu Lys Gln Thr Gln Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly
85 90 95

Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Phe
100 105 110

Arg His Gln Asn Ser Glu Gly Thr Gly Gln Ala Ala Asp Leu Lys Ser
115 120 125

Thr Gln Ala Ala Ile Asp Gln Ile Asn Gly Lys Leu Asn Arg Val Arg
130 135 140

Glu Lys Thr Asn Glu Lys Ser His Gln Thr Glu Lys Glu Ser Ser Asn
145 150 155 160

Ala Thr Gly Arg Met Lys Gln Cys Cys Asp Lys Ile Glu Glu Ile Glu
165 170 175

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

Gln His Thr Ile Asp Leu Thr Asp Ser Glu Met Asn Lys Leu Phe Glu
195 200 205

Lys Thr Arg Arg Gln Leu Arg Glu Asn Ala Glu Asp Met Gly Asn Gly
210 215 220

Cys Phe Lys Ile Tyr His Lys Cys Asp Asn Ala Cys Ile Glu Ser Ile
225 230 235 240

Arg Asn Gly Thr Tyr Asp His Asp Val Tyr Arg Asp Glu Ala Leu Asn
245 250 255

Asn Arg Phe Gln Ile Lys Gly Val Glu Leu Lys Ser Gly Tyr Lys Asp
260 265 270

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

Val Leu Leu Gly Phe Ile Met Trp Ala Cys Gln Arg Gly Asn Ile Arg
290 295 300

Cys Asn Ile Cys Ile
305

<210> 247

<211> 309

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> #3801 cl15

<400> 247

Met Lys Thr Ile Ile Ala Leu Ser Tyr Ile Phe Cys Leu Ala Leu Gly
1 5 10 15

Gln Asp Leu Pro Gly Asn Asp Asn Ser Thr Ala Thr Leu Cys Leu Gly
20 25 30

His His Ala Val Pro Asn Gly Thr Leu Val Lys Thr Ile Thr Asp Asp
35 40 45

Gln Ile Glu Val Thr Asn Ala Thr Glu Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly
50 55 60

Gly Lys Tyr Val Cys Gln Asn Thr Leu Lys Leu Ala Thr Gly Met Arg
65 70 75 80

Asn Val Pro Glu Lys Gln Thr Gln Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly
85 90 95

Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Phe
100 105 110

Arg His Gln Asn Ser Glu Gly Thr Gly Gln Ala Ala Asp Leu Lys Ser
115 120 125

Thr Gln Ala Ala Ile Asp Gln Ile Asn Gly Lys Leu Asn Arg Val Arg
130 135 140

Glu Lys Thr Asn Glu Lys Ser His Gln Thr Glu Lys Glu Ser Ser Asn
145 150 155 160

Ala Thr Gly Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp Lys Ile Glu Glu Cys Cys
165 170 175

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

Gln His Thr Ile Asp Leu Thr Asp Ser Glu Met Asn Lys Leu Phe Glu
195 200 205

Lys Thr Arg Arg Gln Leu Arg Glu Asn Ala Glu Asp Met Gly Asn Gly
210 215 220

Cys Phe Lys Ile Tyr His Lys Cys Asp Asn Ala Cys Ile Glu Ser Ile
225 230 235 240

Arg Asn Gly Thr Tyr Asp His Asp Val Tyr Arg Asp Glu Ala Leu Asn
245 250 255

Asn Arg Phe Gln Ile Lys Gly Val Glu Leu Lys Ser Gly Tyr Lys Asp
260 265 270

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

Val Leu Leu Gly Phe Ile Met Trp Ala Cys Gln Arg Gly Asn Ile Arg
290 295 300

Cys Asn Ile Cys Ile
305

<210> 248

<211> 309

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> #3801 cl17

<400> 248

Met Lys Thr Ile Ile Ala Leu Ser Tyr Ile Phe Cys Leu Ala Leu Gly
1 5 10 15

Gln Asp Leu Pro Gly Asn Asp Asn Ser Thr Ala Thr Leu Cys Leu Gly
20 25 30

His His Ala Val Pro Asn Gly Thr Leu Val Lys Thr Ile Thr Asp Asp
35 40 45

Gln Ile Glu Val Thr Asn Ala Thr Glu Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly
50 55 60

Gly Lys Tyr Val Cys Gln Asn Thr Leu Lys Leu Ala Thr Gly Met Arg
65 70 75 80

Asn Val Pro Glu Lys Gln Thr Gln Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly
85 90 95

Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Phe
100 105 110

Arg His Gln Asn Ser Glu Gly Thr Gly Gln Ala Ala Asp Leu Lys Ser
115 120 125

Thr Gln Ala Ala Ile Asp Gln Ile Asn Gly Lys Leu Asn Arg Val Arg
130 135 140

Glu Lys Thr Asn Glu Cys Ser His Gln Thr Glu Lys Glu Ser Ser Asn
145 150 155 160

Ala Thr Gly Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp Lys Ile Glu Cys Ile Glu
165 170 175

Ser Lys Leu Trp Cys Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Ala Leu Glu Asn

180 185 190

Gln His Thr Ile Asp Leu Thr Asp Ser Glu Met Asn Lys Leu Phe Glu
195 200 205

Lys Thr Arg Arg Gln Leu Arg Glu Asn Ala Glu Asp Met Gly Asn Gly
210 215 220

Cys Phe Lys Ile Tyr His Lys Cys Asp Asn Ala Cys Ile Glu Ser Ile
225 230 235 240

Arg Asn Gly Thr Tyr Asp His Asp Val Tyr Arg Asp Glu Ala Leu Asn
245 250 255

Asn Arg Phe Gln Ile Lys Gly Val Glu Leu Lys Ser Gly Tyr Lys Asp
260 265 270

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

Val Leu Leu Gly Phe Ile Met Trp Ala Cys Gln Arg Gly Asn Ile Arg

290 295 300

Cys Asn Ile Cys Ile

305

<210> 249

<211> 309

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> #3801 cl18

<400> 249

Met Lys Thr Ile Ile Ala Leu Ser Tyr Ile Phe Cys Leu Ala Leu Gly

1 5 10 15

Gln Asp Leu Pro Gly Asn Asp Asn Ser Thr Ala Thr Leu Cys Leu Gly

20 25 30

His His Ala Val Pro Asn Gly Thr Leu Val Lys Thr Ile Thr Asp Asp
35 40 45

Gln Ile Glu Val Thr Asn Ala Thr Glu Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly
50 55 60

Gly Lys Tyr Val Cys Gln Asn Thr Leu Lys Leu Ala Thr Gly Met Arg
65 70 75 80

Asn Val Pro Glu Lys Gln Thr Gln Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly
85 90 95

Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Phe
100 105 110

Arg His Gln Asn Ser Glu Gly Thr Gly Gln Ala Ala Asp Leu Lys Ser
115 120 125

Thr Gln Ala Ala Ile Asp Gln Ile Asn Gly Lys Leu Asn Arg Val Arg
130 135 140

Glu Lys Thr Asn Glu Lys Ser His Gln Thr Glu Cys Glu Ser Ser Asn
145 150 155 160

Ala Thr Gly Cys Met Lys Gln Ile Glu Asp Lys Ile Glu Glu Ile Glu
165 170 175

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

Gln His Thr Ile Asp Leu Thr Asp Ser Glu Met Asn Lys Leu Phe Glu
195 200 205

Lys Thr Arg Arg Gln Leu Arg Glu Asn Ala Glu Asp Met Gly Asn Gly
210 215 220

Cys Phe Lys Ile Tyr His Lys Cys Asp Asn Ala Cys Ile Glu Ser Ile
225 230 235 240

Arg Asn Gly Thr Tyr Asp His Asp Val Tyr Arg Asp Glu Ala Leu Asn
245 250 255

Asn Arg Phe Gln Ile Lys Gly Val Glu Leu Lys Ser Gly Tyr Lys Asp
260 265 270

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

Val Leu Leu Gly Phe Ile Met Trp Ala Cys Gln Arg Gly Asn Ile Arg
290 295 300

Cys Asn Ile Cys Ile
305

<210> 250

<211> 309

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> #3801 cl30

<400> 250

Met Lys Thr Ile Ile Ala Leu Ser Tyr Ile Phe Cys Leu Ala Leu Gly
1 5 10 15

Gln Asp Leu Pro Gly Asn Asp Asn Ser Thr Ala Thr Leu Cys Leu Gly
20 25 30

His His Ala Val Pro Asn Gly Thr Leu Val Lys Thr Ile Thr Asp Asp
35 40 45

Gln Ile Glu Val Thr Asn Ala Thr Glu Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly
50 55 60

Gly Lys Tyr Val Cys Gln Asn Thr Leu Lys Leu Ala Thr Gly Met Arg
65 70 75 80

Asn Val Pro Glu Lys Gln Thr Gln Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly
85 90 95

Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Phe
100 105 110

Arg His Gln Asn Ser Glu Gly Thr Gly Gln Ala Ala Asp Leu Lys Ser
115 120 125

Thr Gln Ala Ala Ile Asp Gln Ile Asn Gly Lys Leu Asn Arg Val Arg
130 135 140

Glu Lys Thr Asn Glu Lys Ser His Cys Thr Glu Lys Glu Ser Ser Asn
145 150 155 160

Ala Thr Gly Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp Cys Ile Glu Glu Ile Glu
165 170 175

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

Gln His Thr Ile Asp Leu Thr Asp Ser Glu Met Asn Lys Leu Phe Glu
195 200 205

Lys Thr Arg Arg Gln Leu Arg Glu Asn Ala Glu Asp Met Gly Asn Gly
210 215 220

Cys Phe Lys Ile Tyr His Lys Cys Asp Asn Ala Cys Ile Glu Ser Ile
225 230 235 240

Arg Asn Gly Thr Tyr Asp His Asp Val Tyr Arg Asp Glu Ala Leu Asn
245 250 255

Asn Arg Phe Gln Ile Lys Gly Val Glu Leu Lys Ser Gly Tyr Lys Asp

260 265 270

Trp Ile Leu Trp Ile Ser Phe Ala Ile Ser Cys Phe Leu Leu Cys Val

275 280 285

Val Leu Leu Gly Phe Ile Met Trp Ala Cys Gln Arg Gly Asn Ile Arg

290 295 300

Cys Asn Ile Cys Ile

305

<210> 251

<211> 309

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> #3801 cl31

<400> 251

Met Lys Thr Ile Ile Ala Leu Ser Tyr Ile Phe Cys Leu Ala Leu Gly
1 5 10 15

Gln Asp Leu Pro Gly Asn Asp Asn Ser Thr Ala Thr Leu Cys Leu Gly
20 25 30

His His Ala Val Pro Asn Gly Thr Leu Val Lys Thr Ile Thr Asp Asp
35 40 45

Gln Ile Glu Val Thr Asn Ala Thr Glu Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly
50 55 60

Gly Lys Tyr Val Cys Gln Asn Thr Leu Lys Leu Ala Thr Gly Met Arg
65 70 75 80

Asn Val Pro Glu Lys Gln Thr Gln Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly
85 90 95

Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Phe

100 105 110

Arg His Gln Asn Ser Glu Gly Thr Gly Gln Ala Ala Asp Leu Lys Ser
115 120 125

Thr Gln Ala Ala Ile Asp Gln Ile Asn Gly Lys Leu Asn Arg Val Arg
130 135 140

Glu Lys Thr Asn Glu Lys Ser His Gln Cys Glu Lys Glu Ser Ser Asn
145 150 155 160

Ala Thr Gly Arg Met Lys Gln Ile Glu Asp Cys Ile Glu Glu Ile Glu
165 170 175

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

Gln His Thr Ile Asp Leu Thr Asp Ser Glu Met Asn Lys Leu Phe Glu
195 200 205

Lys Thr Arg Arg Gln Leu Arg Glu Asn Ala Glu Asp Met Gly Asn Gly
210 215 220

Cys Phe Lys Ile Tyr His Lys Cys Asp Asn Ala Cys Ile Glu Ser Ile
225 230 235 240

Arg Asn Gly Thr Tyr Asp His Asp Val Tyr Arg Asp Glu Ala Leu Asn
245 250 255

Asn Arg Phe Gln Ile Lys Gly Val Glu Leu Lys Ser Gly Tyr Lys Asp
260 265 270

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

Val Leu Leu Gly Phe Ile Met Trp Ala Cys Gln Arg Gly Asn Ile Arg
290 295 300

Cys Asn Ile Cys Ile

305

<210> 252

<211> 566

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> HA FL H1N1 A/California/07/2009

<400> 252

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> 253

<211> 301

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> H1 mini-HA 127H1-t2 S73L

<400> 253

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 Cys Glu Tyr Asn Lys Leu Glu Arg Cys 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> 254

<211> 248

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> sH1 mini-HA 127H1-t2dàiS73L (#5114)

<400> 254

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 Cys Glu Tyr Asn Lys Leu Glu Arg Cys 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
245

<210> 255

<211> 303

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> UFV150124

<400> 255

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 Cys Glu Tyr Asn Lys Ser Glu Arg Cys 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 Ser
245 250 255

Gly Arg Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Pro Gly Ser Gly Tyr Ile
260 265 270

Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu
275 280 285

Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu Gly His His His His His His
290 295 300

<210> 256

<211> 316

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> UFV150125

<400> 256

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 Cys Glu Tyr Asn Lys Ser Glu Arg Cys 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 Glu Gly Arg Ala Ala Ala Asp
260 265 270

Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Pro Gly Ser Gly Tyr Ile Pro Glu Ala
275 280 285

Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu
290 295 300

Leu Ser Thr Phe Leu Gly His His His His His His
305 310 315

<210> 257

<211> 303

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> UFV150134

<400> 257

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 Cys Glu Tyr Asn Lys Ser Glu Arg Cys 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 Ser
245 250 255

Gly Arg Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Pro Gly Ser Gly Tyr Ile
260 265 270

Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu
275 280 285

Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu Gly His His His His His His
290 295 300

<210> 258

<211> 316

<212> PRT

<213> Trình Tự Nhân Tạo

<220>

<223> UFV150135

<400> 258

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 Cys Glu Tyr Asn Lys Ser Glu Arg Cys 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 Glu Gly Arg Ala Ala Ala Asp
260 265 270

Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Pro Gly Ser Gly Tyr Ile Pro Glu Ala

275 280 285

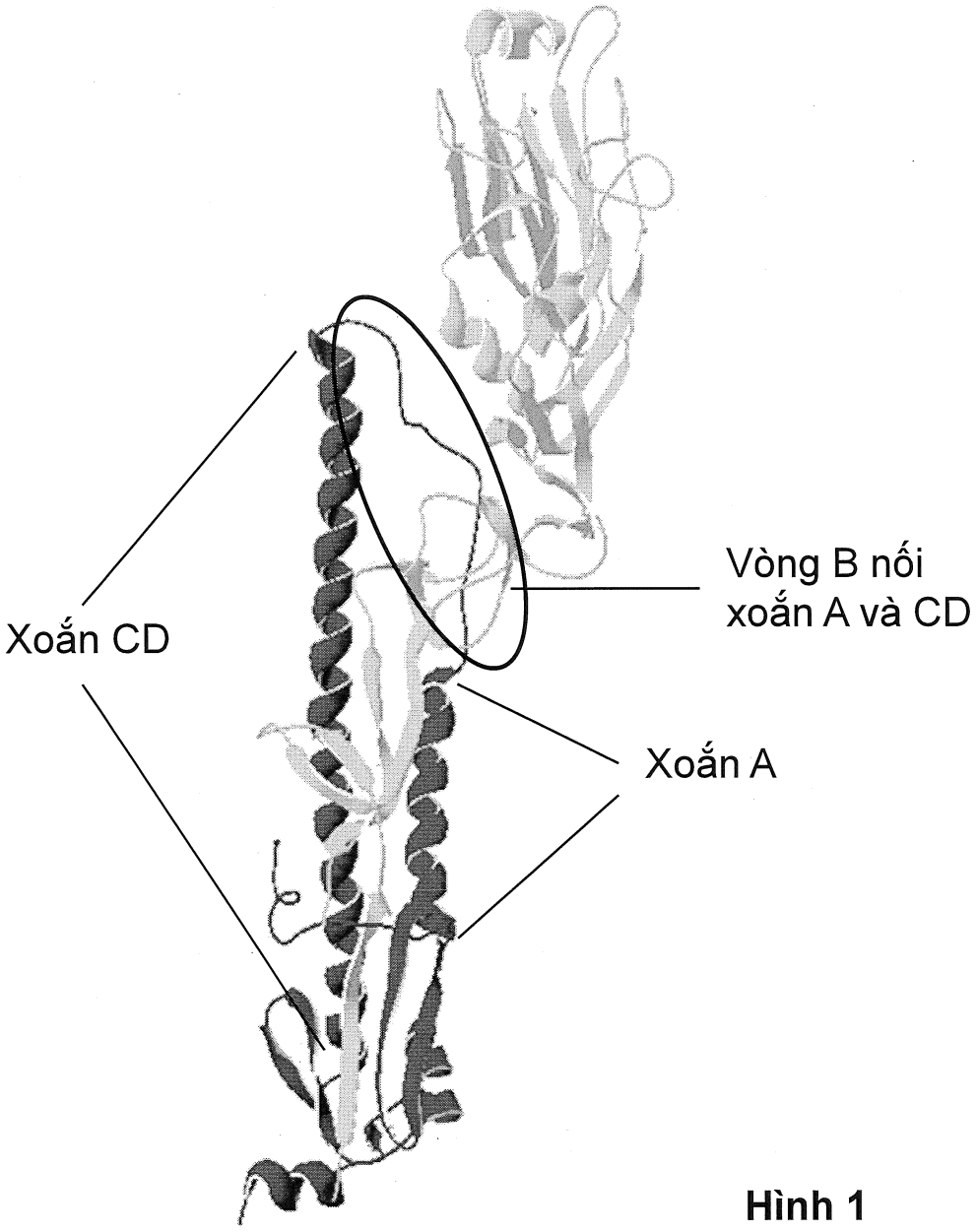
Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu

290 295 300

Leu Ser Thr Phe Leu Gly His His His His His His

305 310 315

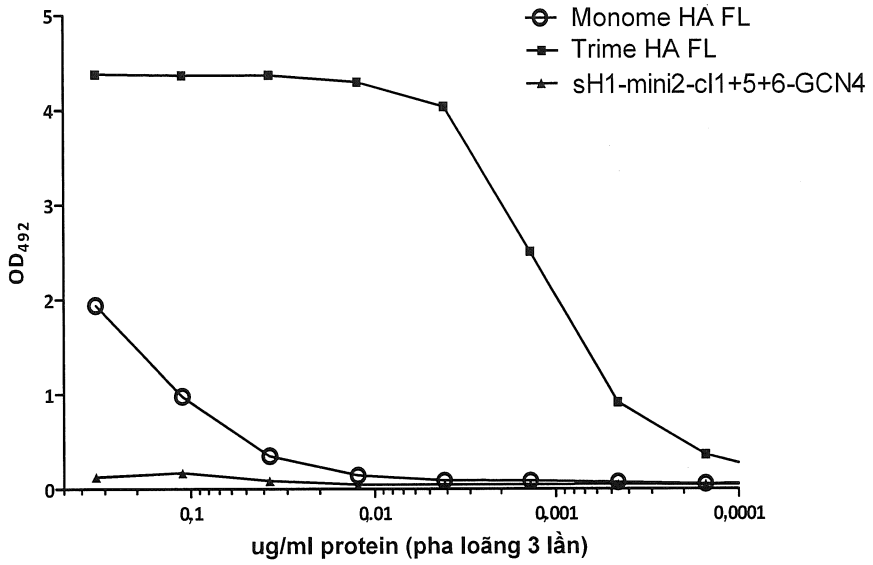
1/60



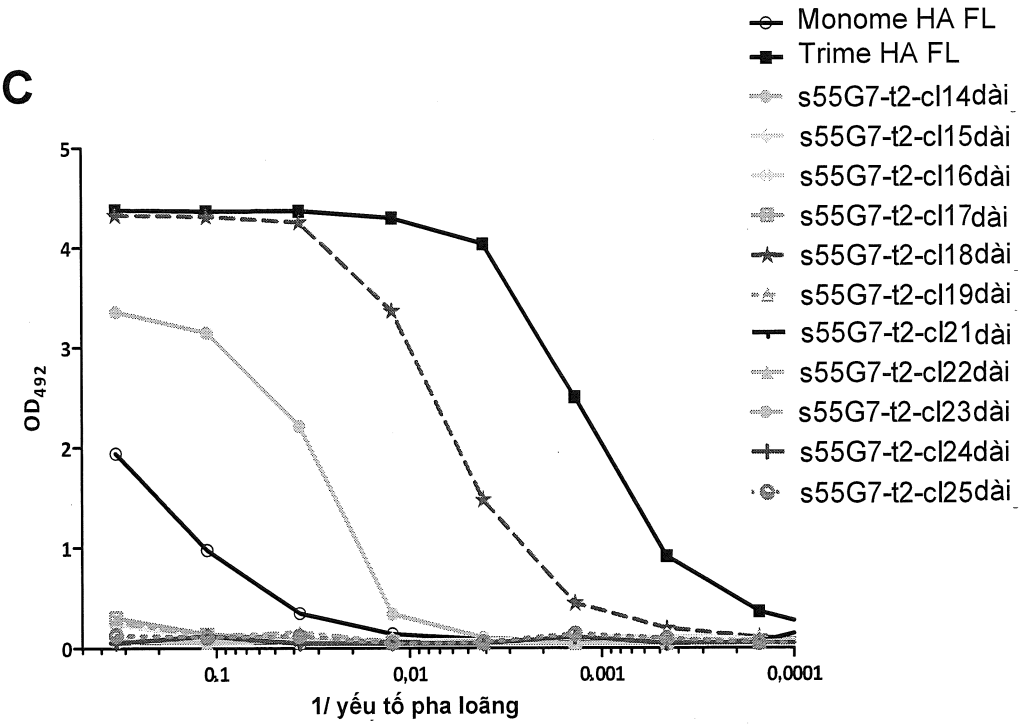
Hình 1

2/60

A

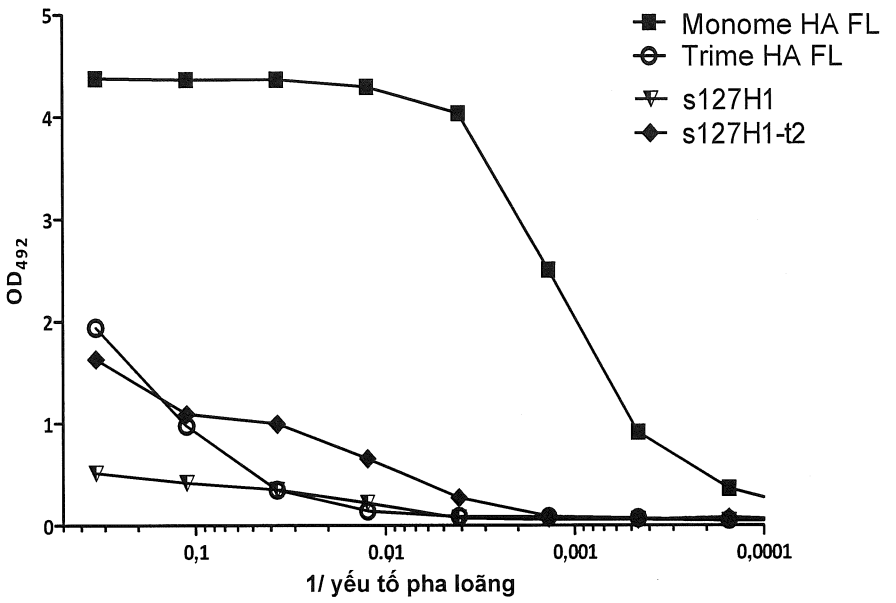

Monome HA FL
Trime HA FL
sH1-mini2-cl1+5+6-GCN4
OD492
0
1
2
3
4
5
0,1
0,01
0,001
0,0001
ug/ml protein (pha loãng 3 lần)

C

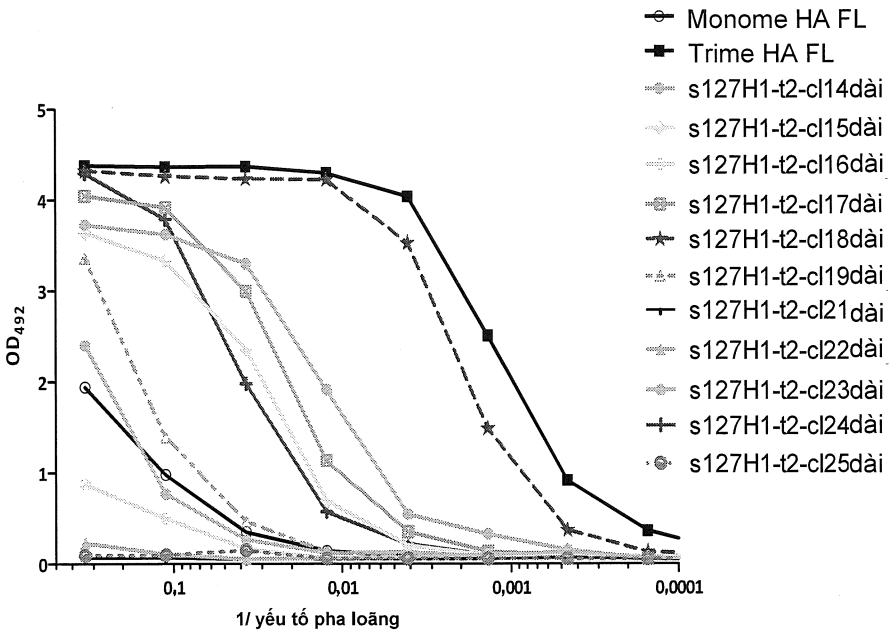

Monome HA FL
Trime HA FL
s55G7-t2-cl14dài
s55G7-t2-cl15dài
s55G7-t2-cl16dài
s55G7-t2-cl17dài
s55G7-t2-cl18dài
s55G7-t2-cl19dài
s55G7-t2-cl21dài
s55G7-t2-cl22dài
s55G7-t2-cl23dài
s55G7-t2-cl24dài
s55G7-t2-cl25dài
OD492
0
1
2
3
4
5
0,1
0,01
0,001
0,0001
1/ yếu tố pha loãng

Hình 2

B

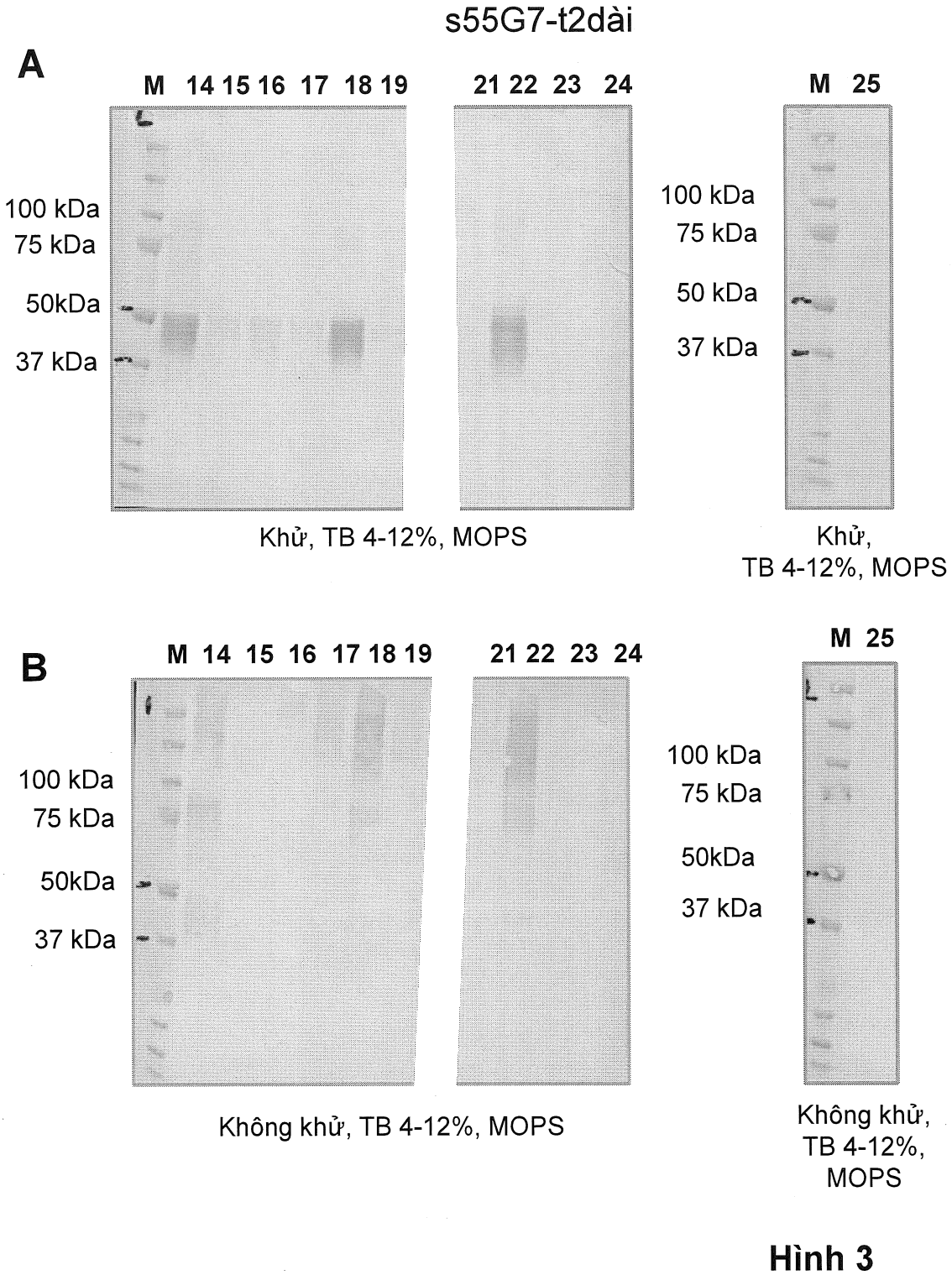


D



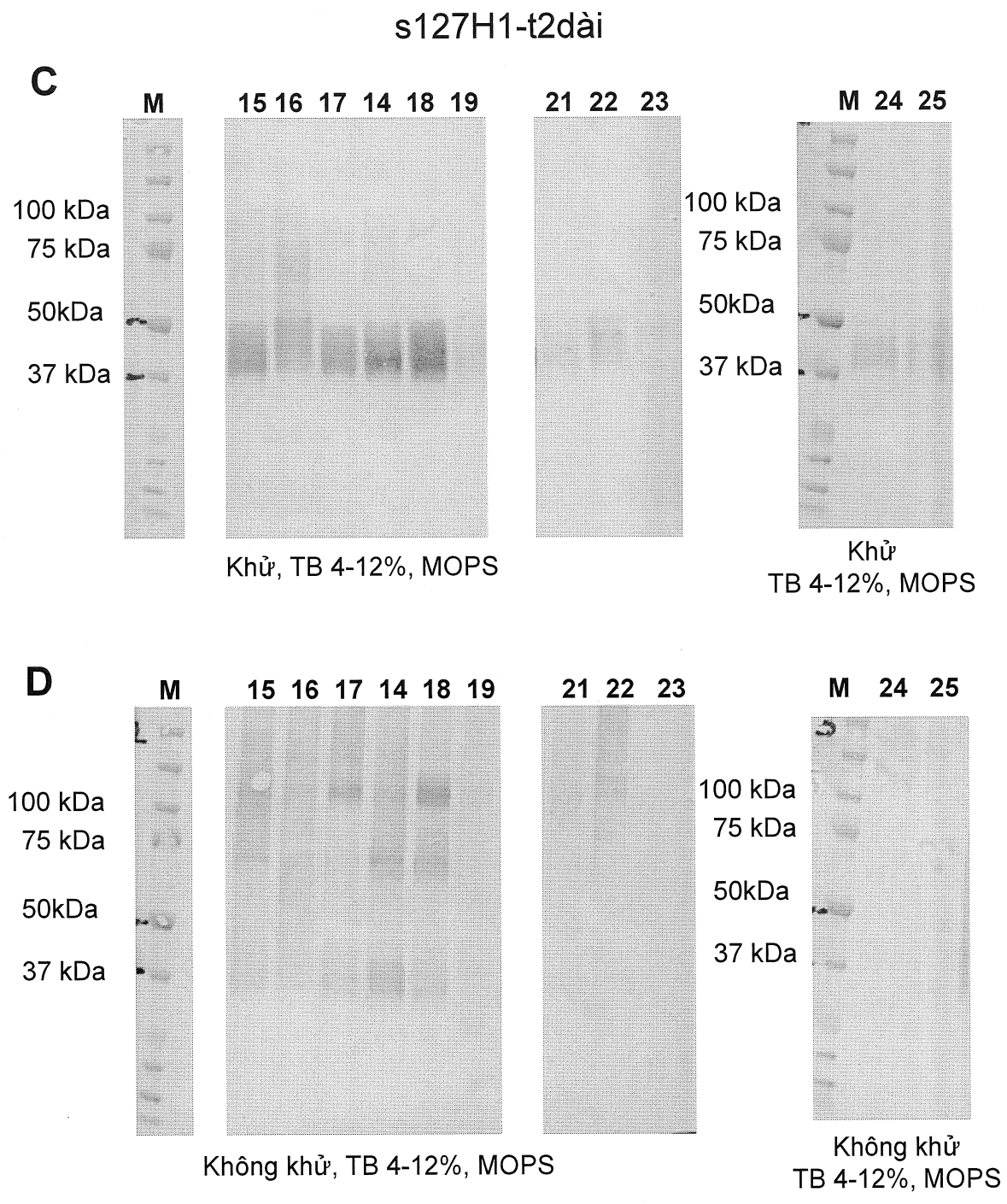
Hình 2 – tiếp

4/60

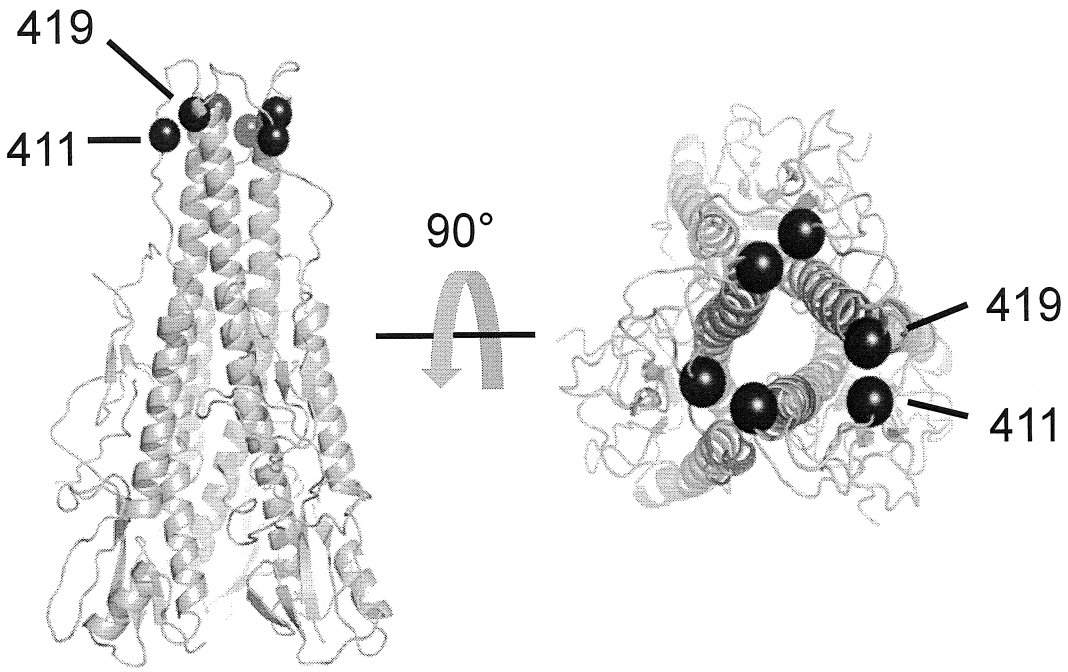

s55G7-t2dài
A
M 14 15 16 17 18 19
21 22 23 24
M 25
100 kDa
75 kDa
50kDa
37 kDa
Khử, TB 4-12%, MOPS
Khử, TB 4-12%, MOPS
B
M 14 15 16 17 18 19
21 22 23 24
M 25
100 kDa
75 kDa
50kDa
37 kDa
Không khử, TB 4-12%, MOPS
Không khử, TB 4-12%, MOPS

Hình 3

5/60



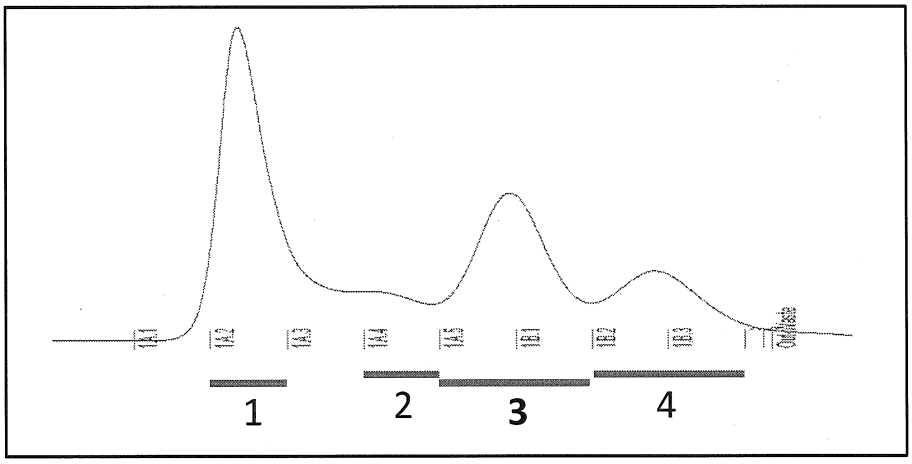
Hình 3 – tiếp



Hình 4

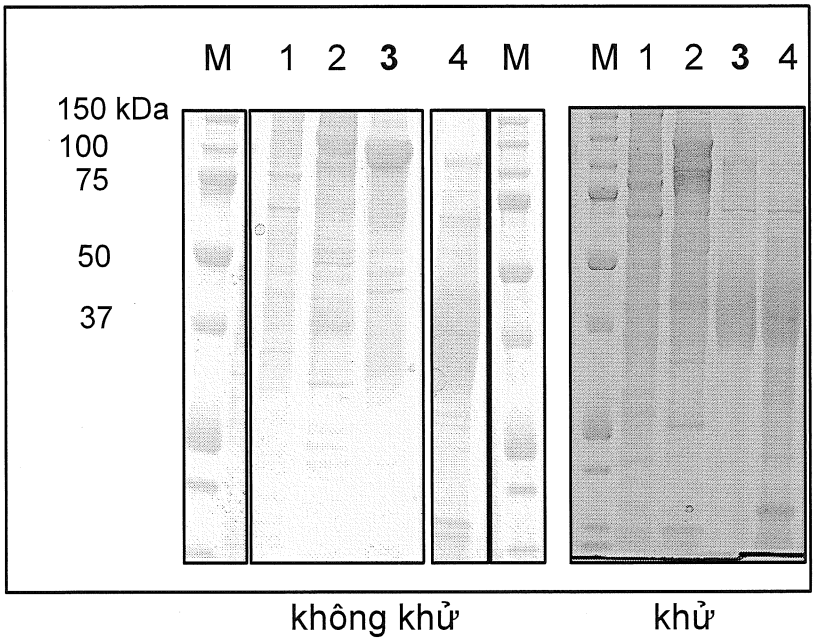
7/60

A



B

SDS-PAGE

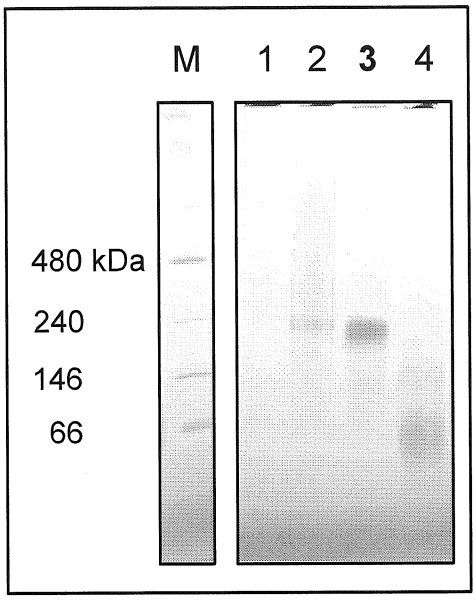


Hình 5

8/60

C

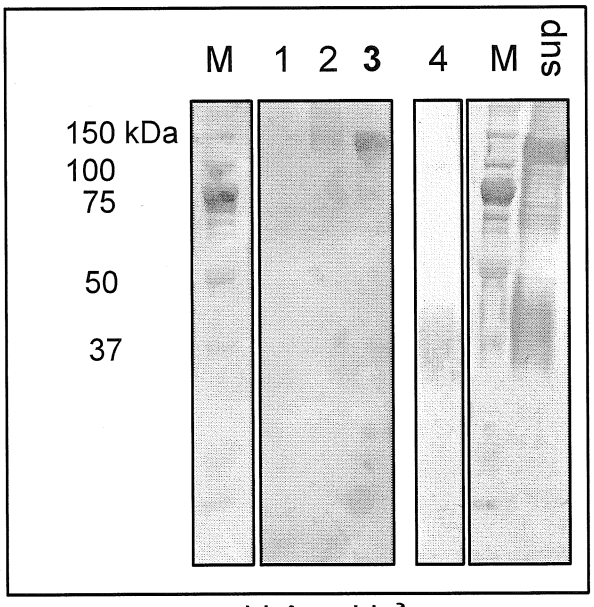
PAGE TỰ NHIÊN



D

Thẩm tách Western

poly kháng-H1

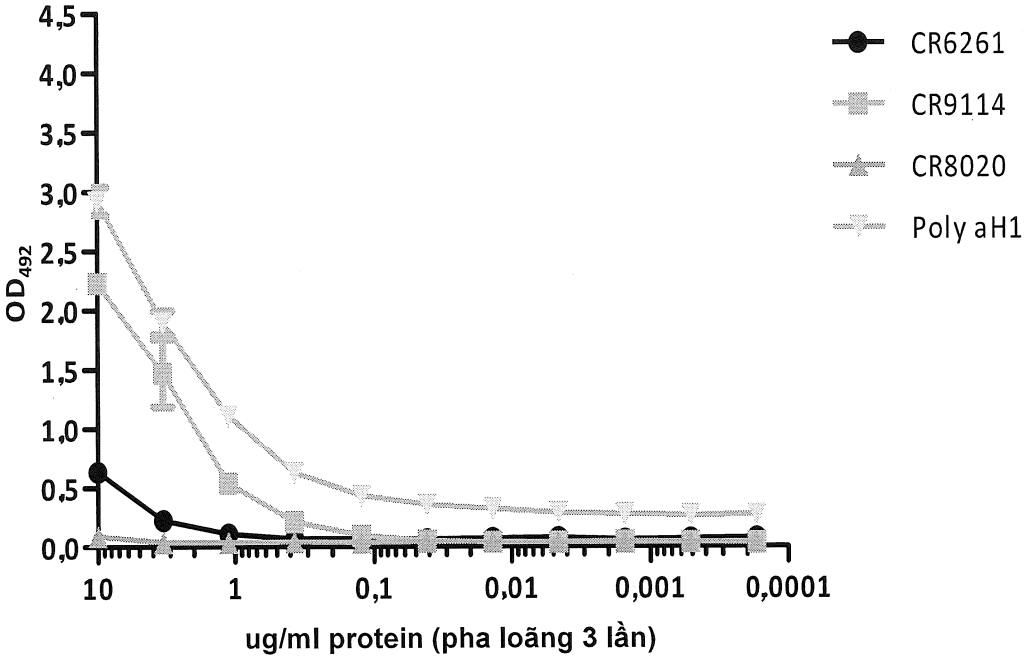


không khử

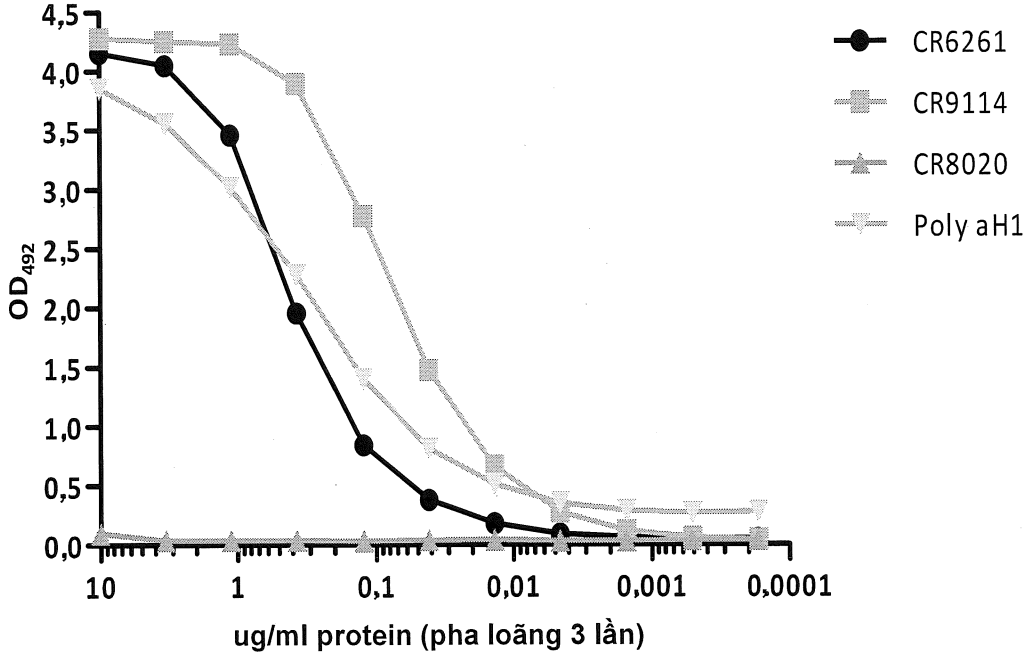
Hình 5 – tiếp

9/60

Phân đoạn 1



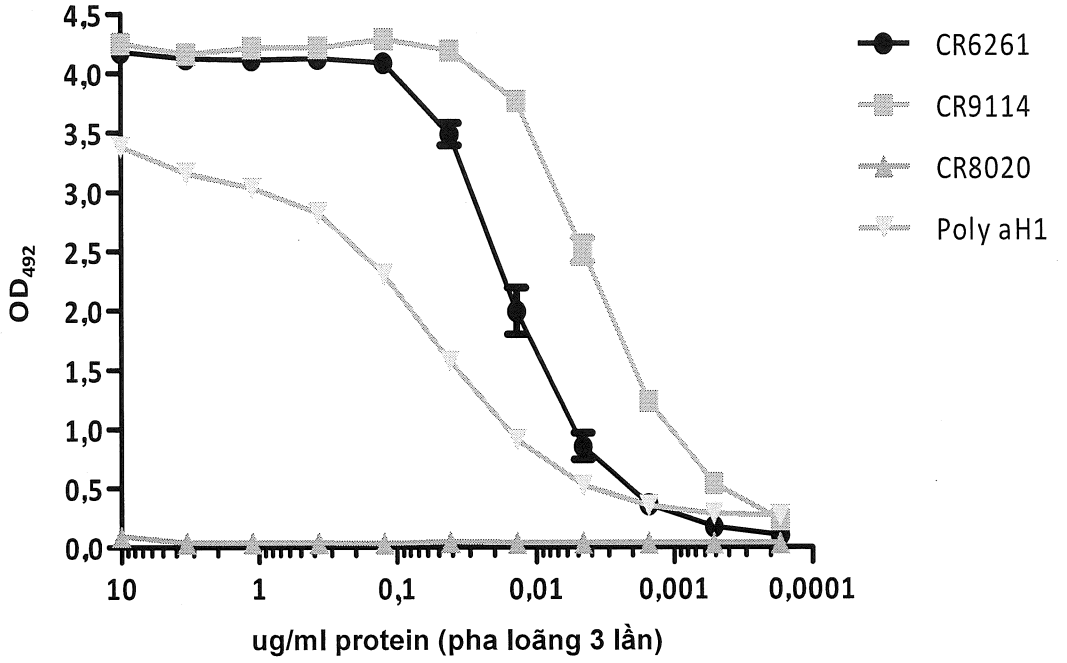
Phân đoạn 2



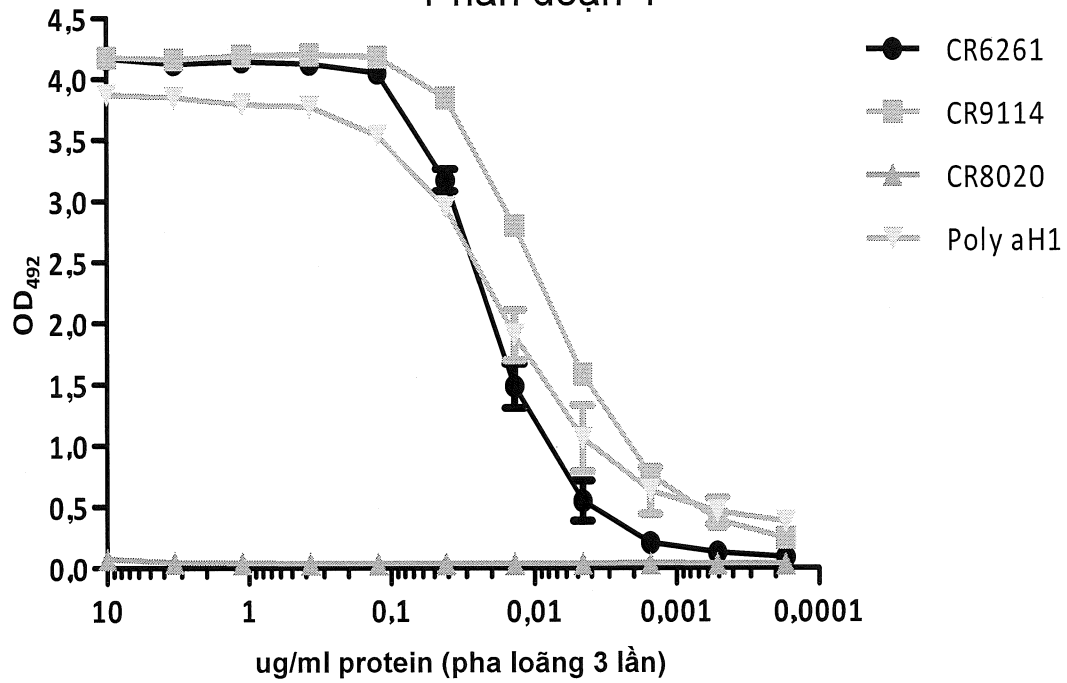
Hình 6

10/60

Phân đoạn 3

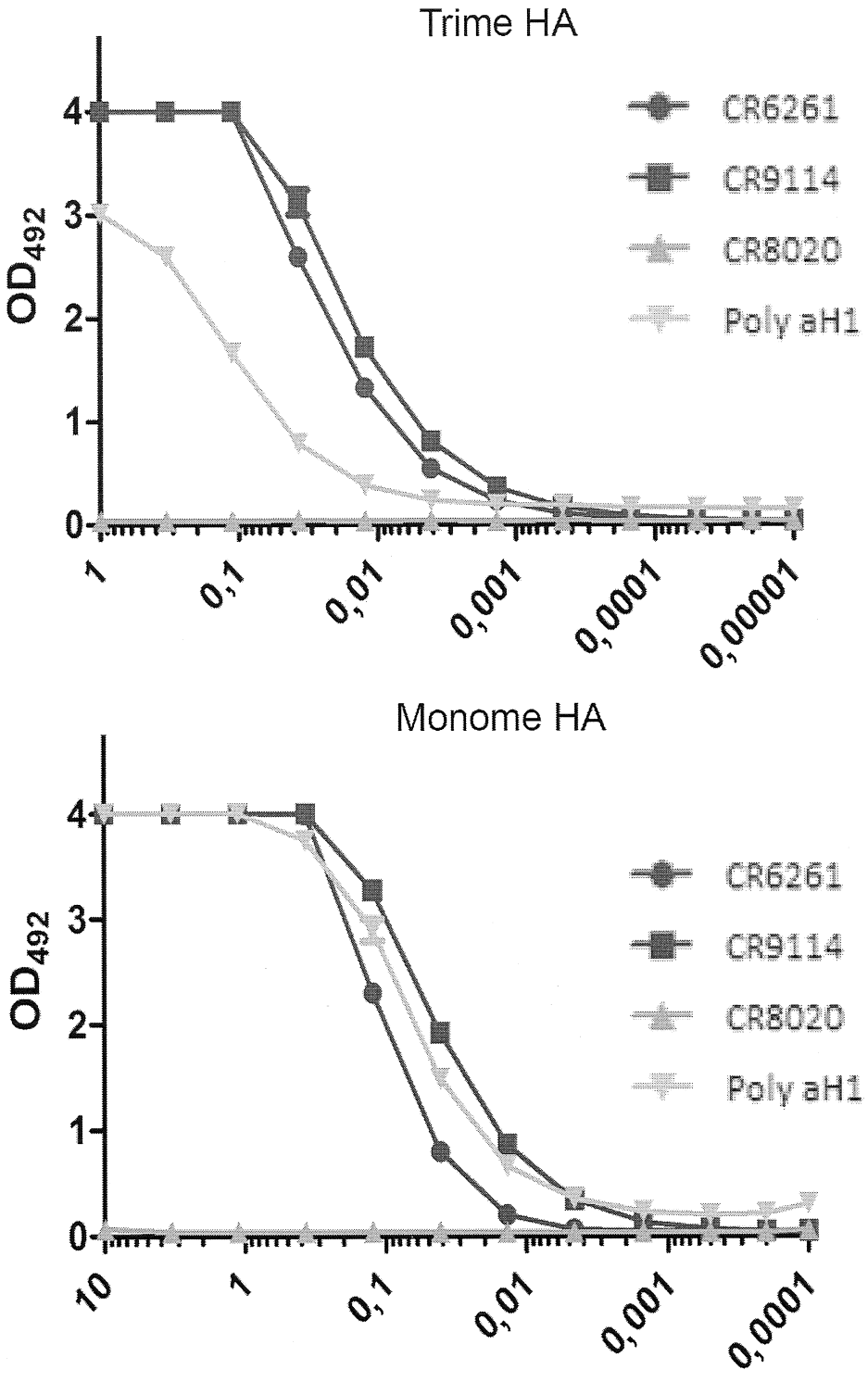


Phân đoạn 4

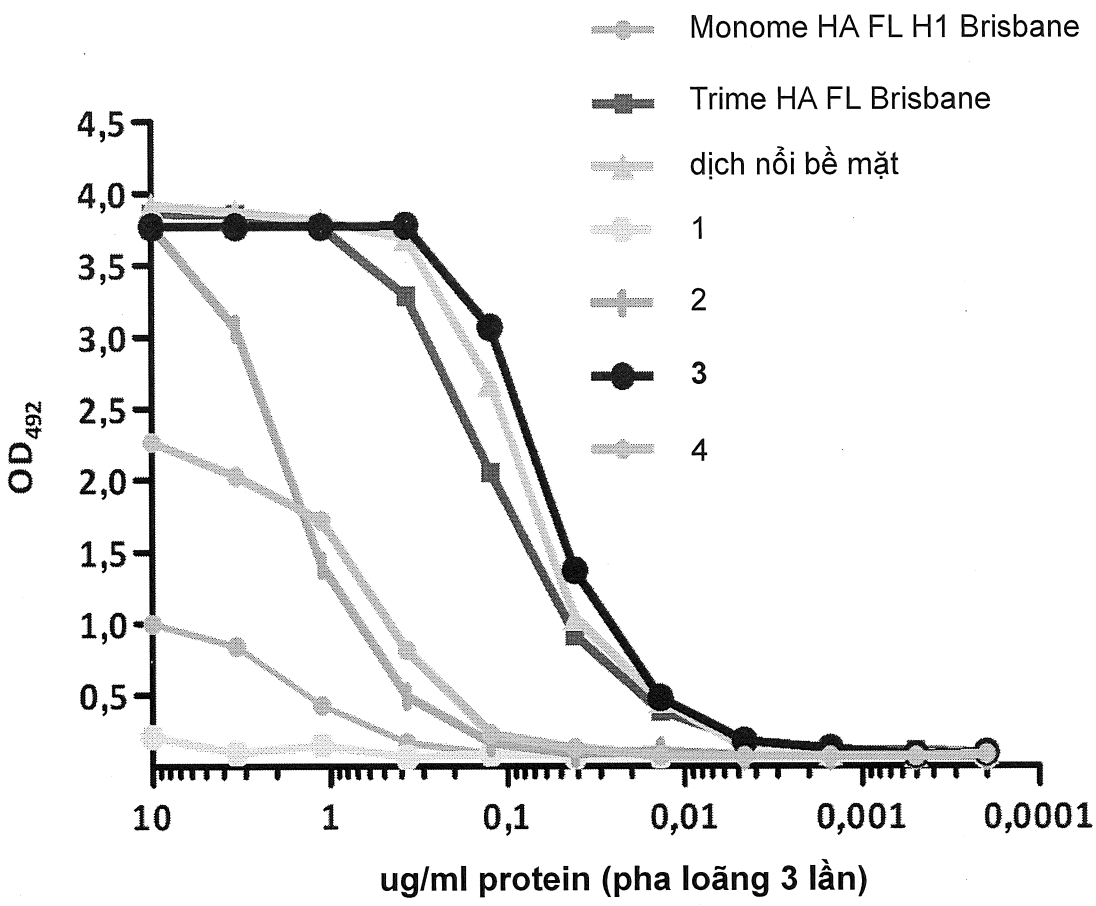


Hình 6 – tiếp

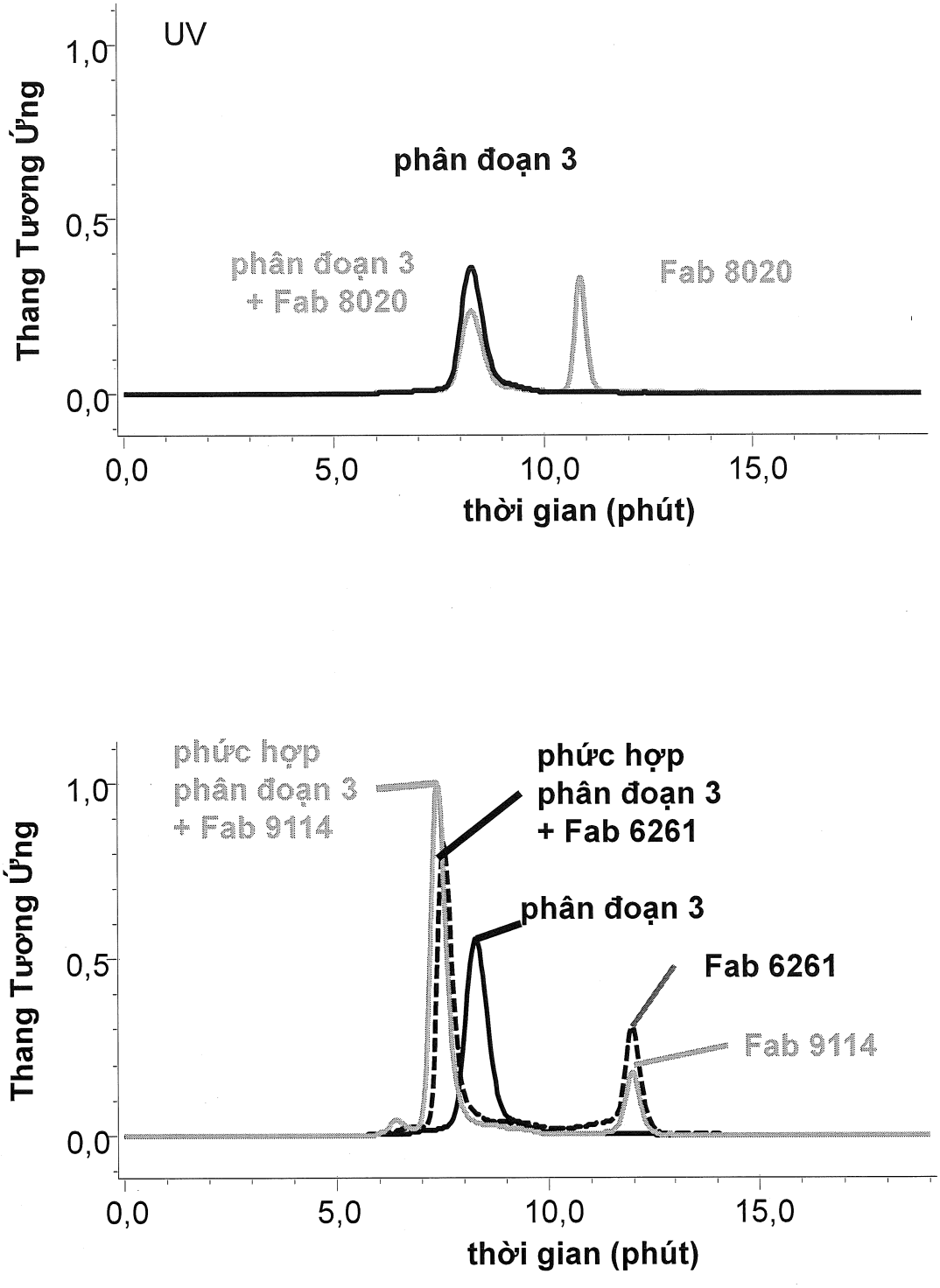
11/60



Hình 6 – tiếp


Monome HA FL H1 Brisbane
Trime HA FL Brisbane
dịch nổi bề mặt
1
2
3
4
OD492
4,5
4,0
3,5
3,0
2,5
2,0
1,5
1,0
0,5
10
1
0,1
0,01
0,001
0,0001
ug/ml protein (pha loãng 3 lần)

Hình 7

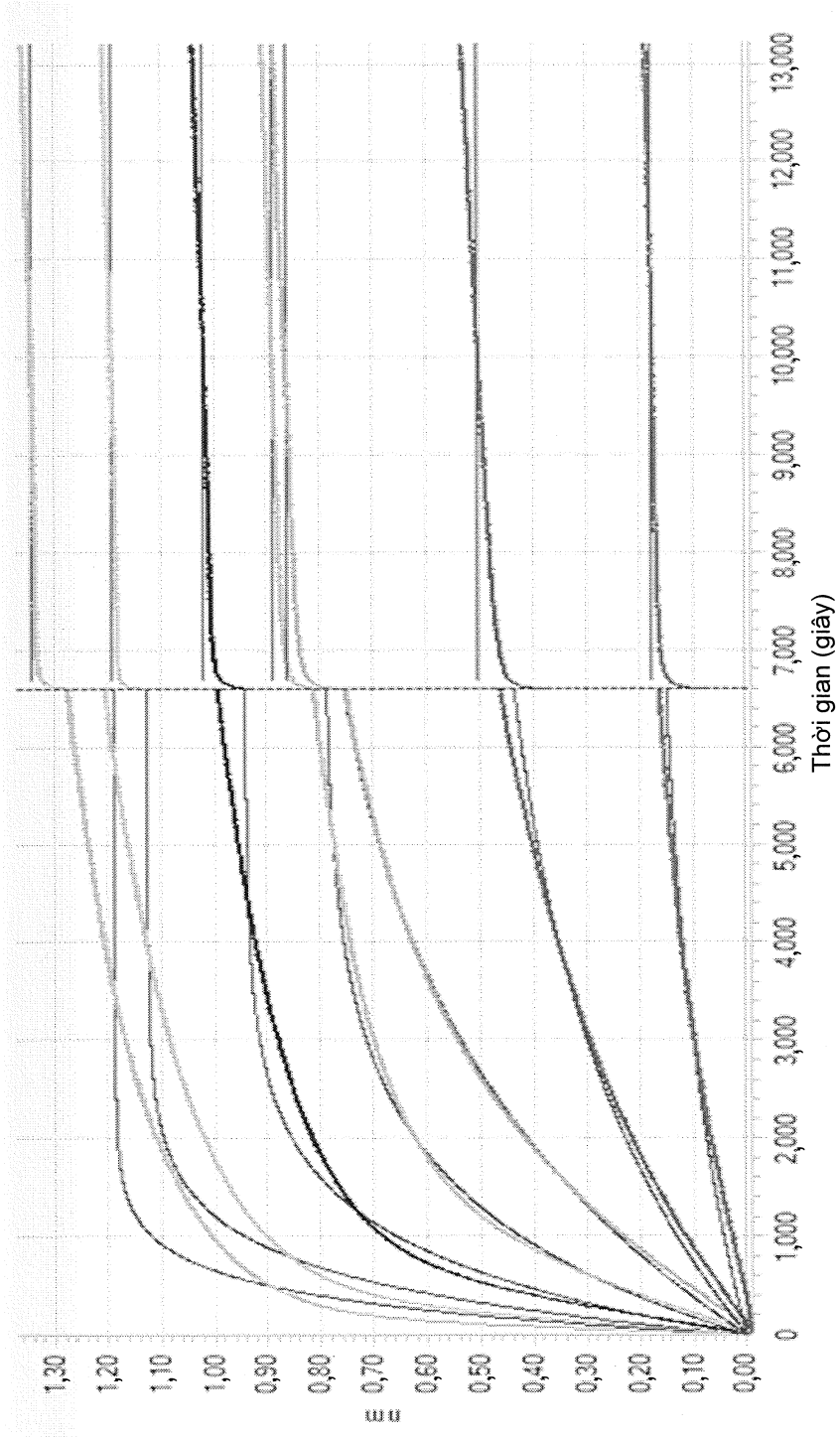

UV
1,0
0,5
0,0
Thang Tương Ứng
phân đoạn 3
phân đoạn 3
+ Fab 8020
Fab 8020
0,0
5,0
10,0
15,0
thời gian (phút)
phức hợp
phân đoạn 3
+ Fab 9114
phức hợp
phân đoạn 3
+ Fab 6261
phân đoạn 3
Fab 6261
Fab 9114
1,0
0,5
0,0
Thang Tương Ứng
0,0
5,0
10,0
15,0
thời gian (phút)

Hình 8

14/60

CR6261

A

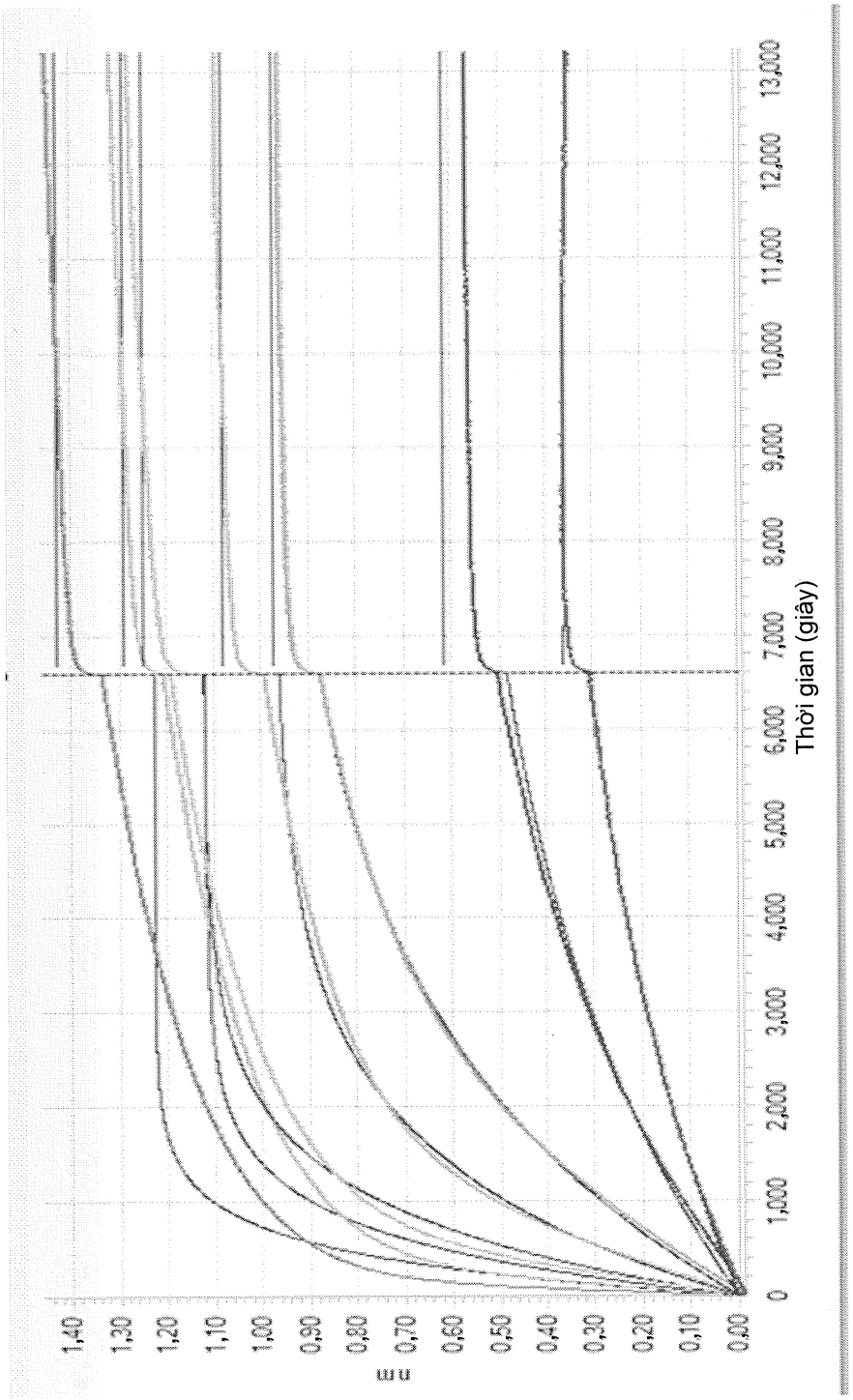


Hình 9

15/60

B

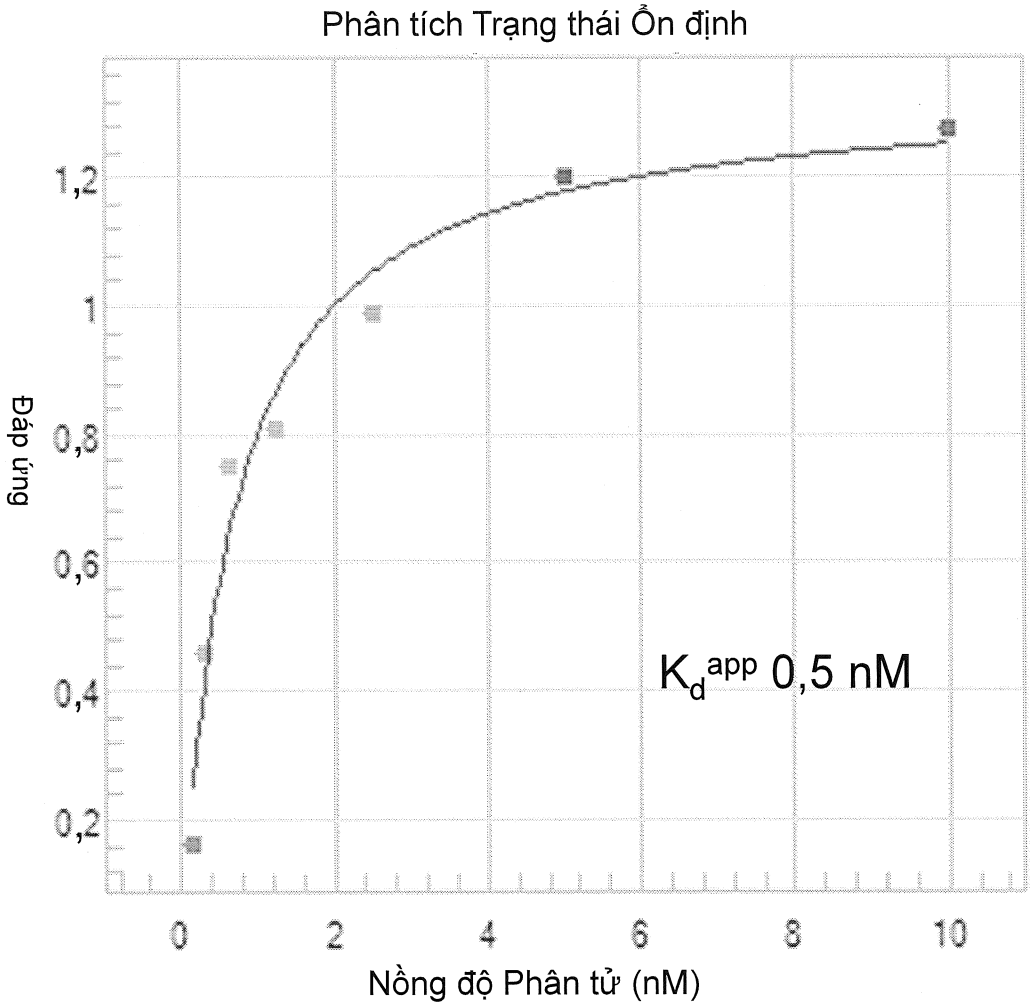
CR9114



Hình 9 – tiếp

CR6261

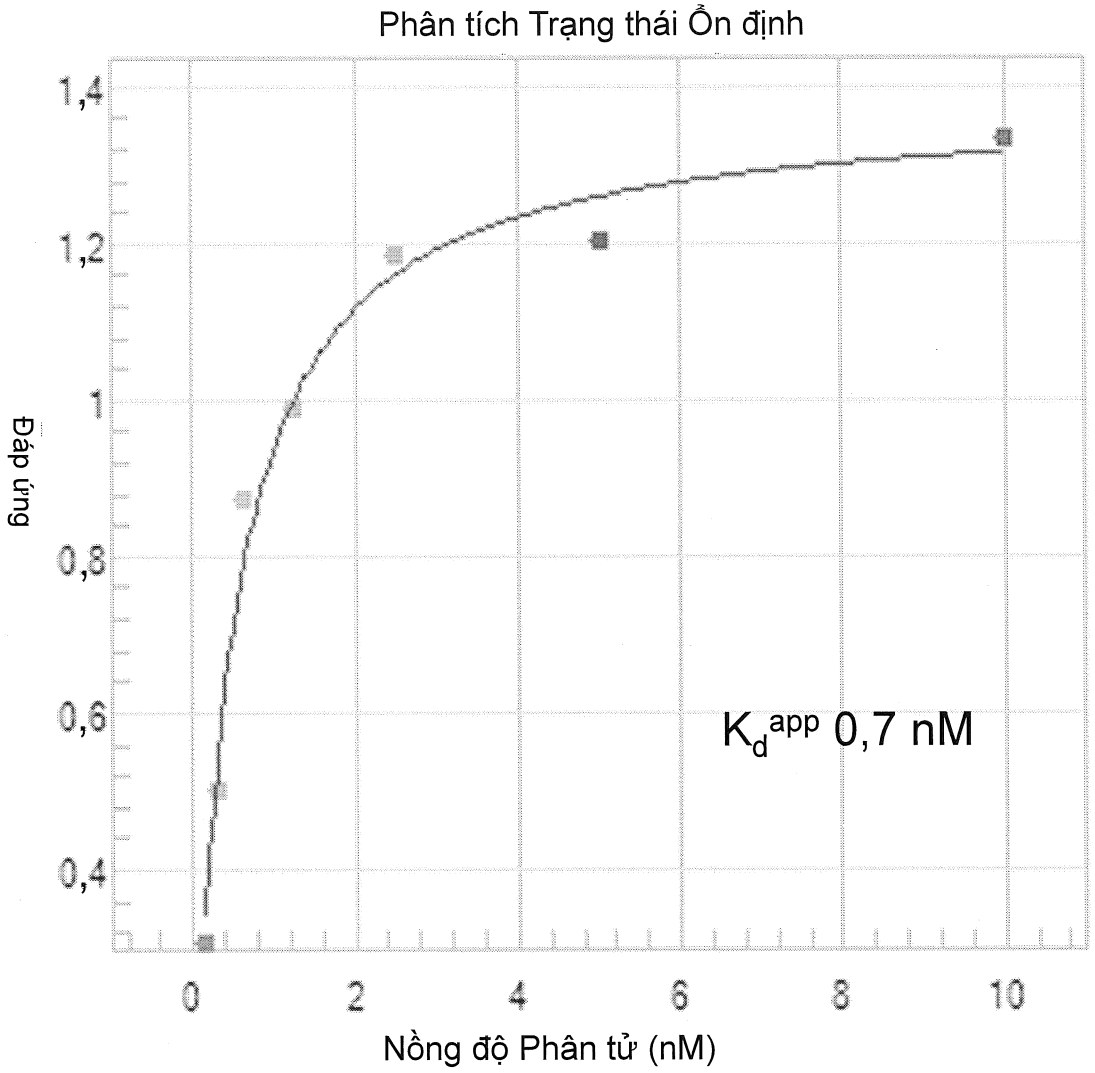
C



Hình 9 – tiếp

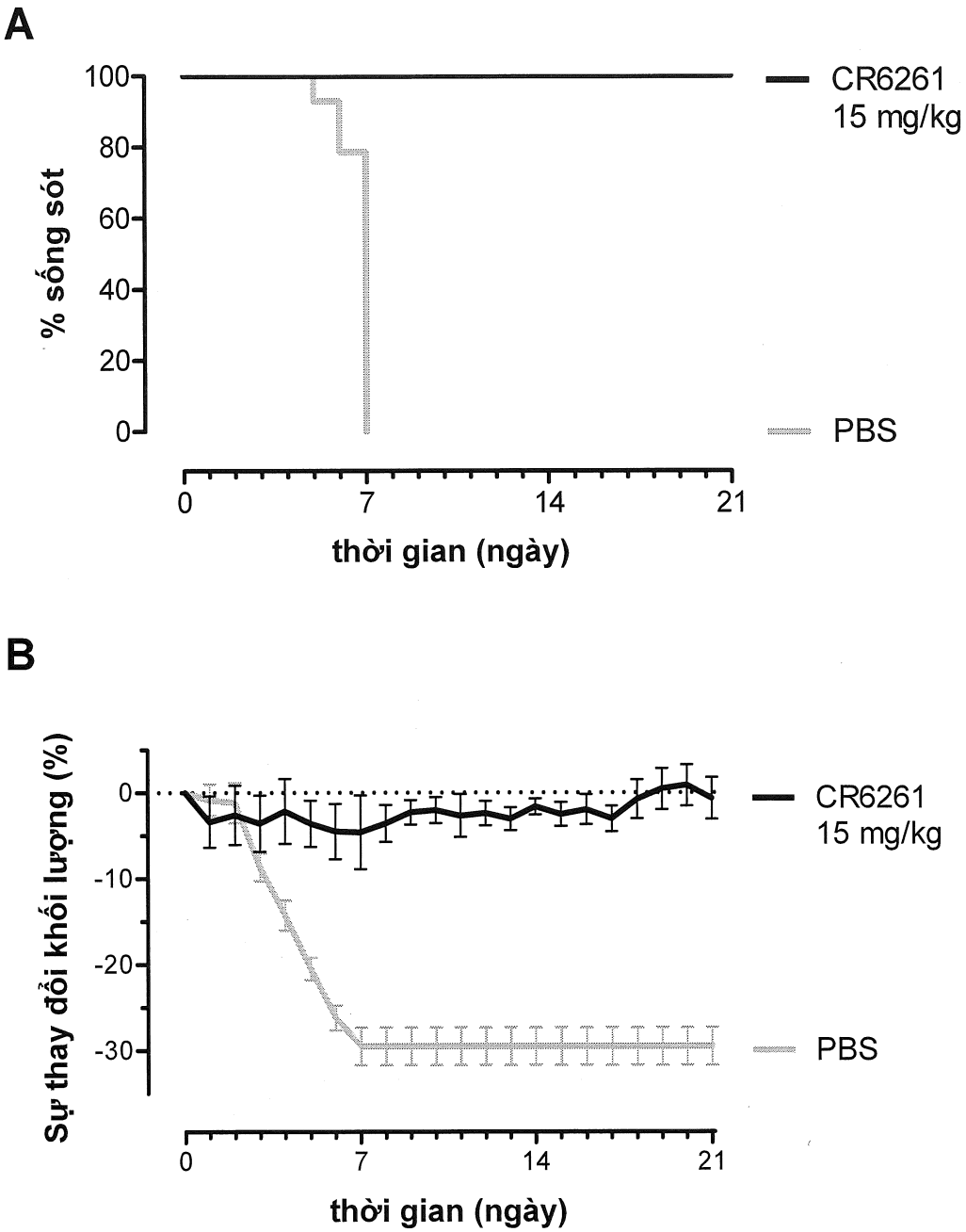
D

CR9114



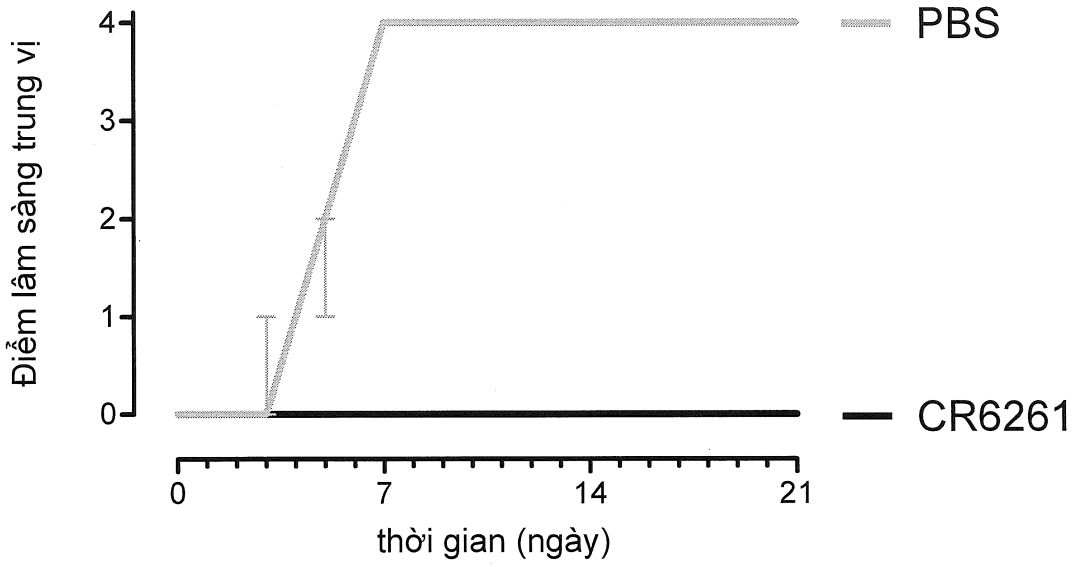
Hình 9 – tiếp

18/60


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)

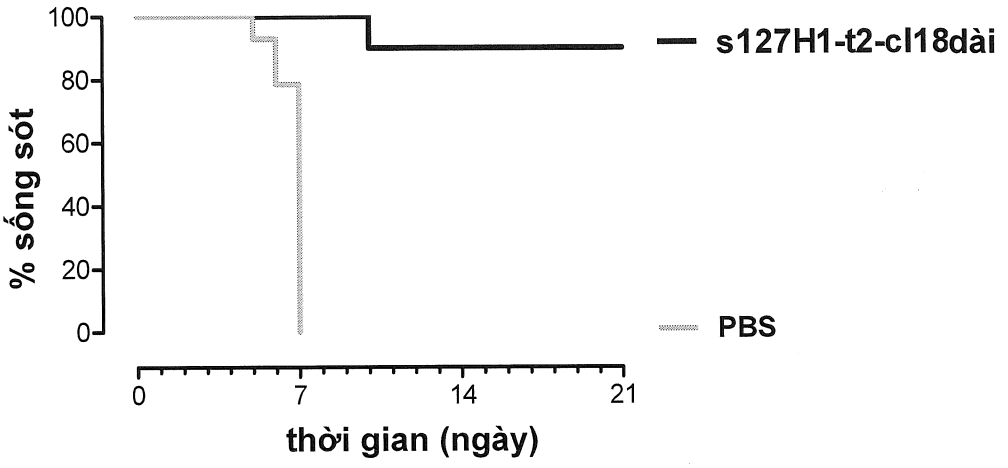
Hình 10

C

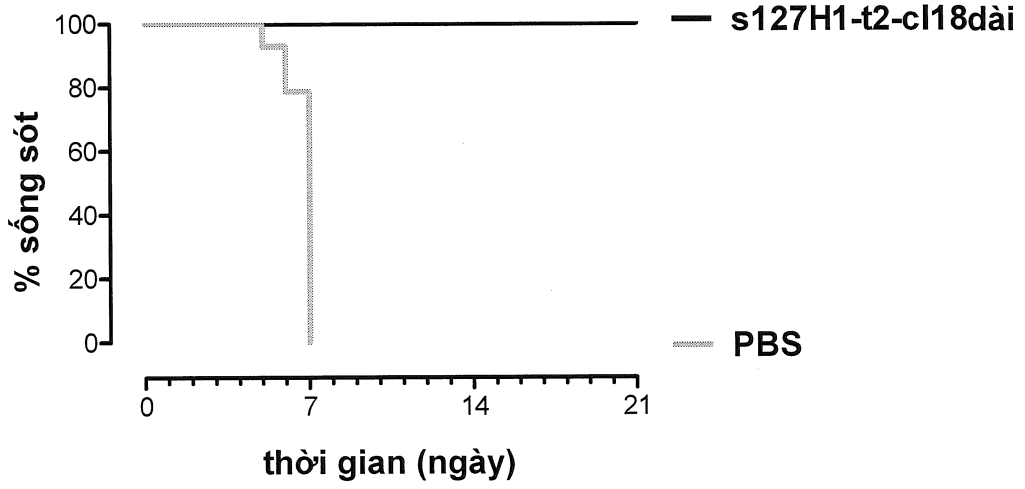


Hình 10 – tiếp

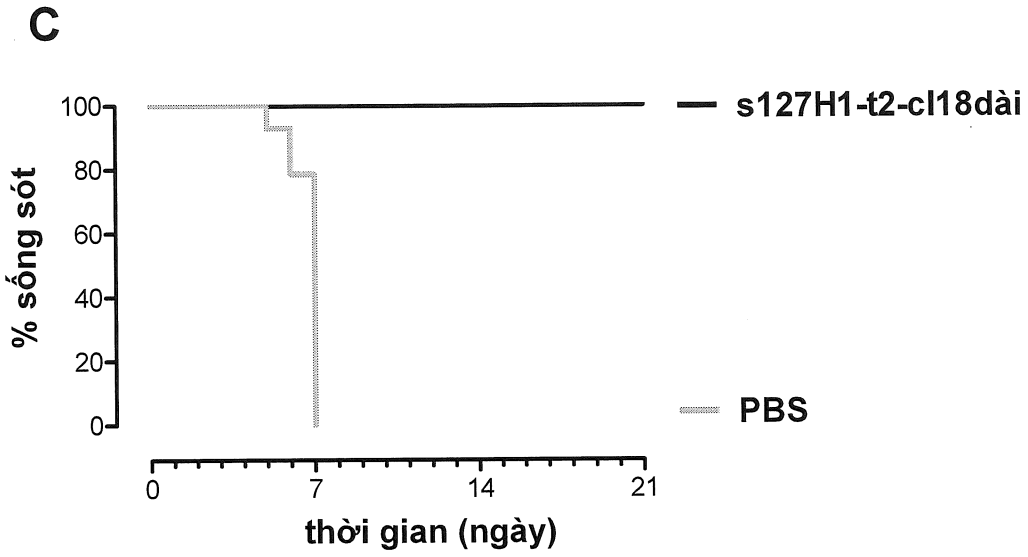
A


100
80
60
40
20
0
% sống sót
0
7
14
21
thời gian (ngày)
s127H1-t2-cl18dài
PBS

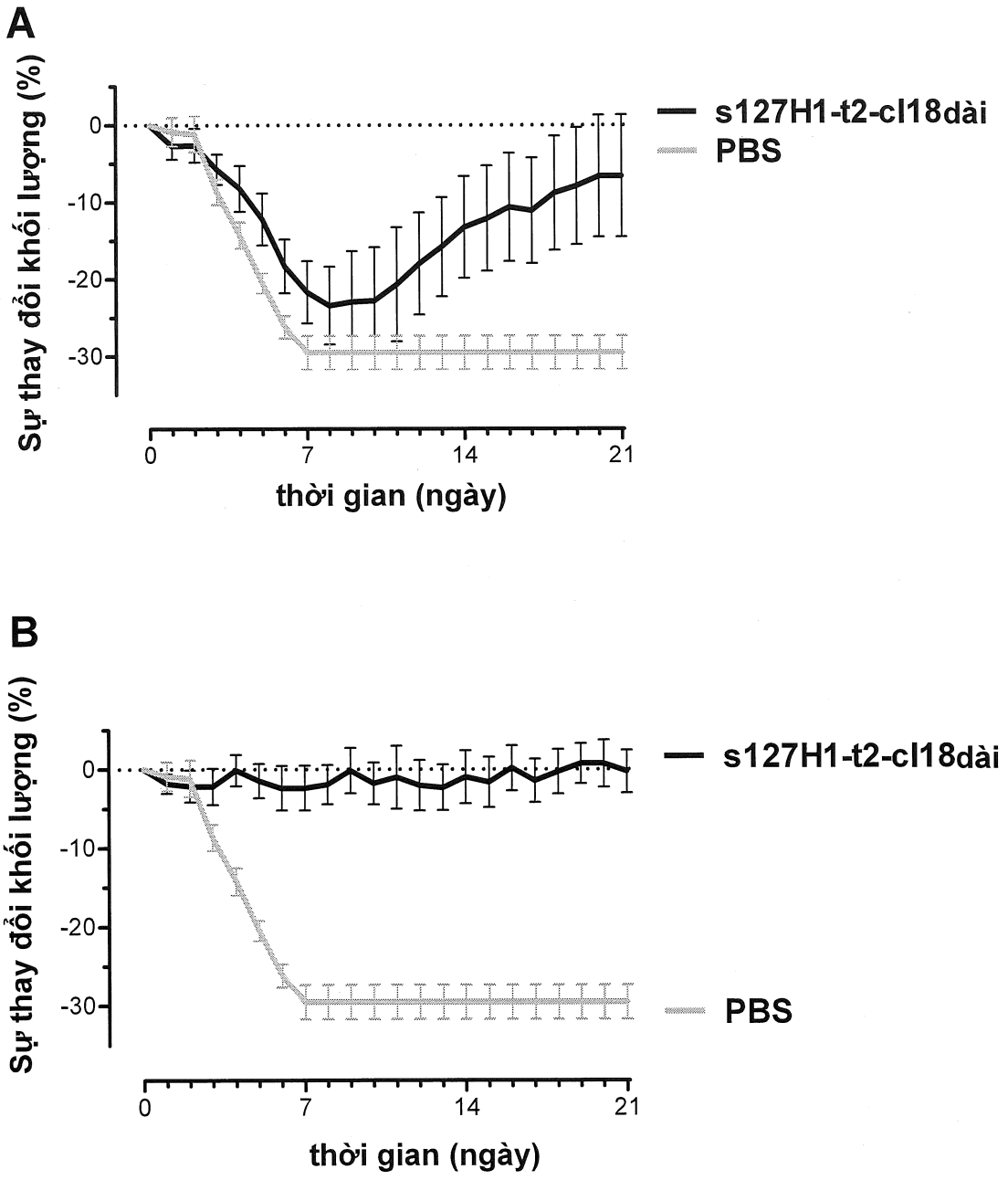
B


100
80
60
40
20
0
% sống sót
0
7
14
21
thời gian (ngày)
s127H1-t2-cl18dài
PBS

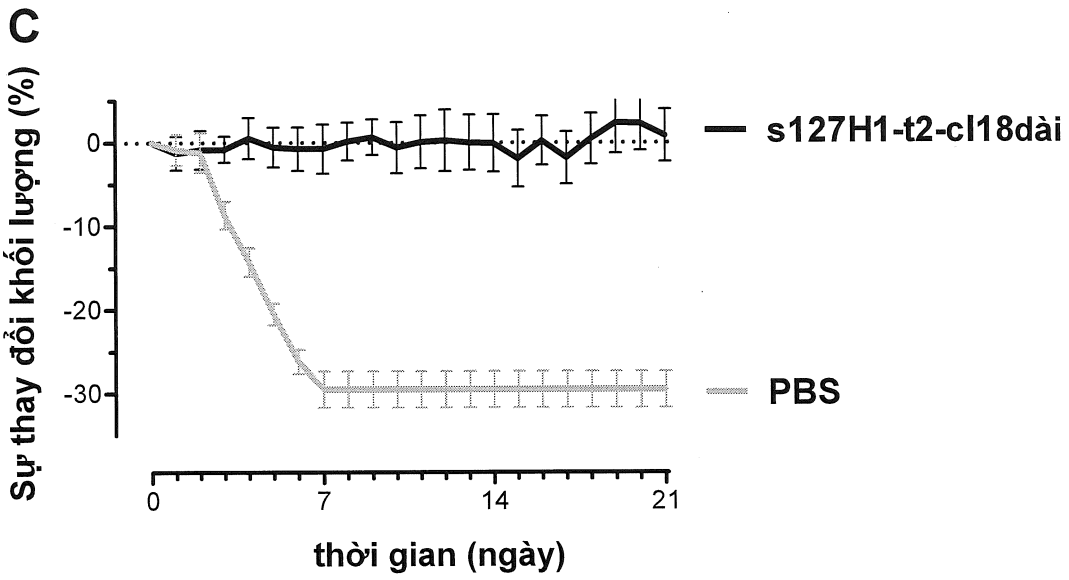
Hình 11


C
100
80
60
40
20
0
% sống sót
0
7
14
21
thời gian (ngày)
s127H1-t2-cl18dài
PBS

Hình 11 – tiếp

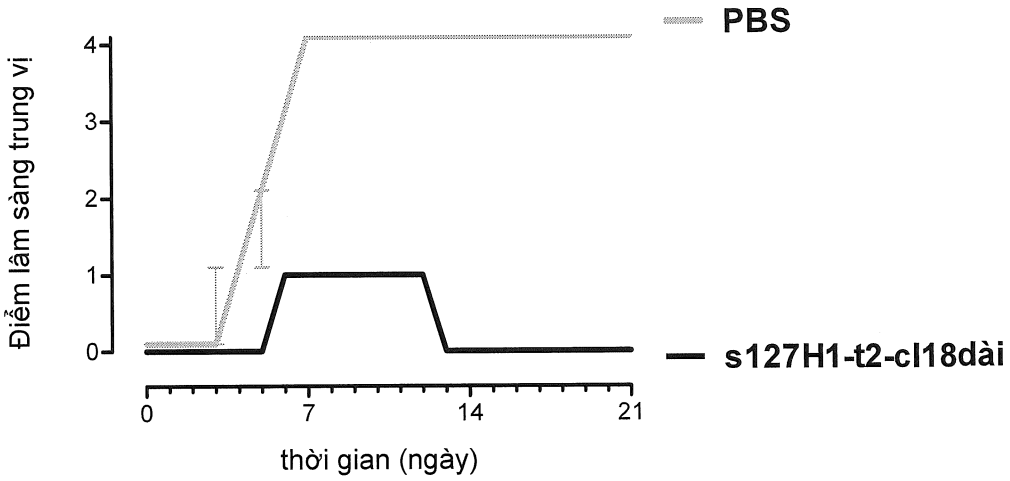

A
Sự thay đổi khối lượng (%)
0
-10
-20
-30
0
7
14
21
thời gian (ngày)
s127H1-t2-cl18dài
PBS
B
Sự thay đổi khối lượng (%)
0
-10
-20
-30
0
7
14
21
thời gian (ngày)
s127H1-t2-cl18dài
PBS

Hình 12

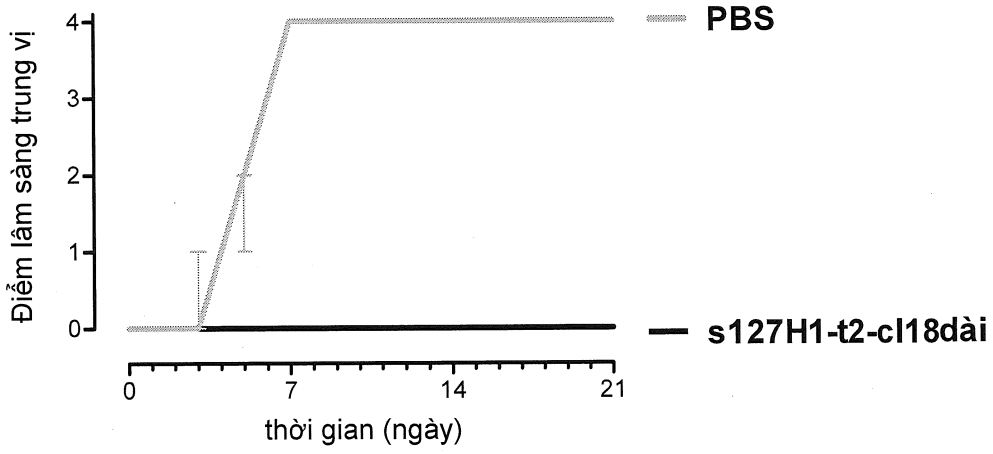

C
Sự thay đổi khối lượng (%)
0
-10
-20
-30
0
7
14
21
thời gian (ngày)
s127H1-t2-cl18dài
PBS

Hình 12 – tiếp

A

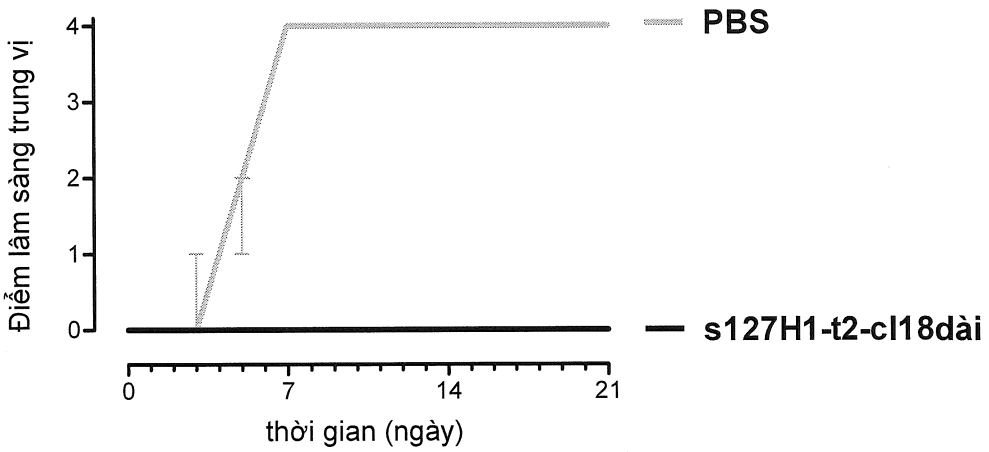

PBS
s127H1-t2-cl18dài
Điểm lâm sàng trung vị
0
1
2
3
4
0
7
14
21
thời gian (ngày)

B

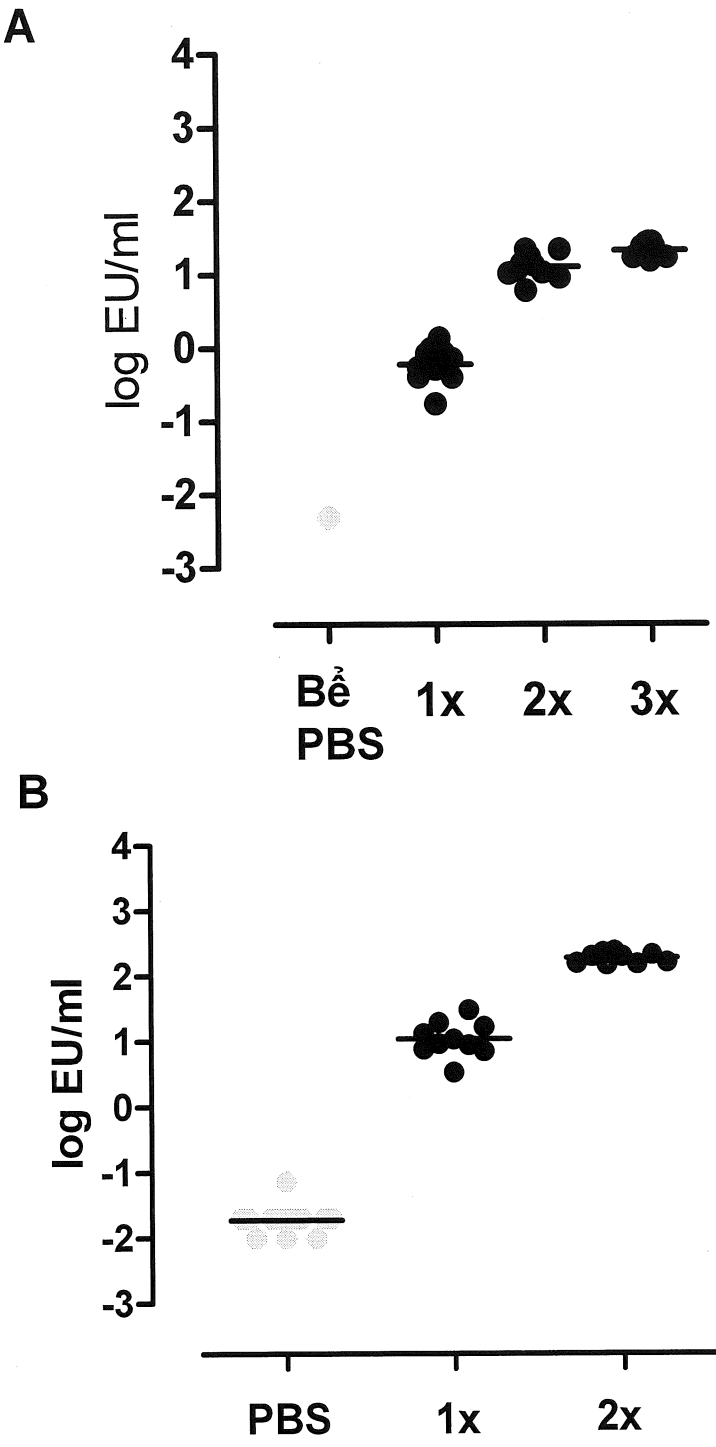

PBS
s127H1-t2-cl18dài
Điểm lâm sàng trung vị
0
1
2
3
4
0
7
14
21
thời gian (ngày)

Hình 13

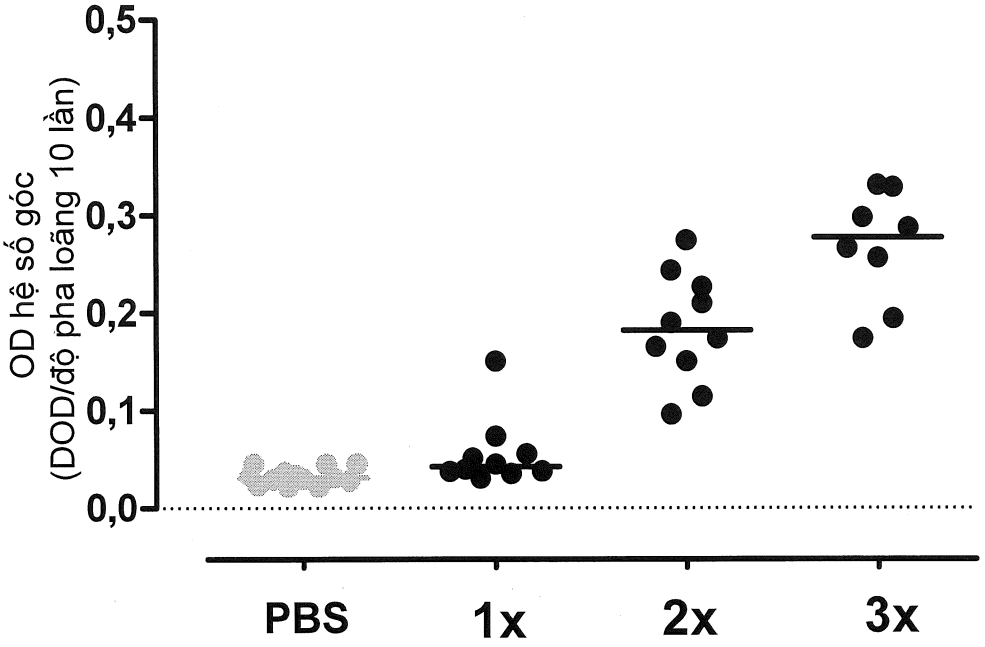
C

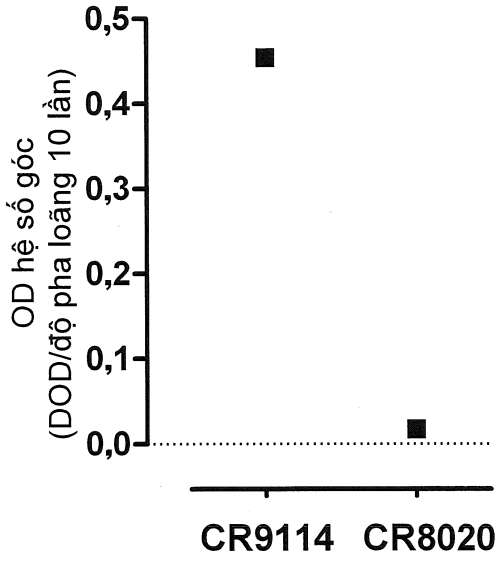


Hình 13 – tiếp


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

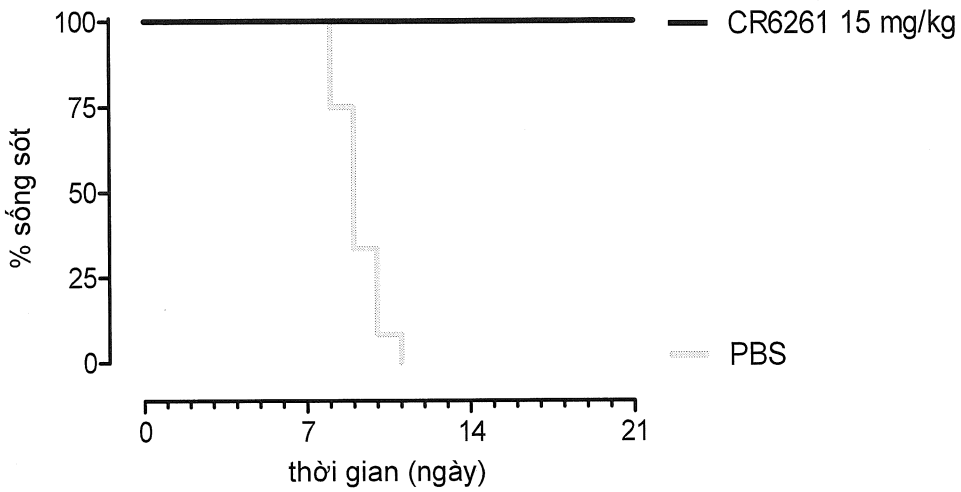
Hình 14


OD hệ số góc
(DOD/độ pha loãng 10 lần)
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0,0
PBS
1x
2x
3x

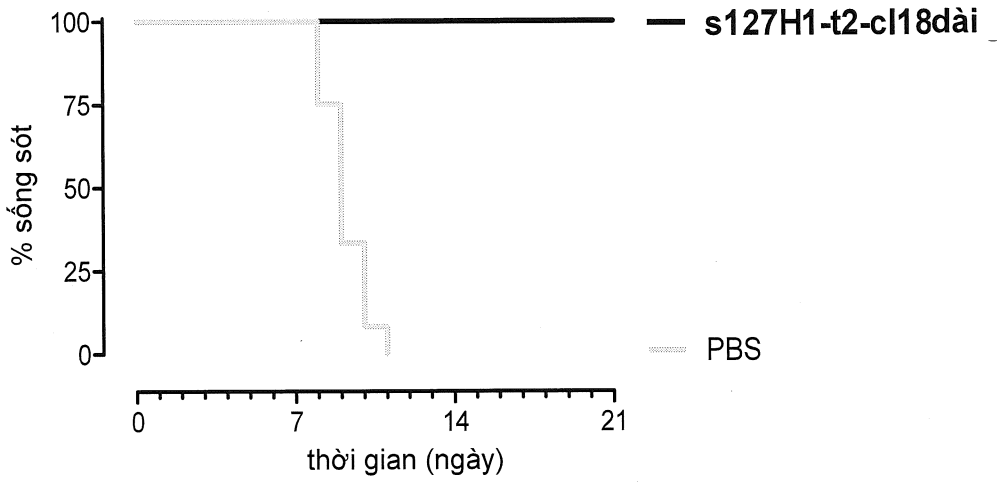

OD hệ số góc
(DOD/độ pha loãng 10 lần)
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0,0
CR9114
CR8020

Hình 15

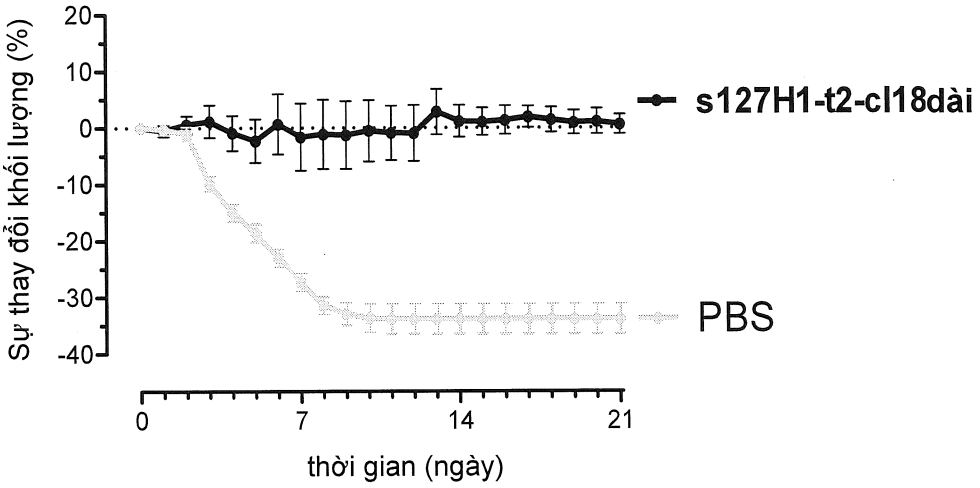
Hình 16A



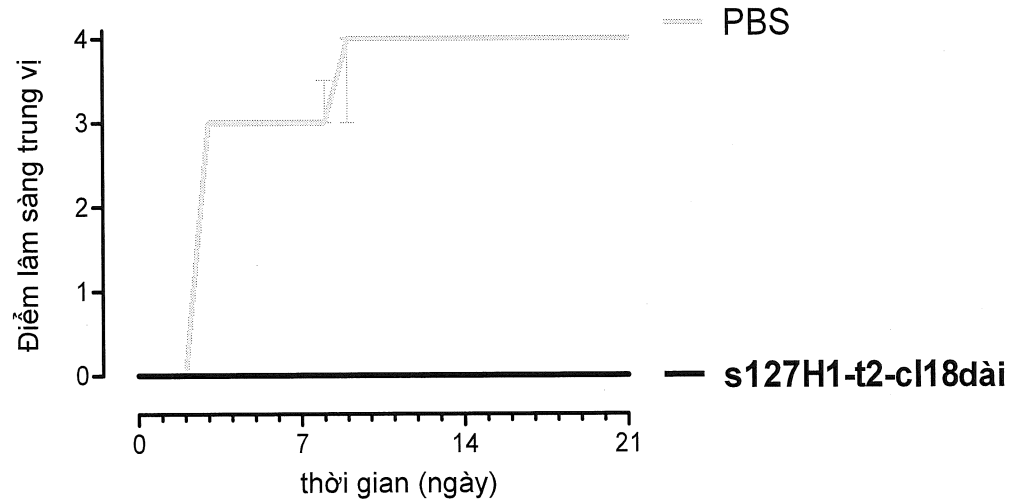
Hình 16B



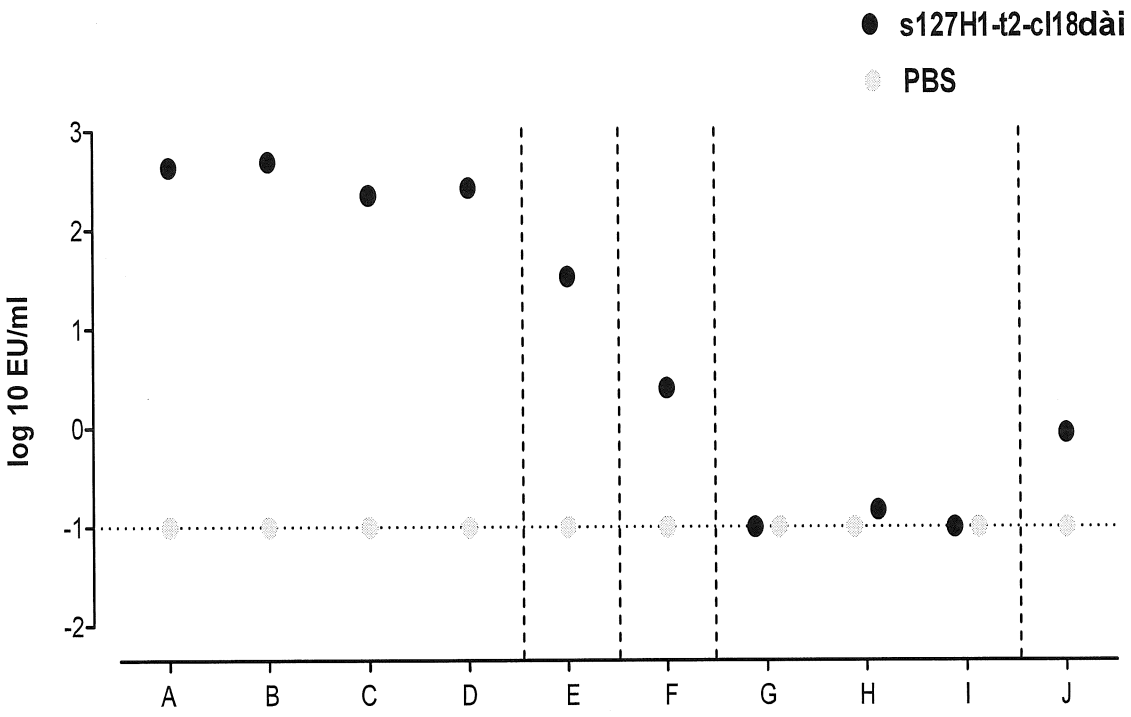
Hình 16C



Hình 16D



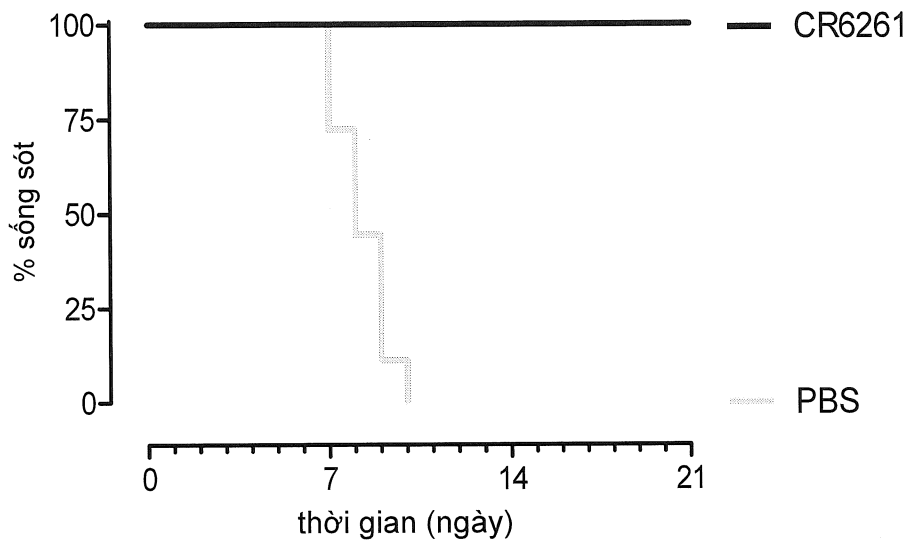
30/60



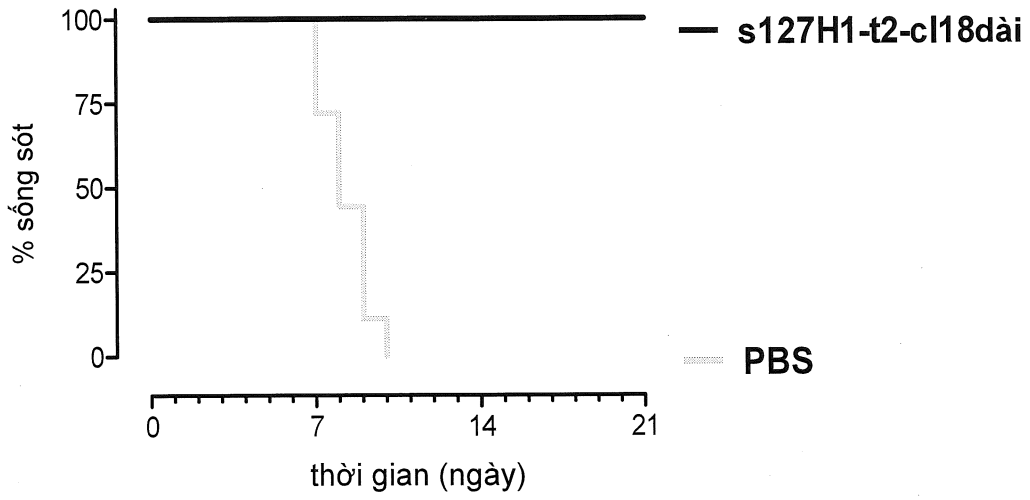
Mã	Chủng
A	H1 A/Brisbane/59/2007
B	H1 A/California/07/09
C	H1 A/New Caledonia/20/1999
D	H1 A/Puerto Rico/8/1934
E	H5 A/Vietnam/1203/2004
F	H9 A/Hong Kong/ 1073/1999
G	H3 A/Brisbane/10/2007
H	H3 A/Wisconsin/67/2005
I	H3 A/Texas/50/2012
J	H7 A/Netherlands/219/03

Hình 17

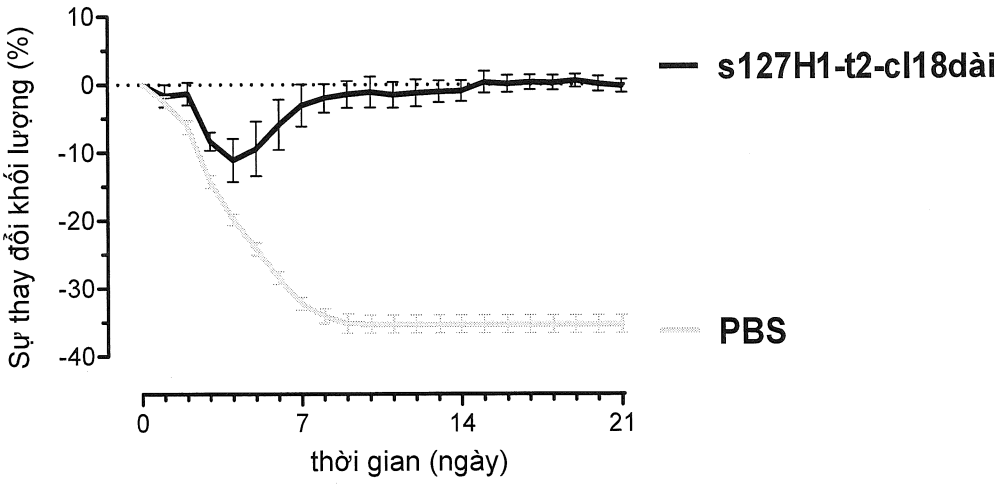
Hình 18A



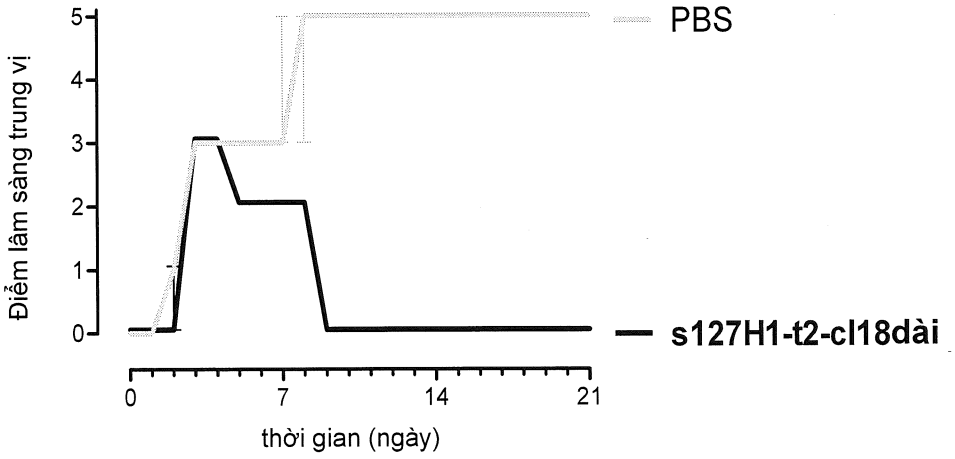
Hình 18B

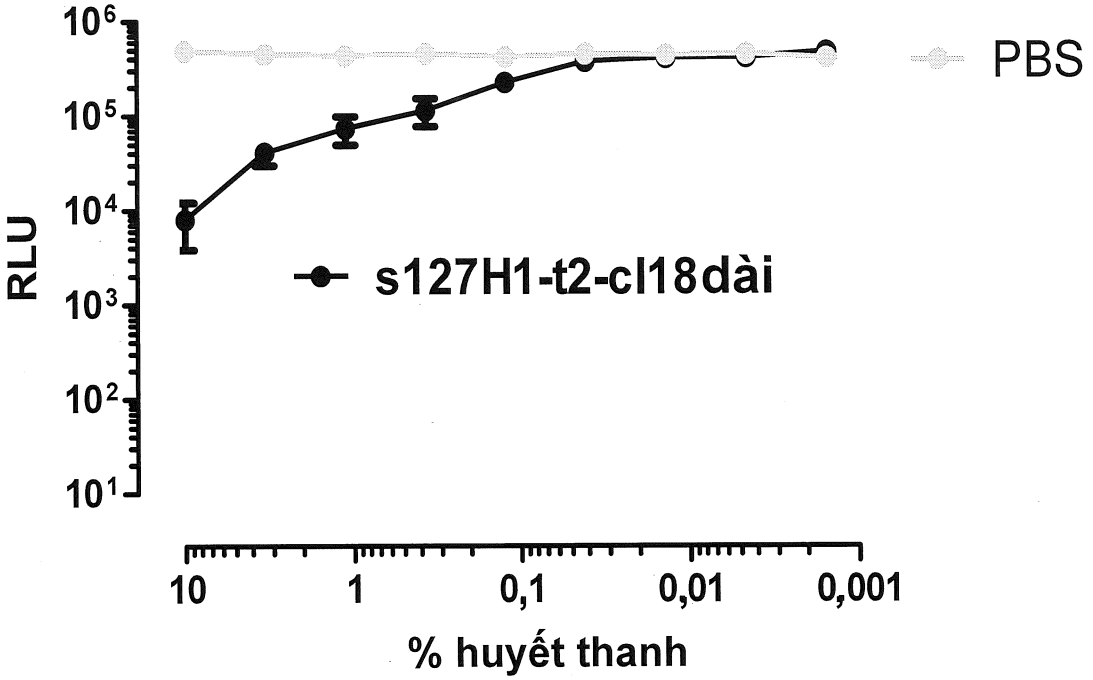


Hình 18C



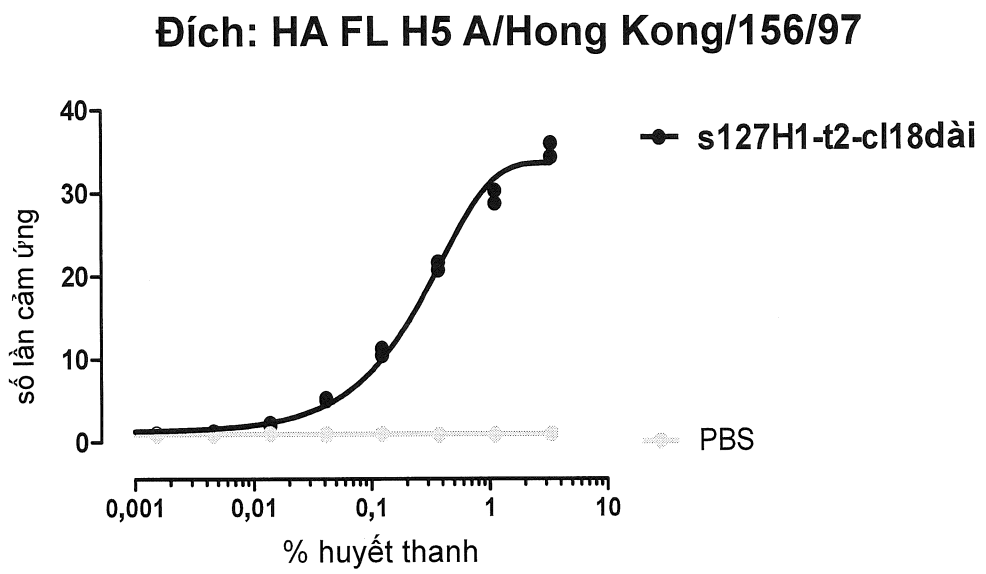
Hình 18D



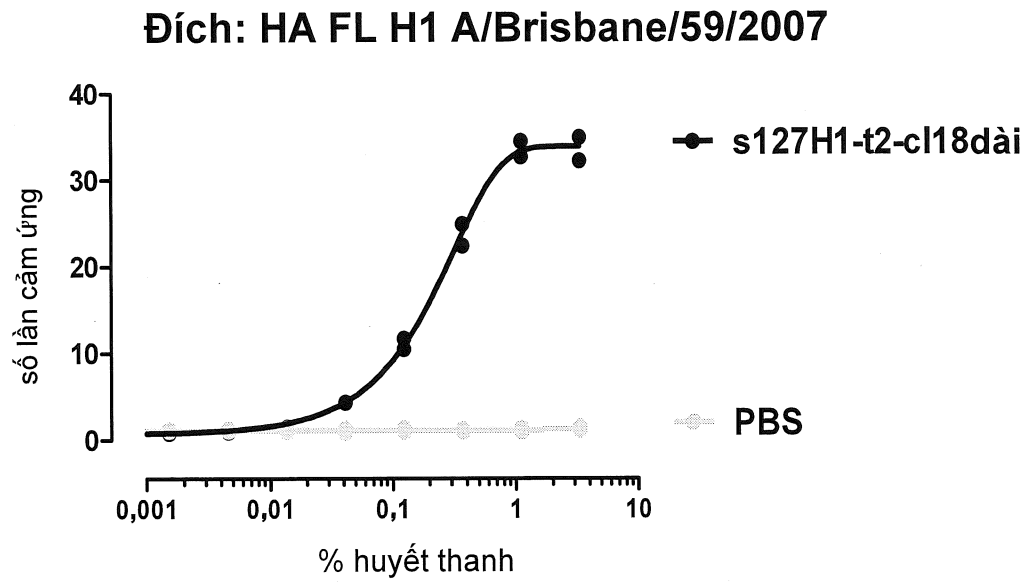

RLU
10^6
10^5
10^4
10^3
10^2
10^1
PBS
s127H1-t2-cl18dài
10
1
0,1
0,01
0,001
% huyết thanh

Hình 19

Hình 20A

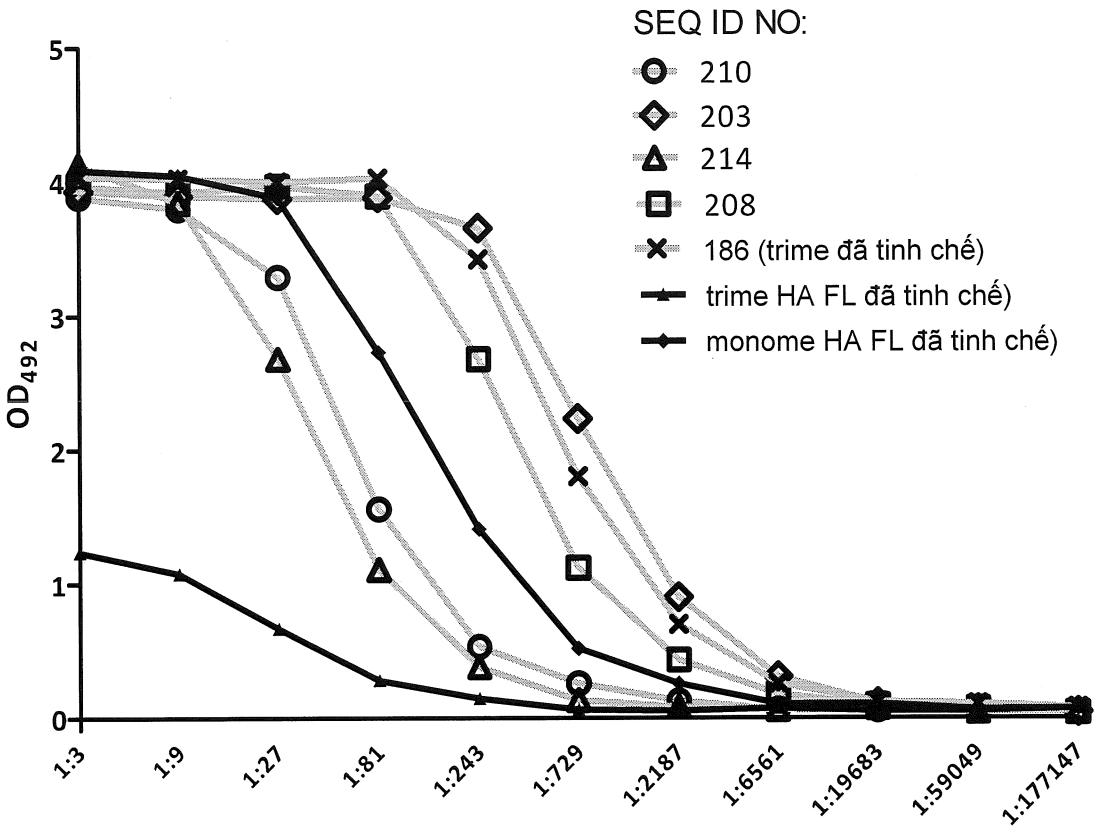


Hình 20B



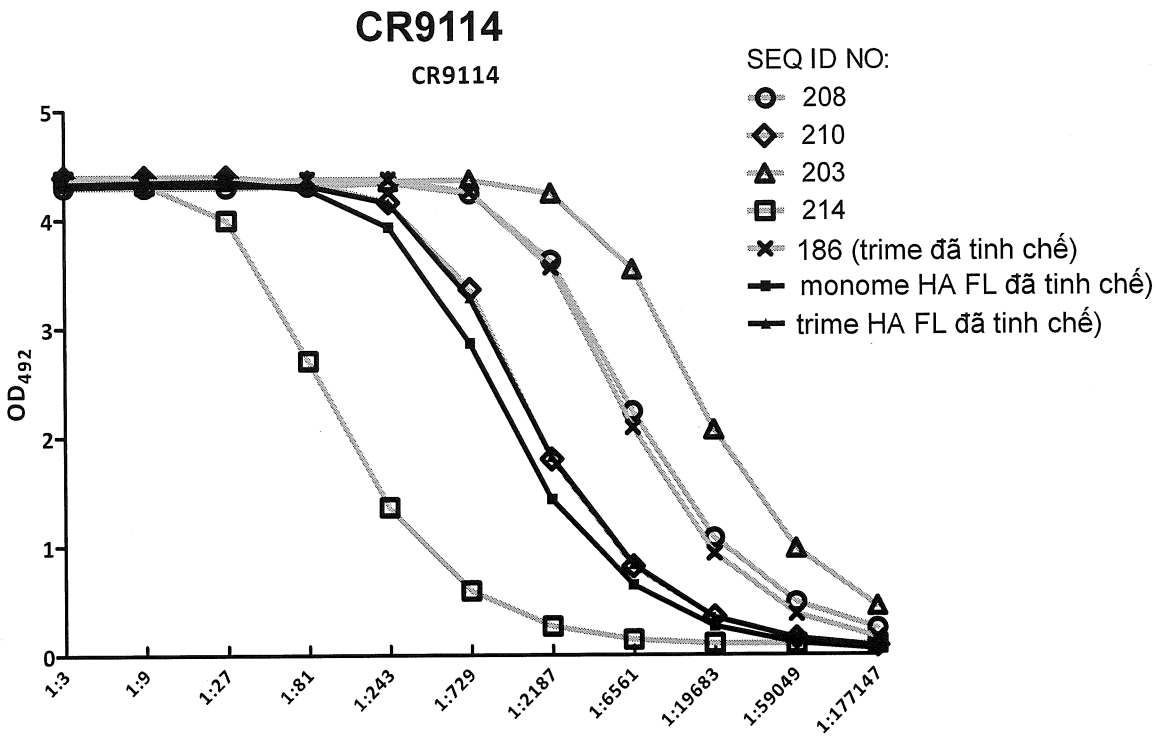
35/60

Kẹp CR9114

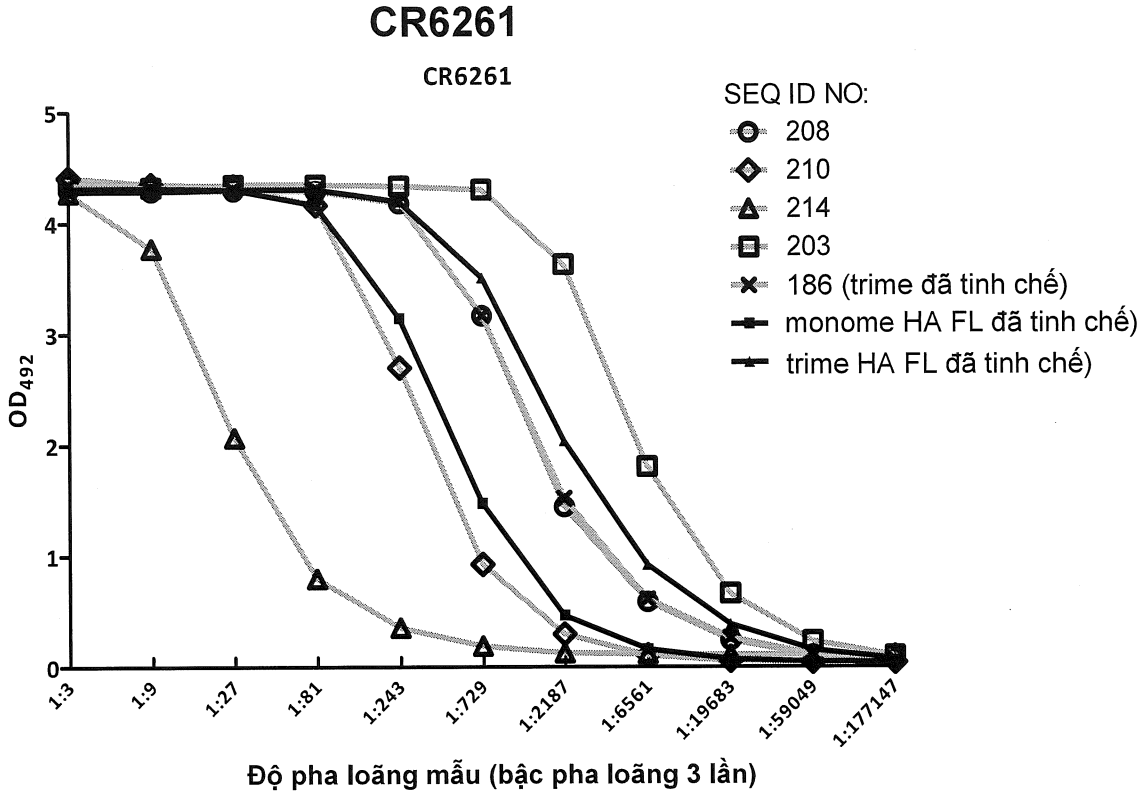


Hình 21 A

36/60



Hình 21 B

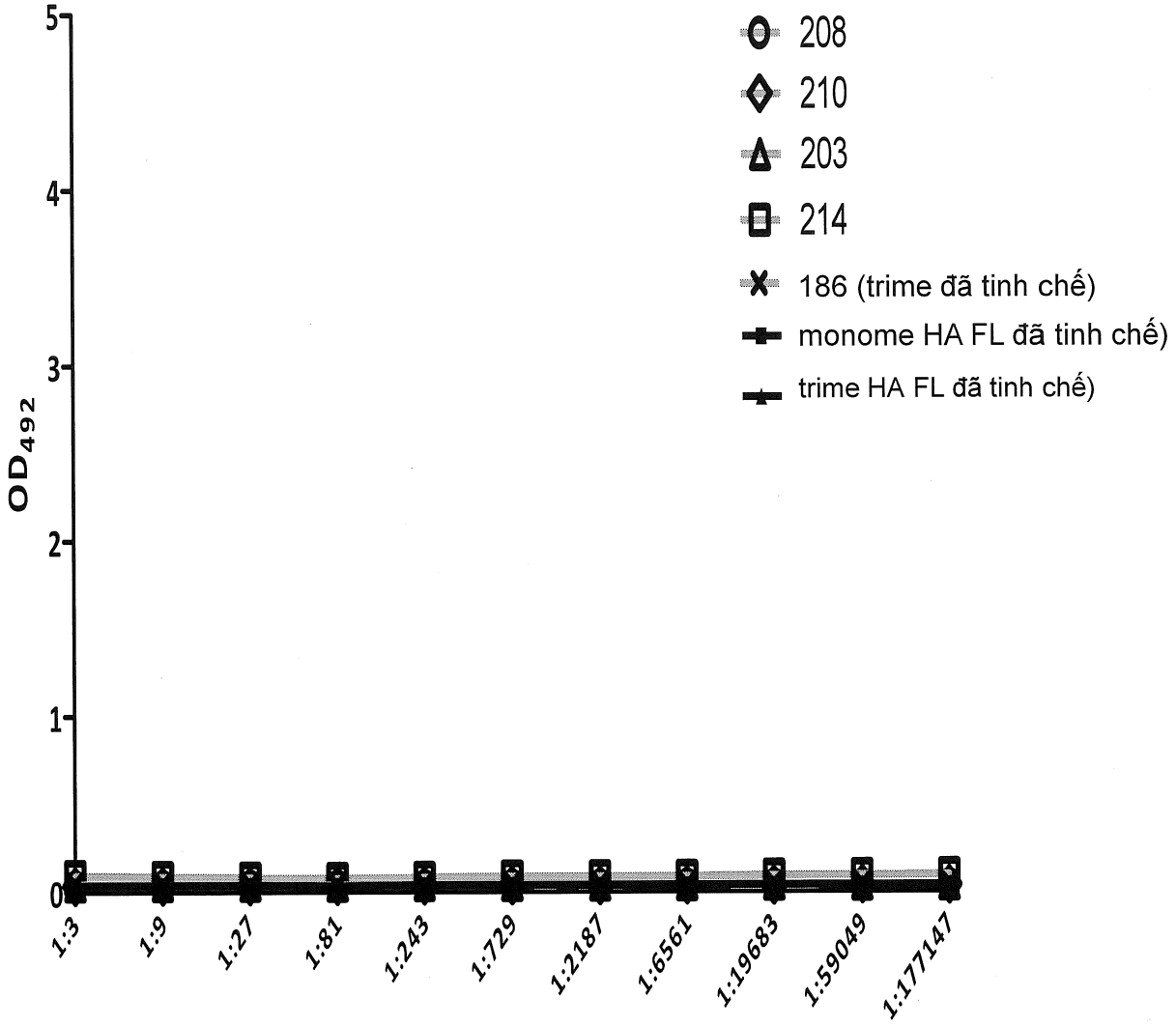


Độ pha loãng mẫu (bậc pha loãng 3 lần)

Hình 21 C

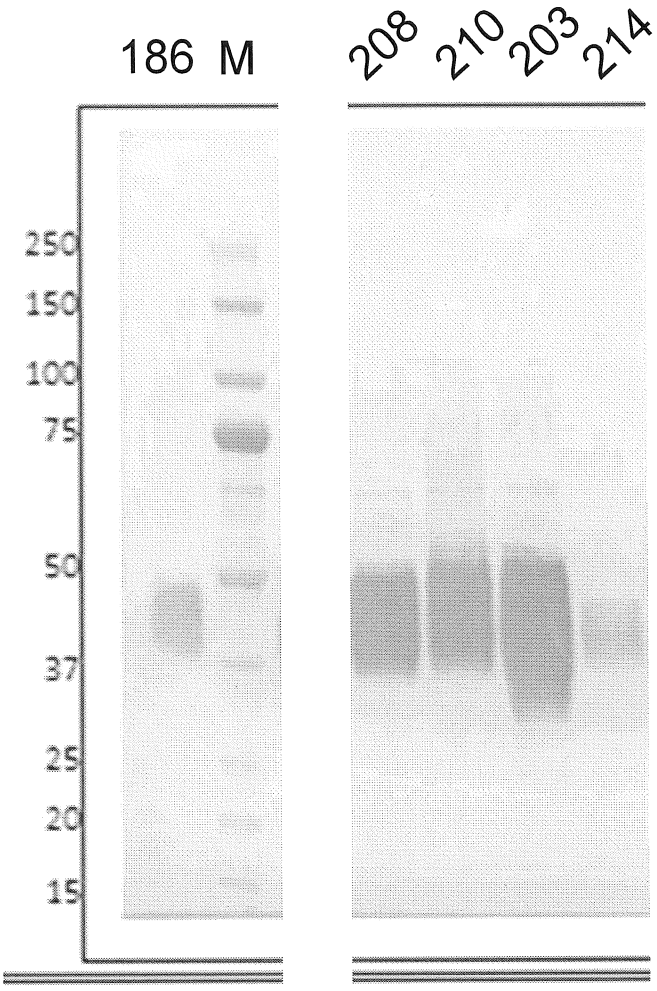
38/60

CR8020

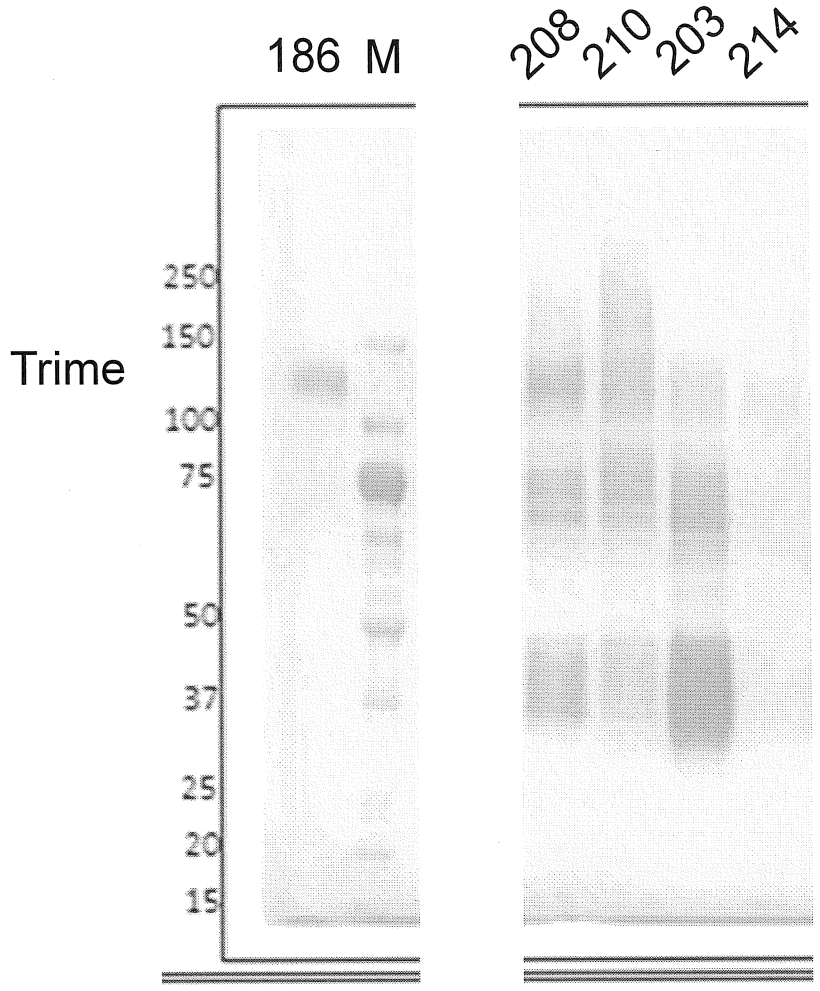


Độ pha loãng mẫu (bậc pha loãng 3 lần)

Hình 21 D

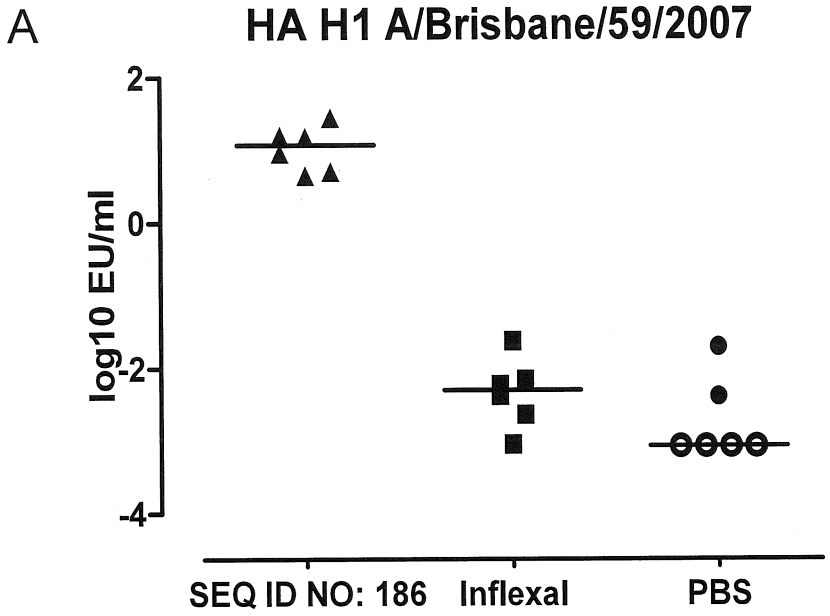


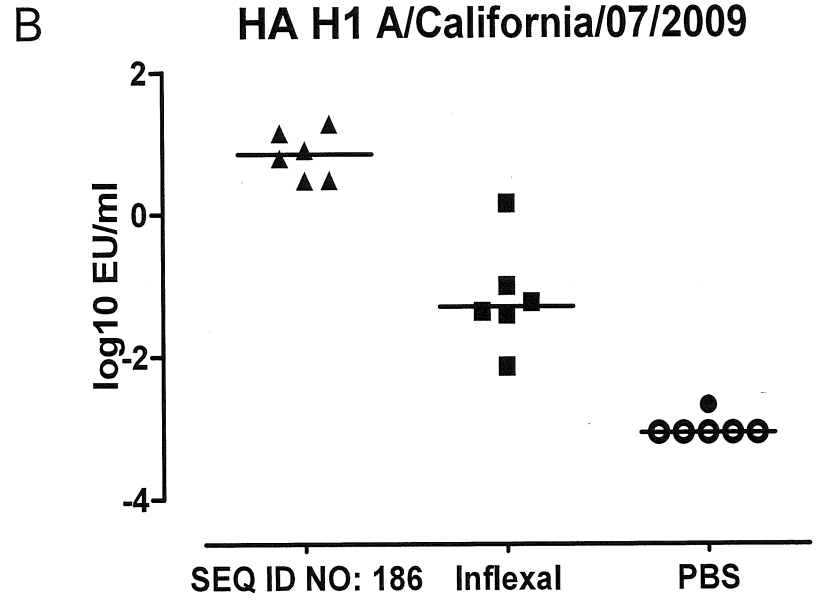
Hình 22



Hình 22 – tiếp

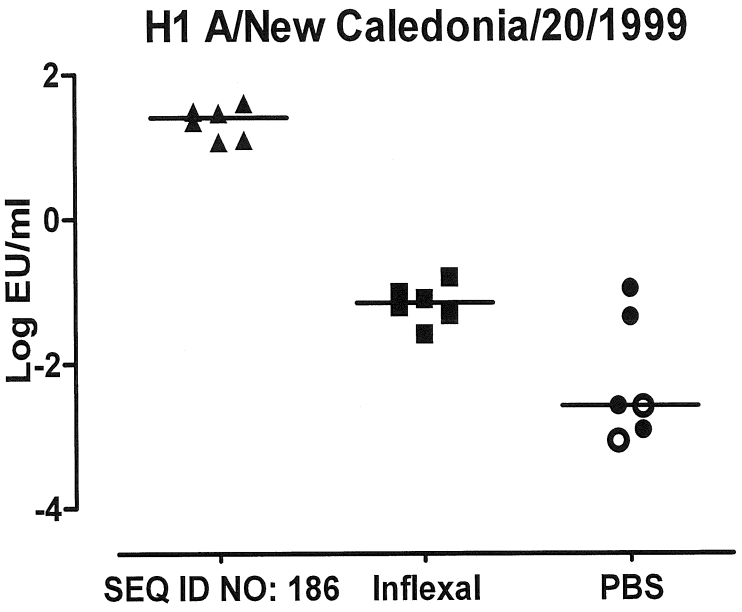
41/60


A
HA H1 A/Brisbane/59/2007
log10 EU/ml
2
0
-2
-4
SEQ ID NO: 186
Inflexal
PBS

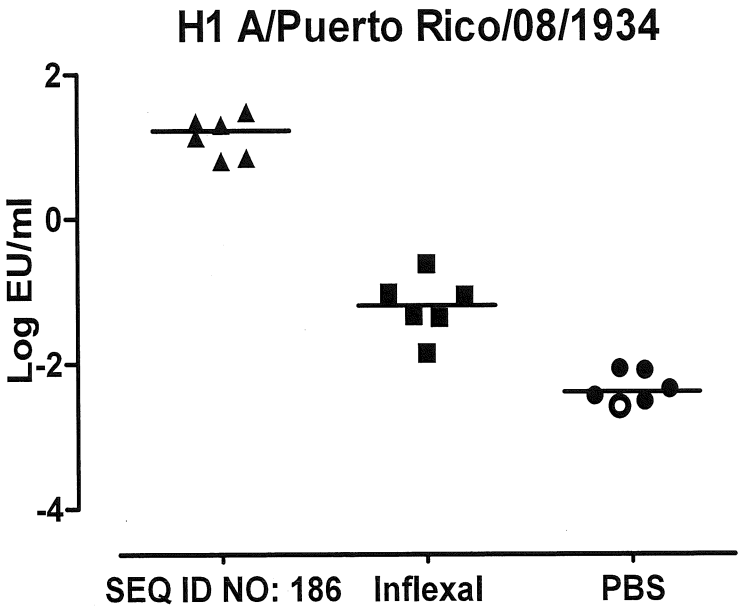

B
HA H1 A/California/07/2009
log10 EU/ml
2
0
-2
-4
SEQ ID NO: 186
Inflexal
PBS

Hình 23

C

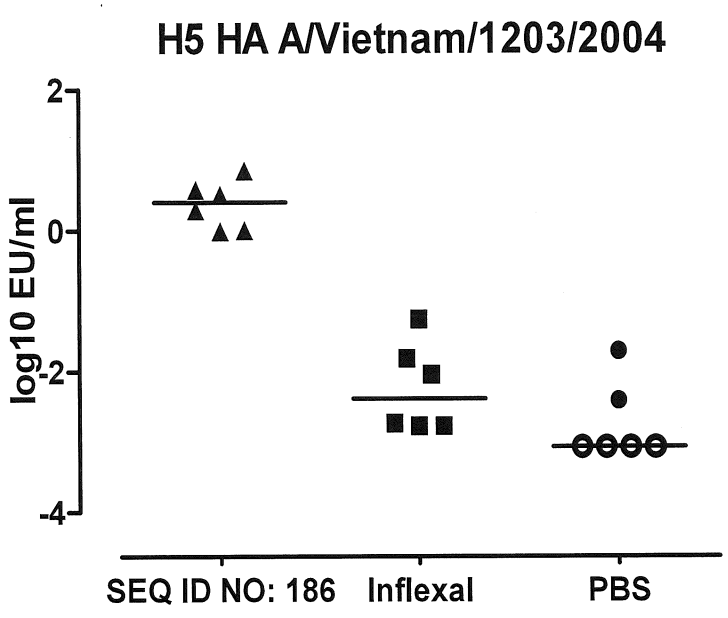


D

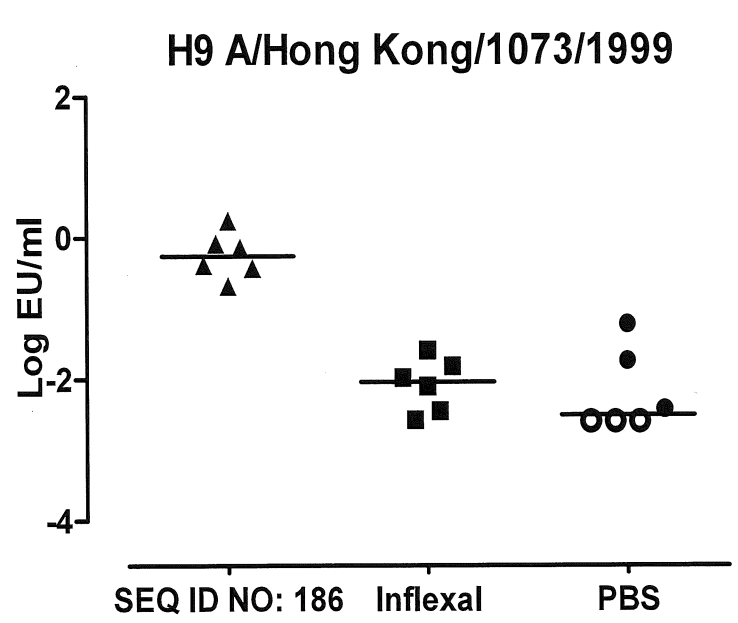


Hình 23 – tiếp

E

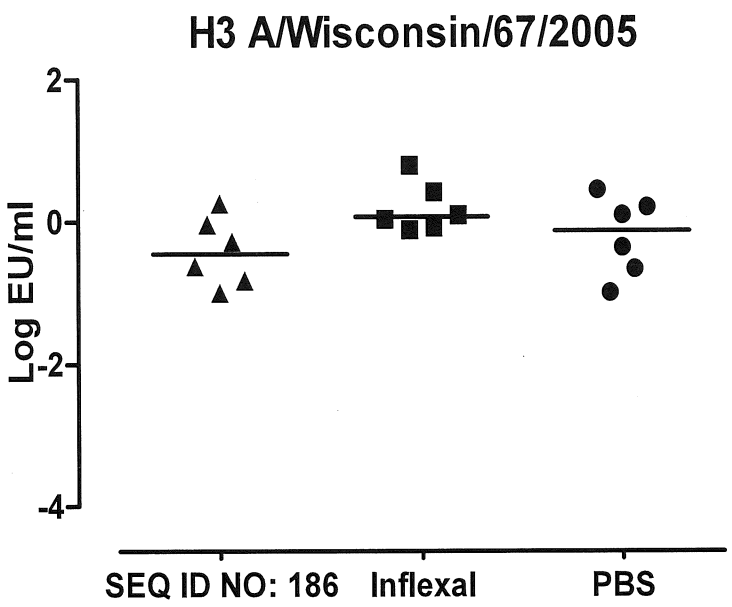


F

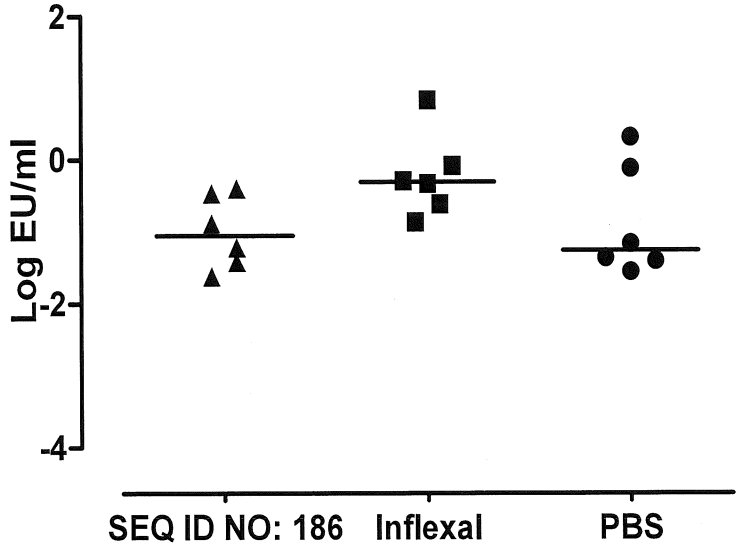


Hình 23 – tiếp

G

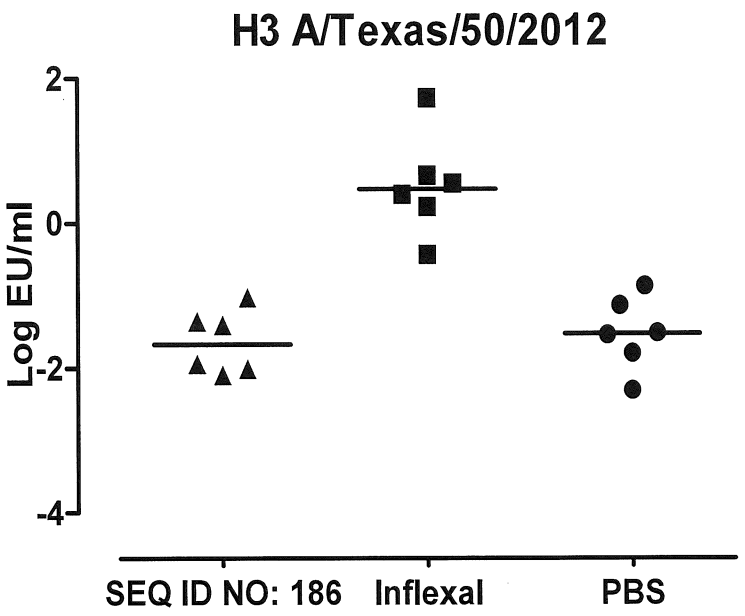


H

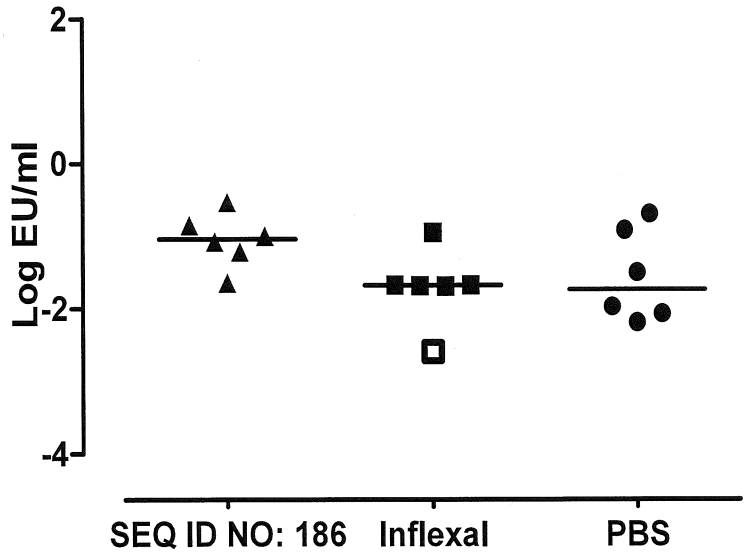


Hình 23 – tiếp

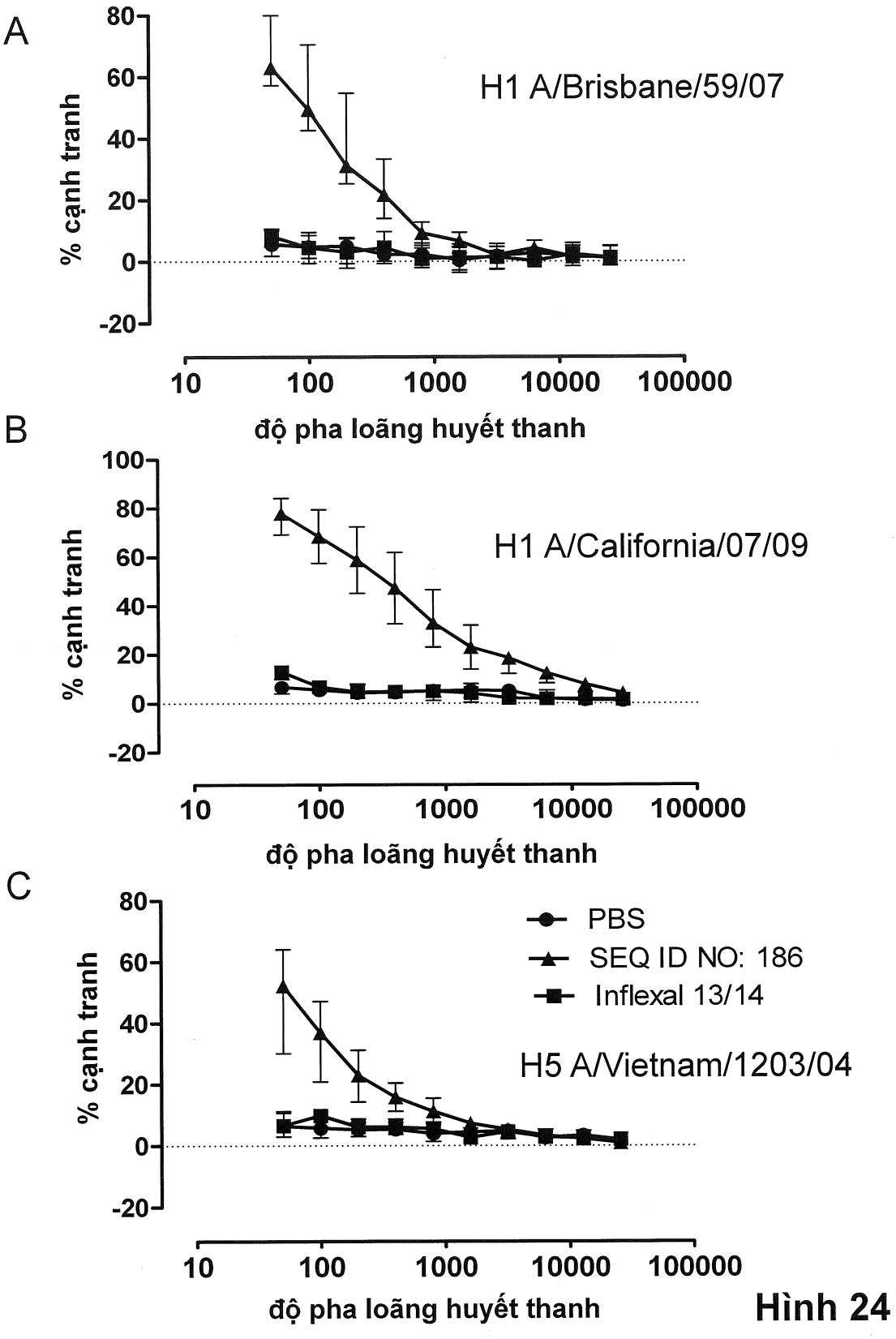
I



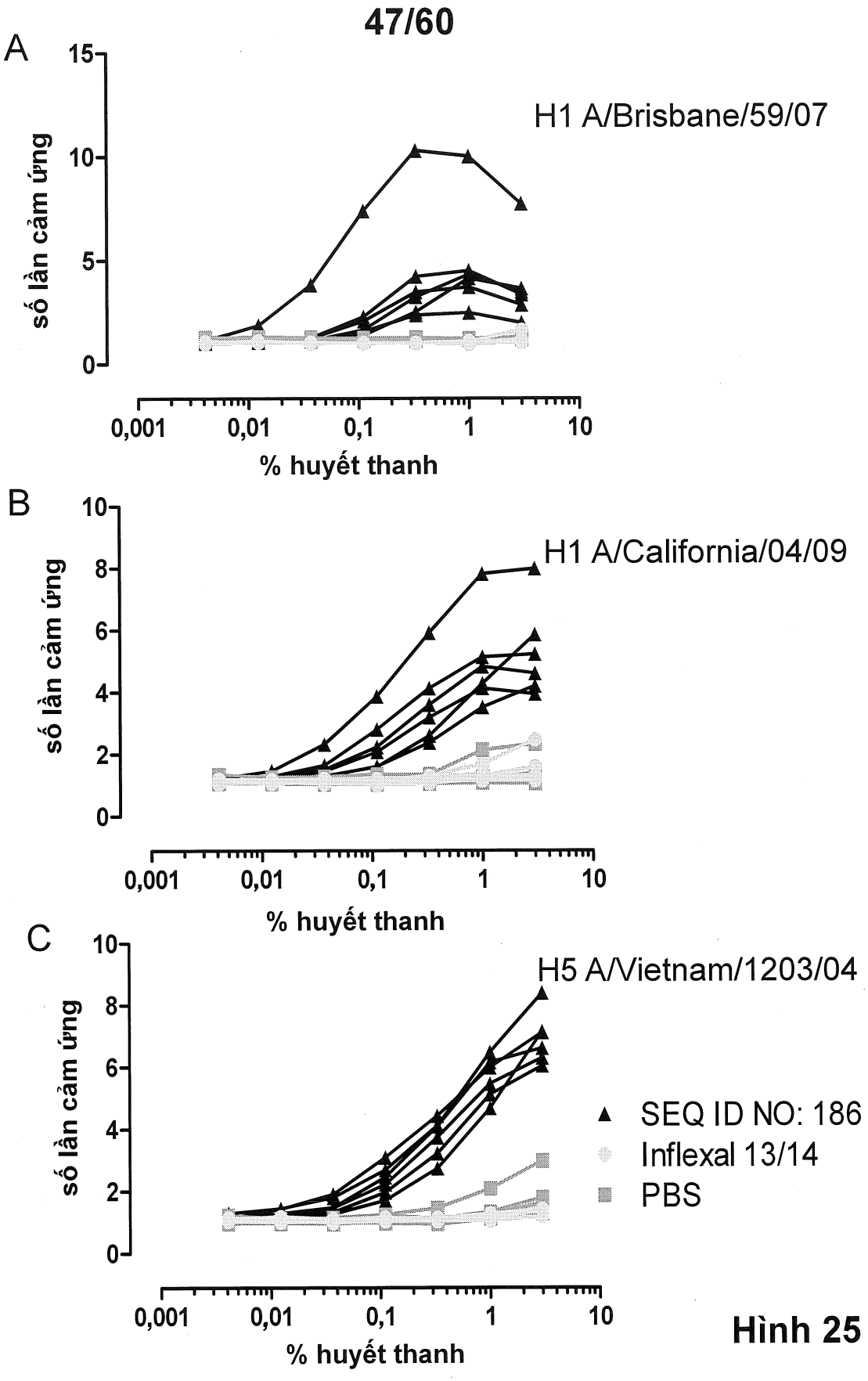
J



Hình 23 – tiếp

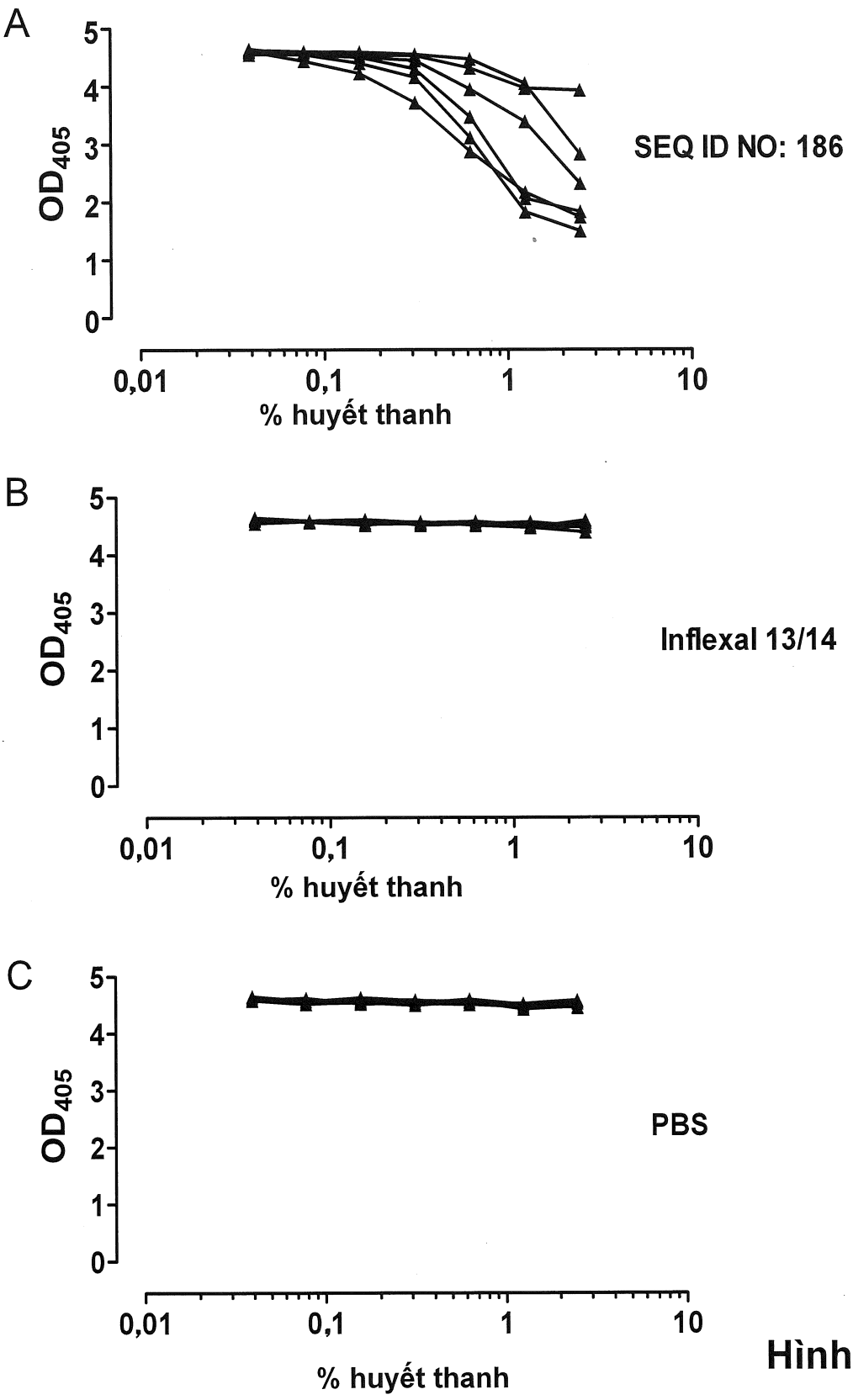

A
80
60
40
20
0
-20
% cạnh tranh
H1 A/Brisbane/59/07
10
100
1000
10000
100000
độ pha loãng huyết thanh
B
100
80
60
40
20
0
-20
% cạnh tranh
H1 A/California/07/09
10
100
1000
10000
100000
độ pha loãng huyết thanh
C
80
60
40
20
0
-20
% cạnh tranh
PBS
SEQ ID NO: 186
Inflexal 13/14
H5 A/Vietnam/1203/04
10
100
1000
10000
100000
độ pha loãng huyết thanh

Hình 24

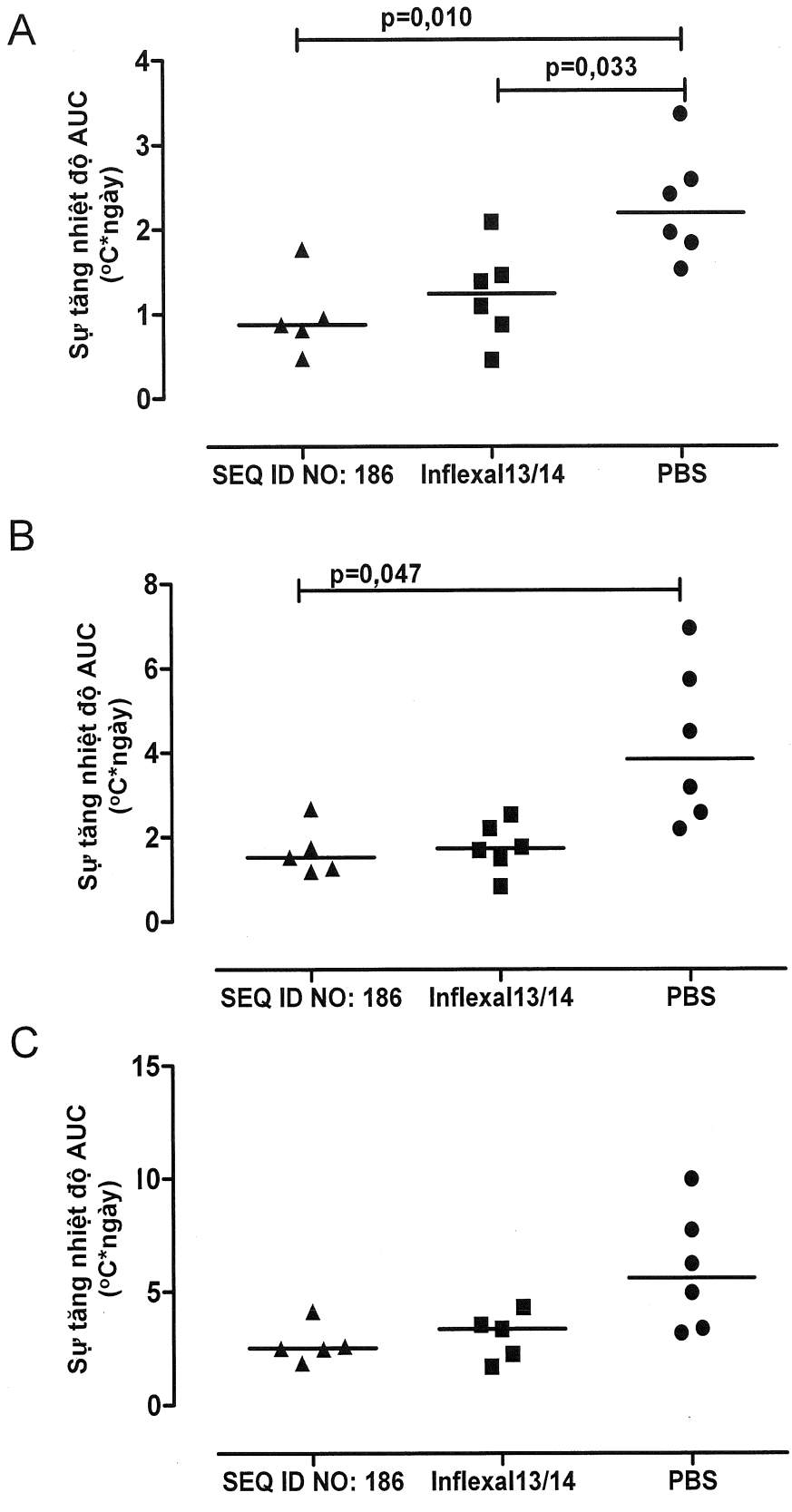

47/60
A
H1 A/Brisbane/59/07
số lần cảm ứng
% huyết thanh
B
H1 A/California/04/09
số lần cảm ứng
% huyết thanh
C
H5 A/Vietnam/1203/04
số lần cảm ứng
% huyết thanh
SEQ ID NO: 186
Inflexal 13/14
PBS

Hình 25

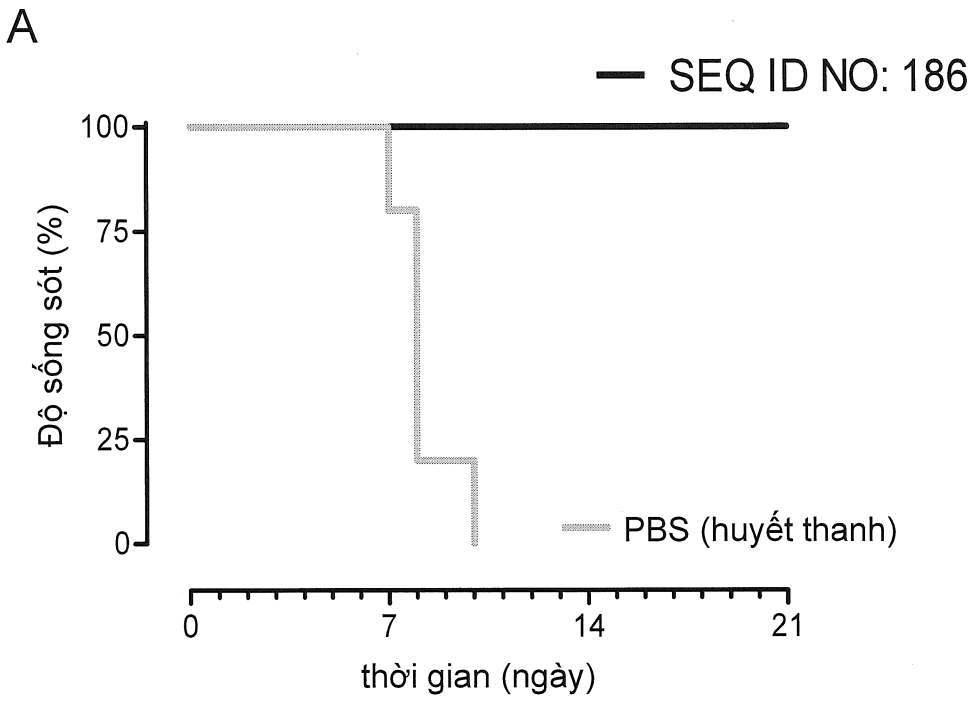
48/60

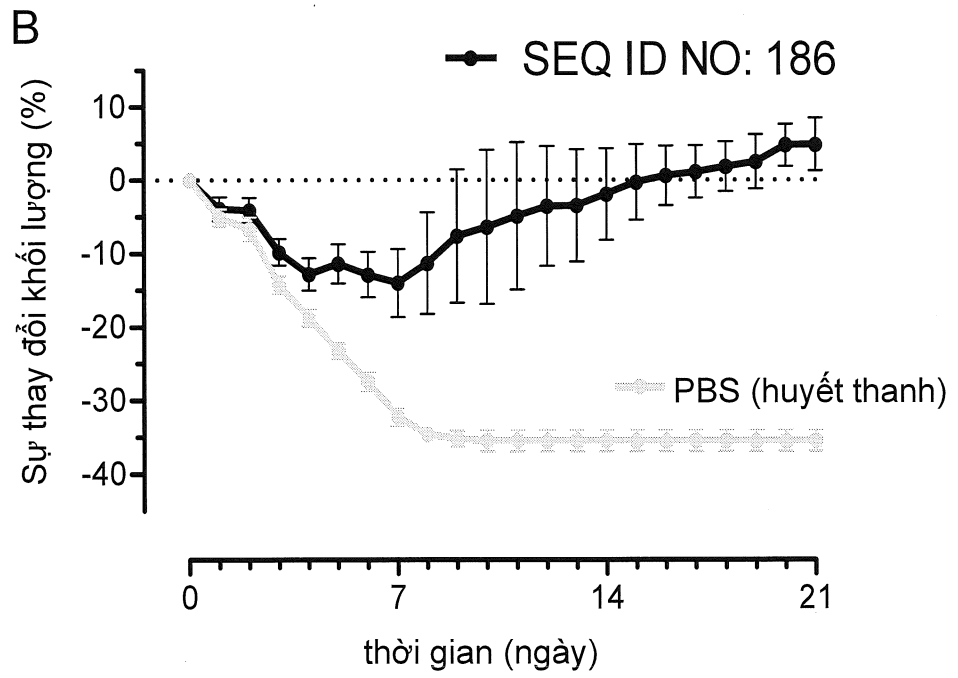

A
5
4
3
2
1
0
OD405
0,01
0,1
1
10
% huyết thanh
SEQ ID NO: 186
B
5
4
3
2
1
0
OD405
0,01
0,1
1
10
% huyết thanh
Inflexal 13/14
C
5
4
3
2
1
0
OD405
0,01
0,1
1
10
% huyết thanh
PBS

Hình 26

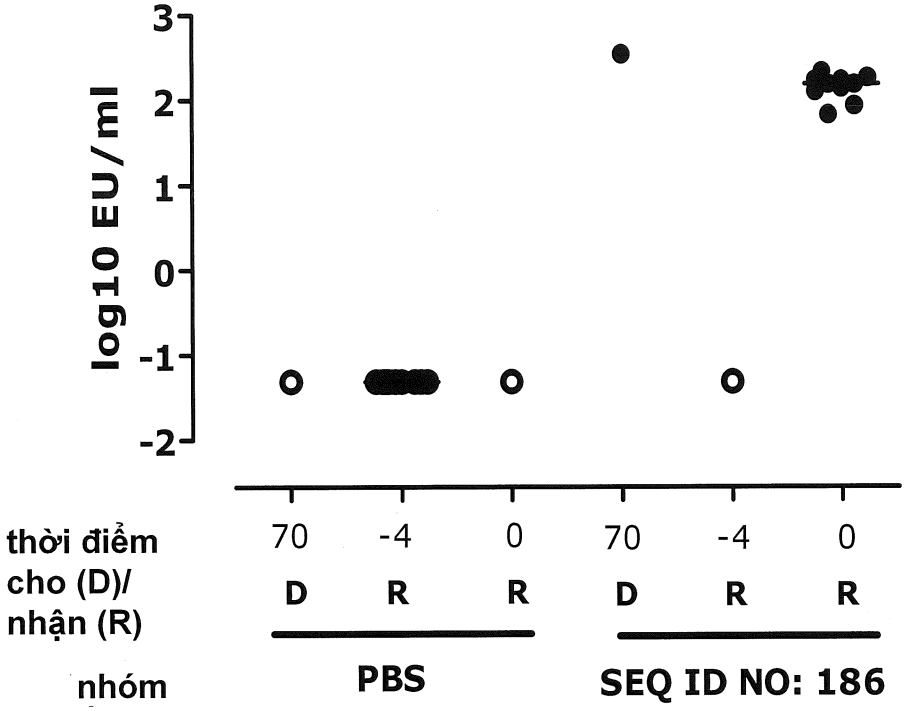

A
p=0,010
p=0,033
Sự tăng nhiệt độ AUC (°C*ngày)
0
1
2
3
4
SEQ ID NO: 186
Inflexal13/14
PBS
B
p=0,047
Sự tăng nhiệt độ AUC (°C*ngày)
0
2
4
6
8
SEQ ID NO: 186
Inflexal13/14
PBS
C
Sự tăng nhiệt độ AUC (°C*ngày)
0
5
10
15
SEQ ID NO: 186
Inflexal13/14
PBS

Hình 27

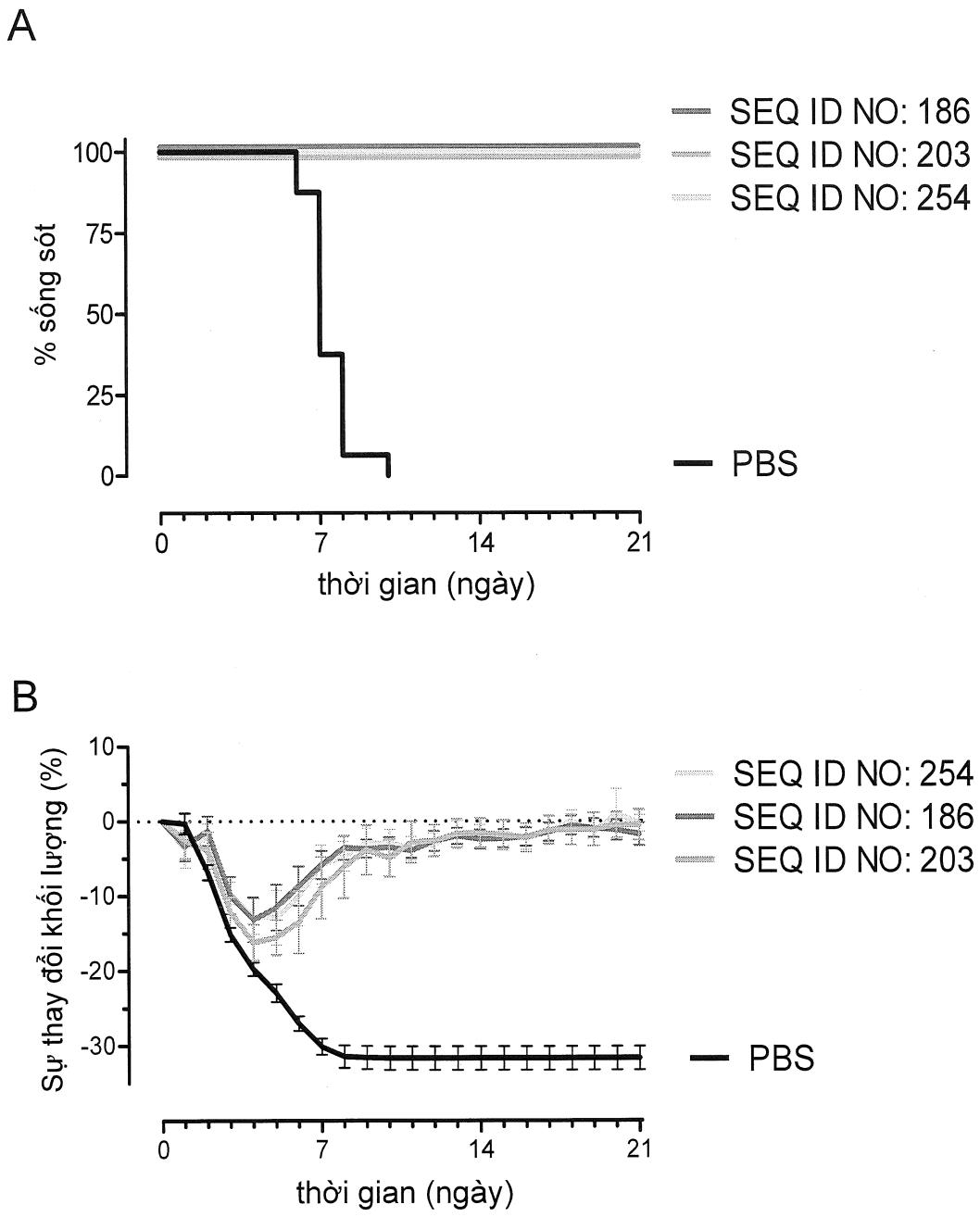

A
SEQ ID NO: 186
100
75
50
25
0
Độ sống sót (%)
PBS (huyết thanh)
0
7
14
21
thời gian (ngày)


B
SEQ ID NO: 186
10
0
-10
-20
-30
-40
Sự thay đổi khối lượng (%)
PBS (huyết thanh)
0
7
14
21
thời gian (ngày)

Hình 28

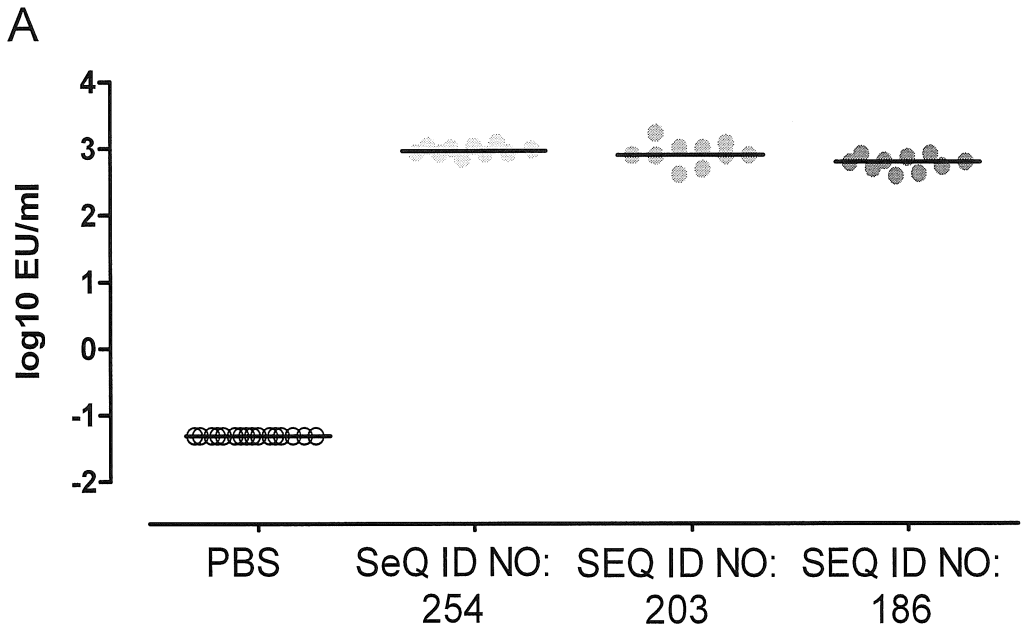

log10 EU/ml
3
2
1
0
-1
-2
thời điểm cho (D)/ nhận (R)
70
-4
0
70
-4
0
D
R
R
D
R
R
nhóm
PBS
SEQ ID NO: 186

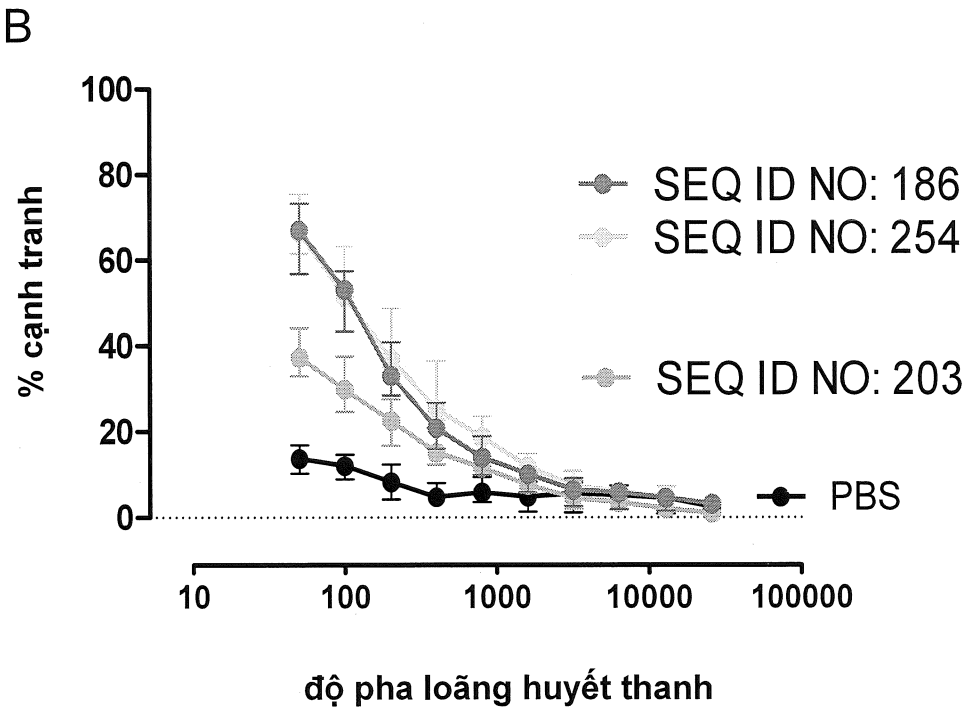
Hình 29


A
SEQ ID NO: 186
SEQ ID NO: 203
SEQ ID NO: 254
PBS
% sống sót
100
75
50
25
0
0
7
14
21
thời gian (ngày)
B
SEQ ID NO: 254
SEQ ID NO: 186
SEQ ID NO: 203
PBS
Sự thay đổi khối lượng (%)
10
0
-10
-20
-30
0
7
14
21
thời gian (ngày)

Hình 30

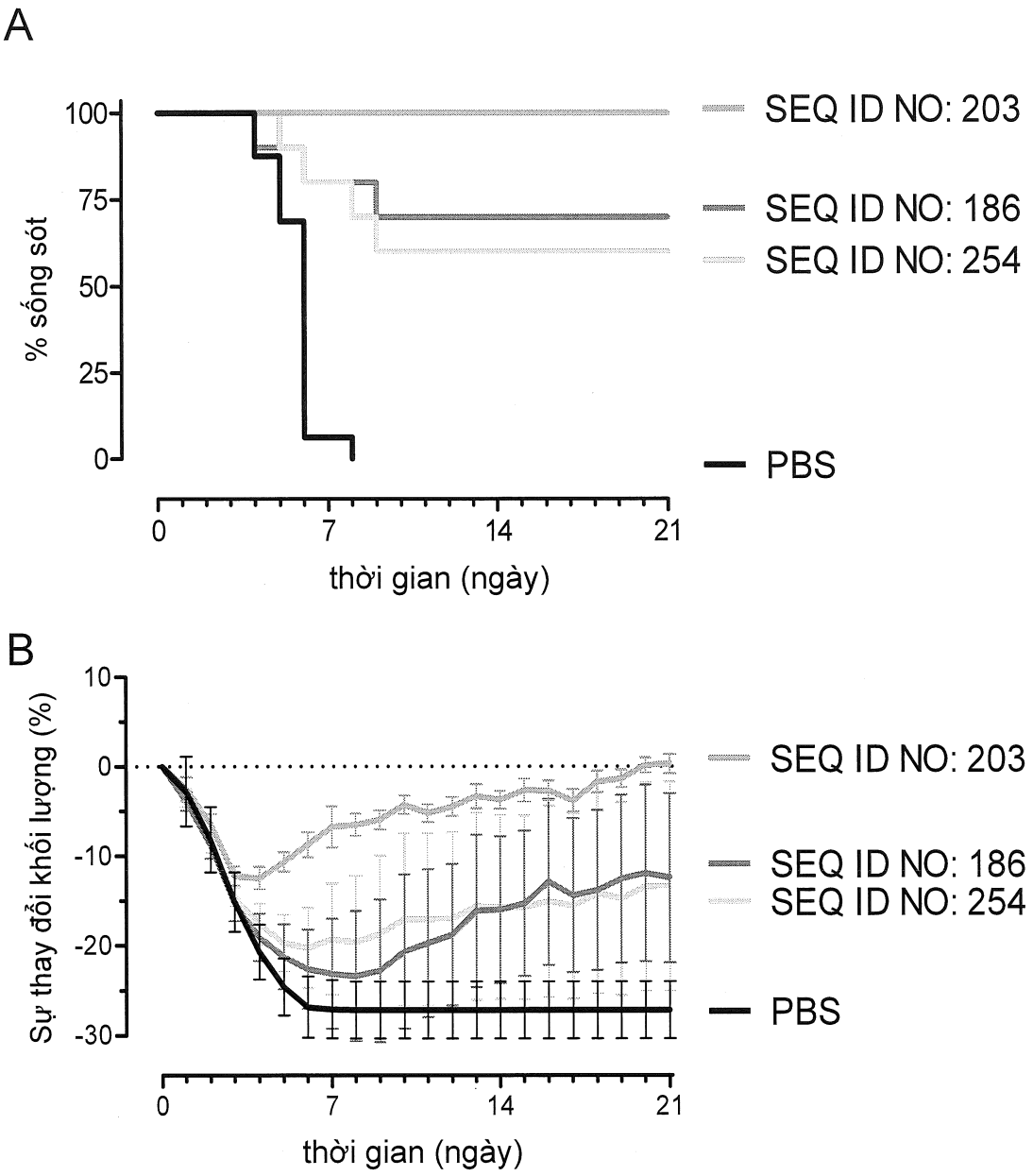
53/60


A
log10 EU/ml
4
3
2
1
0
-1
-2
PBS
SeQ ID NO: 254
SEQ ID NO: 203
SEQ ID NO: 186


B
% cạnh tranh
100
80
60
40
20
0
SEQ ID NO: 186
SEQ ID NO: 254
SEQ ID NO: 203
PBS
10
100
1000
10000
100000
độ pha loãng huyết thanh

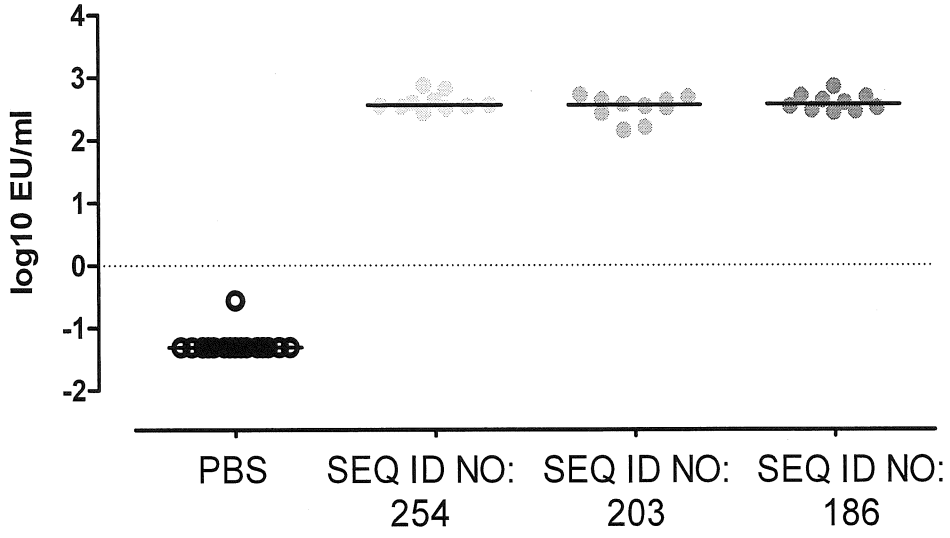
Hình 31

54/60

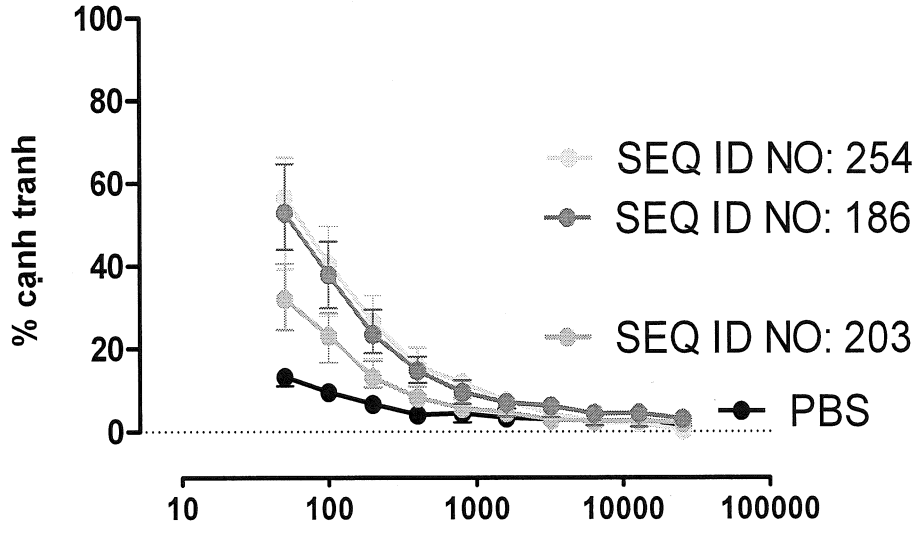

A
100
75
50
25
0
% sống sót
0
7
14
21
thời gian (ngày)
SEQ ID NO: 203
SEQ ID NO: 186
SEQ ID NO: 254
PBS
B
10
0
-10
-20
-30
Sự thay đổi khối lượng (%)
0
7
14
21
thời gian (ngày)
SEQ ID NO: 203
SEQ ID NO: 186
SEQ ID NO: 254
PBS

Hình 32

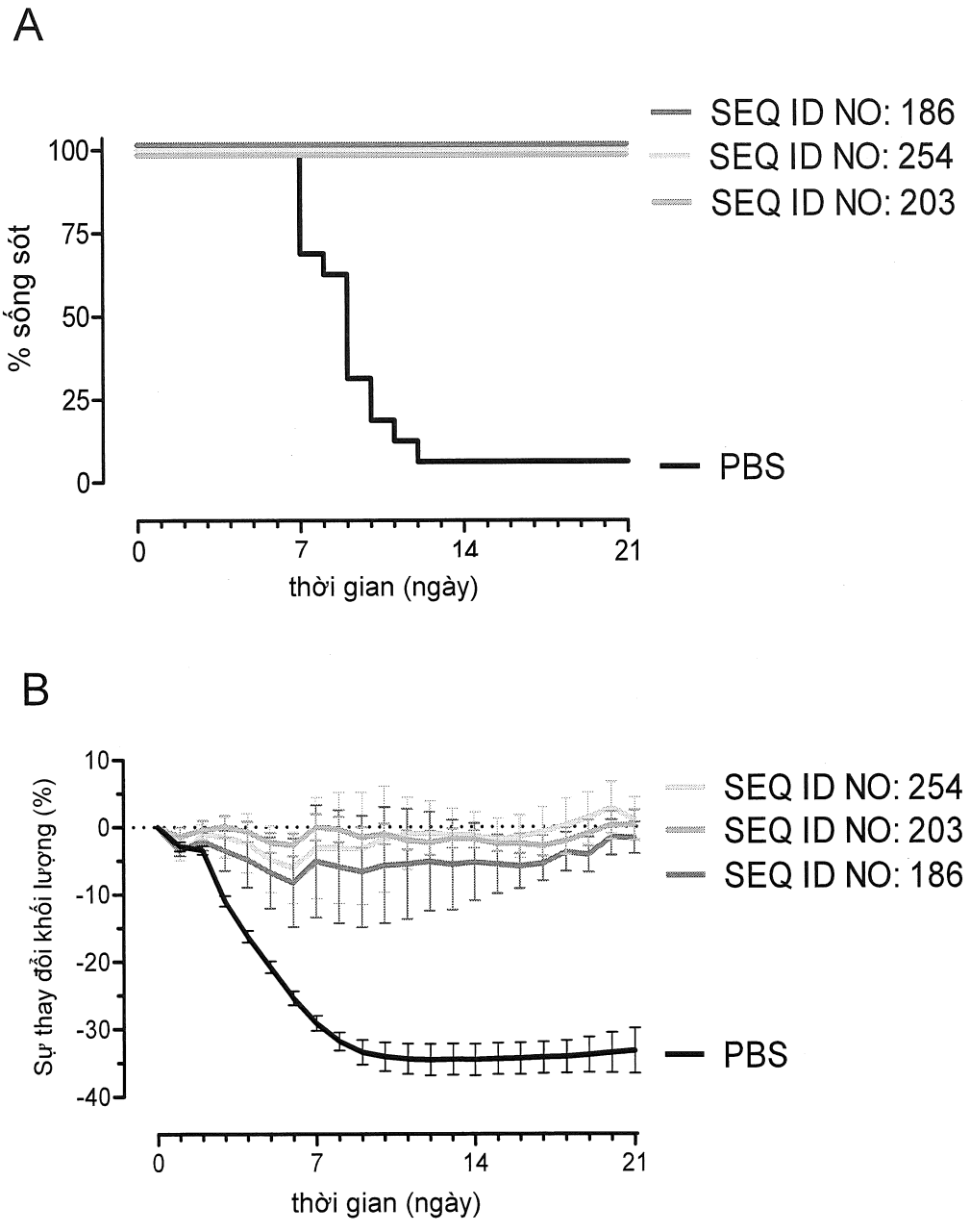
A


log10 EU/ml
4
3
2
1
0
-1
-2
PBS
SEQ ID NO: 254
SEQ ID NO: 203
SEQ ID NO: 186

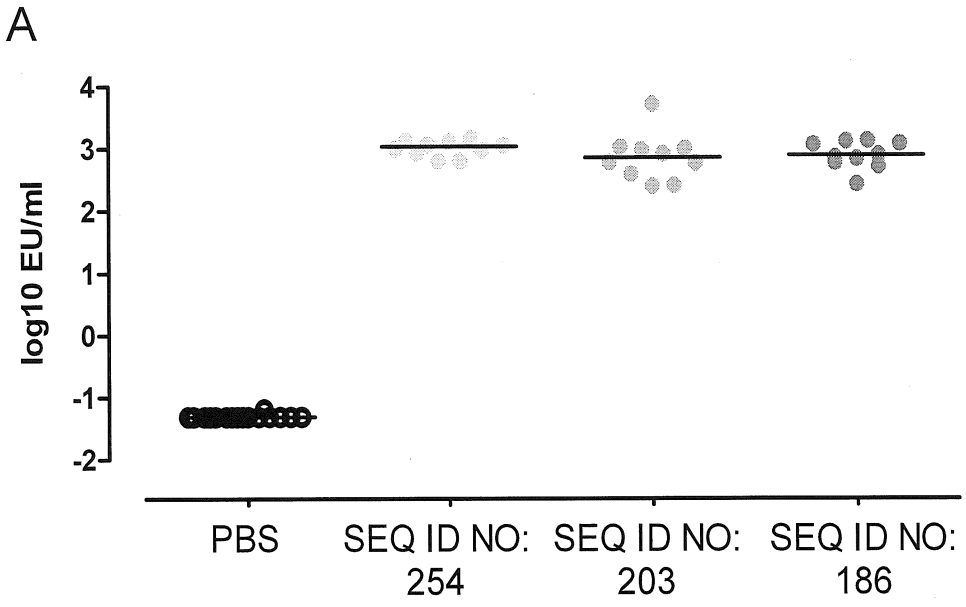
B

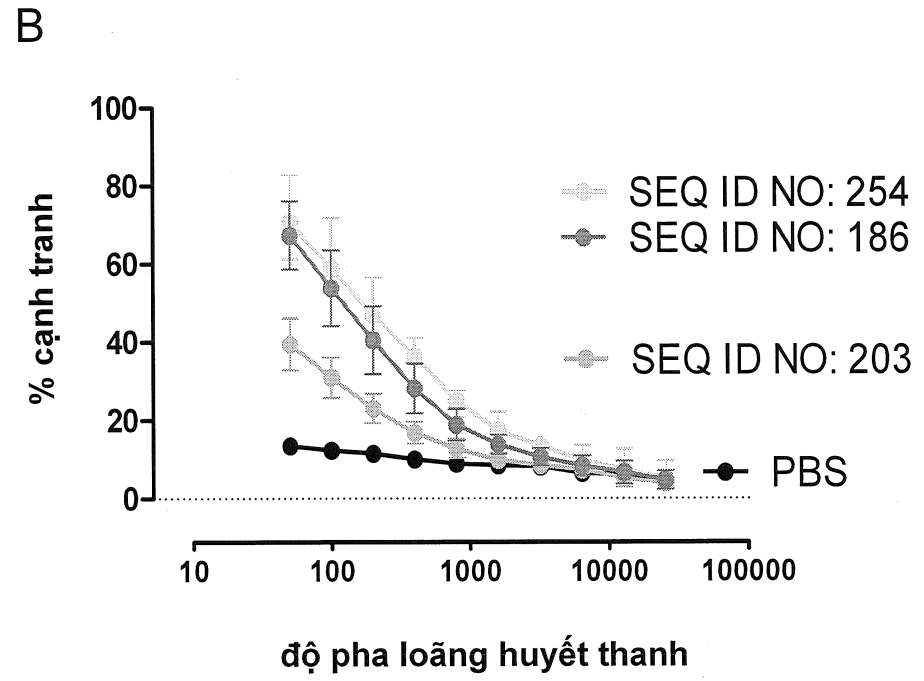

% cạnh tranh
100
80
60
40
20
0
10
100
1000
10000
100000
SEQ ID NO: 254
SEQ ID NO: 186
SEQ ID NO: 203
PBS
độ pha loãng huyết thanh

Hình 33


A
SEQ ID NO: 186
SEQ ID NO: 254
SEQ ID NO: 203
PBS
% sống sót
100
75
50
25
0
0
7
14
21
thời gian (ngày)
B
SEQ ID NO: 254
SEQ ID NO: 203
SEQ ID NO: 186
PBS
Sự thay đổi khối lượng (%)
10
0
-10
-20
-30
-40
0
7
14
21
thời gian (ngày)

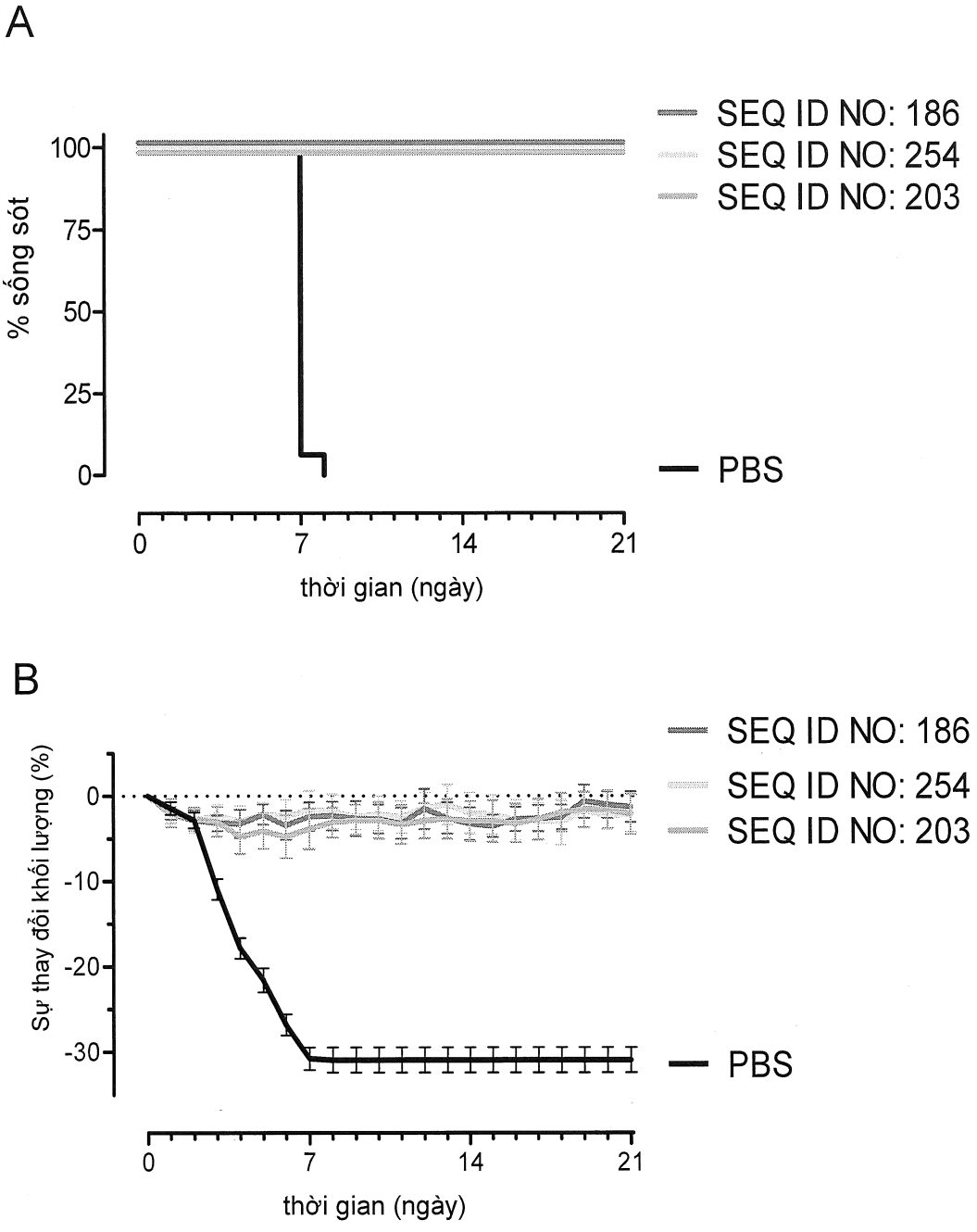
Hình 34


A
log10 EU/ml
4
3
2
1
0
-1
-2
PBS
SEQ ID NO: 254
SEQ ID NO: 203
SEQ ID NO: 186

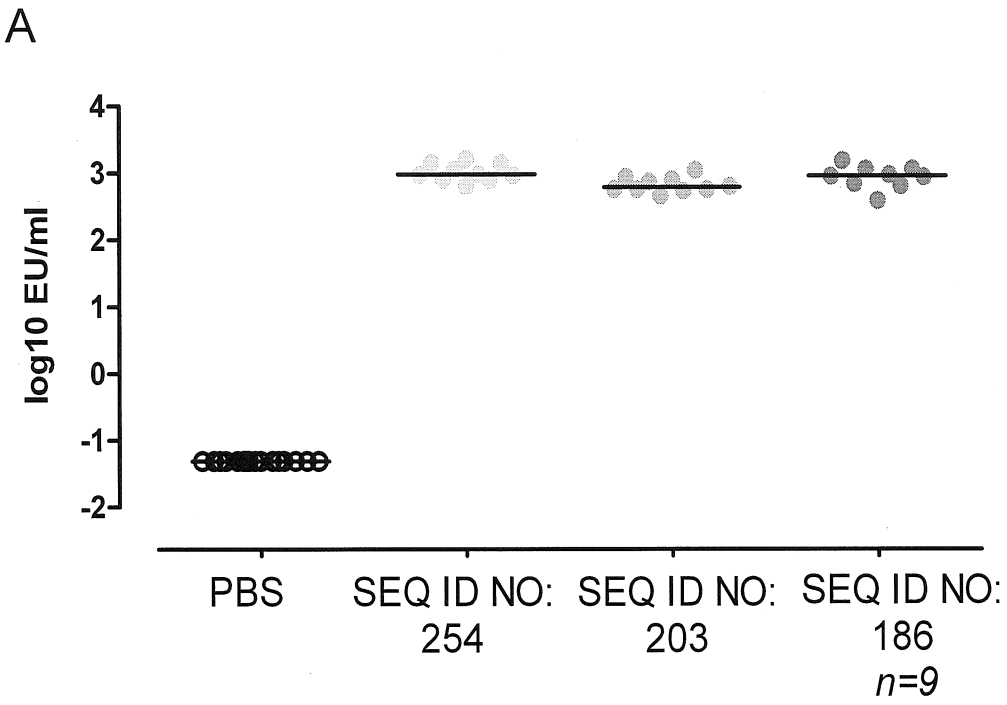

B
% cạnh tranh
100
80
60
40
20
0
10
100
1000
10000
100000
SEQ ID NO: 254
SEQ ID NO: 186
SEQ ID NO: 203
PBS
độ pha loãng huyết thanh

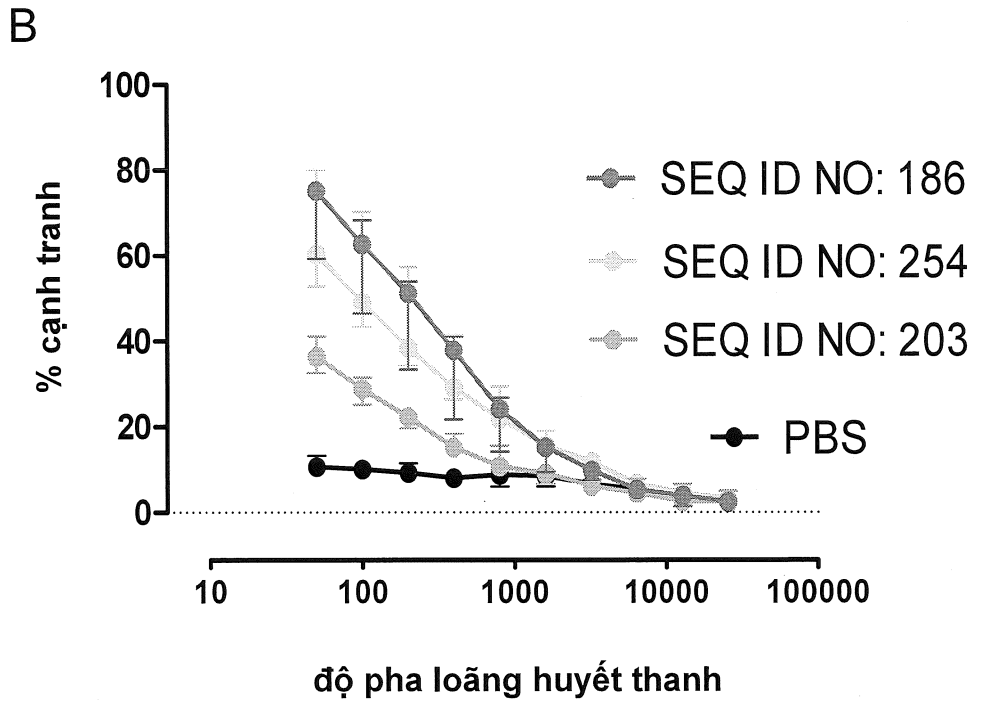
Hình 35

58/60


A
SEQ ID NO: 186
SEQ ID NO: 254
SEQ ID NO: 203
PBS
% sống sót
100
75
50
25
0
0
7
14
21
thời gian (ngày)
B
SEQ ID NO: 186
SEQ ID NO: 254
SEQ ID NO: 203
PBS
Sự thay đổi khối lượng (%)
0
-10
-20
-30
0
7
14
21
thời gian (ngày)

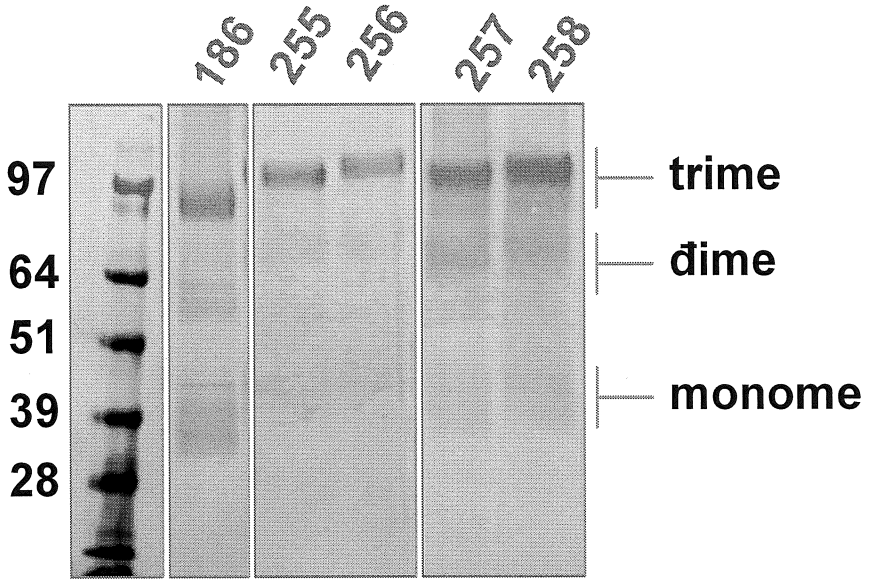
Hình 36


A
log10 EU/ml
4
3
2
1
0
-1
-2
PBS
SEQ ID NO: 254
SEQ ID NO: 203
SEQ ID NO: 186
n=9


B
% cạnh tranh
100
80
60
40
20
0
SEQ ID NO: 186
SEQ ID NO: 254
SEQ ID NO: 203
PBS
10
100
1000
10000
100000
độ pha loãng huyết thanh

Hình 37

60/60



Hình 38