



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0036012

(51)⁸ C12N 9/18; A23K 1/165

(13) B

(21) 1-2017-03252

(22) 24/02/2015

(86) PCT/AT2015/000032 24/02/2015

(87) WO2016/134387 01/09/2016

(45) 26/06/2023 423

(43) 27/11/2017 356A

(73) ERBER AKTIENGESELLSCHAFT (AT)

Erber Campus 1, 3131 Getzersdorf bei Traismauer, Austria

(72) ALESCHKO, Markus (AT); KERN, Corinna (AT); MOLL, Dieter (AT); BINDER, Eva Maria (AT); SCHATZMAYR, Gerd (AT).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) BIẾN THỂ POLYPEPTIT PHÂN CẮT ĐỘC TỔ FUSARIUM, CHẤT PHỤ GIA PHÂN CẮT ĐỘC TỔ FUSARIUM VÀ PHƯƠNG PHÁP PHÂN CẮT ĐỘC TỔ FUSARIUM

(57) Sáng chế đề cập đến các biến thể polypeptit phân cắt độc tố fusarium của carboxylesteraza độc tố fusarium có trình tự nêu trong SEQ ID NO:46. Mỗi biến thể polypeptit này đều có trình tự axit amin được cắt bỏ 47 axit amin ở đầu tận cùng N, và các trình tự axit amin này có độ tương đồng về trình tự ít nhất là 70%, tốt hơn là 80%, đặc biệt là 100%, cụ thể là có trình tự nêu trong SEQ ID No. 1, với phần trình tự axit amin 48-540 của SEQ ID No.46. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến các polynucleotit được phân lập mã hóa cho các biến thể polypeptit này, chất phụ gia phân cắt độc tố fusarium chứa ít nhất một biến thể polypeptit và tùy ý ít nhất một chất bổ sung, sử dụng các biến thể polypeptit hoặc chất phụ gia này, và phương pháp phân cắt nhờ thủy phân ít nhất một độc tố fusarium.

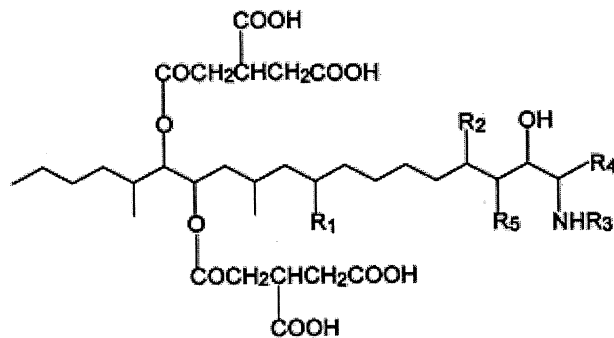
Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến biến thể polypeptit phân cắt độc tố fusarium, chất phụ gia chứa biến thể này, việc sử dụng các biến thể polypeptit và/hoặc chất phụ gia này và phương pháp phân cắt độc tố fusarium bằng biến thể polypeptit này và/hoặc bằng chất phụ gia chứa biến thể polypeptit này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các độc tố nấm (mycotoxin) rất thường có mặt trong nông nghiệp, các sản phẩm trên cơ sở thực vật, gây ra sự thiệt hại kinh tế nặng do tác dụng của loại và nồng độ của độc tố nấm, cụ thể là thiệt hại trong thực phẩm hoặc thức ăn chăn nuôi được tạo ra từ các sản phẩm nông nghiệp và cả thiệt hại ở người và động vật được nuôi dưỡng bằng các thực phẩm hoặc thức ăn chăn nuôi này, sự thiệt hại này là cực kỳ đa dạng. Nhiều phương pháp đã được phát triển để nỗ lực làm vô hại, tức là khử độc tố hoặc phân giải các độc tố nấm để ngăn chặn phần lớn sự thiệt hại bất kỳ do các độc tố nấm gây ra trong lĩnh vực dinh dưỡng cho động vật và cho con người, trong lĩnh vực chăn nuôi, trong lĩnh vực chế biến các sản phẩm thực phẩm và thức ăn chăn nuôi, v.v..

Nhóm các độc tố nấm nổi bật gồm các độc tố fusarium, trong đó thuật ngữ “độc tố fusarium” hoặc “các độc tố fusarium” là tương đương và mỗi thuật ngữ này đều chỉ ít nhất một hoặc một số, hoặc toàn bộ, các fumonisin được tạo ra bởi nấm mốc *Fusarium* sp. cũng như các dẫn xuất và các sản phẩm phân giải của nó, đặc biệt là các fumonisin A1-2 (FA1-2), các fumonisin B1-4 (FB1-4), các fumonisin C1, 2, 4 (FC1, FC2, FC4) và HFC1 và các fumonisin FA1-2, FB1-4, FC1-2, FC4 và HFC1 được thủy phân một phần. Các fumonisin được thủy phân một phần gồm chỉ một gốc axit tricarballic, trong khi đó FA1-2, FB1-4, FC1-2, FC4 và HFC1 gồm hai gốc axit tricarballic. Hơn nữa, các độc tố *Alternaria alternata lycopersici* (AAL) tương tự về mặt cấu trúc cũng được bao hàm trong nhóm các độc tố fusarium, các độc tố AAL được phân chia tiếp thành các nhóm AAL-TA1 (CAS No 79367-52-5), AAL-TA2 (CAS No 79367-51-4), AAL-TB1 (CAS No 176590-32-2) và AAL-TB2 (CAS No 176705-51-4). FA1-2, FB1-4, FC1-2, FC4 và HFC1 có các công thức cấu trúc dưới đây:



Độc tố fusarium	R1	R2	R3	R4	R5
FA1	-OH	-OH	-CH ₂ CO	-CH ₃	-H
FA2	-H	-OH	-CH ₂ CO	-CH ₃	-H
FB1	-OH	-OH	-H	-CH ₃	-H
FB2	-H	-OH	-H	-CH ₃	-H
FB3	-OH	-H	-H	-CH ₃	-H
FB4	-H	-H	-H	-CH ₃	-H
FC1	-OH	-OH	-H	-H	-H
FC2	-OH	-H	-H	-H	-H
FC4	-H	-H	-H	-H	-H
HFC1	-OH	-OH	-H	-H	-OH

FB1 là độc tố thường xuất hiện nhất trong nhóm các độc tố fusarium, nhiều dẫn xuất và các phân tử có liên quan tương tự mà cũng có các tác động độc hại ở người và động vật là đã biết. Bệnh được gây ra bởi sự tiêu thụ các độc tố nấm ở người và động vật được gọi là chứng ngộ độc nấm, trong trường hợp các độc tố fusarium thì còn được gọi là các chứng ngộ độc nấm độc tố fusarium. Do đó, đã biết là các độc tố fusarium làm suy yếu cơ chế sphingolipit bằng cách tương tác với enzym xeromit synthaza. Các sphingolipit không chỉ là các thành phần của các màng, mà còn đóng vai trò quan trọng như là các phân tử truyền tin và tín hiệu trong nhiều quy trình tế bào cơ bản như sinh trưởng tế bào, di cư tế bào và gắn kết tế bào, trong các quy trình viêm hoặc các quy trình

vận chuyển nội bào. Do sự suy yếu cơ chế sphingolipit, các độc tố fusarium đã được quy cho là chịu trách nhiệm cho các tác động gây độc lên nhiều loài động vật và cả con người. Do đó, có thể chứng minh được rằng các độc tố fusarium có các tác động ức chế miễn dịch, tác động sinh ung thư ở các loài gặm nhấm, và chúng đã có liên quan đến bệnh ung thư thực quản và các khuyết tật ống thần kinh ở người theo dữ liệu dịch tễ. Chúng đã được quy cho là chịu trách nhiệm cho chứng nhiễm độc điển hình gây ra bệnh phù phổi ở các loài động vật khác nhau, ví dụ ở lợn. Ví dụ về các chứng ngộ độc nấm độc tố fusarium gồm các bệnh gây độc thần kinh như equine leucoencephalomalacia hoặc bệnh phù phổi ở lợn do sự nhiễm độc fumonisin. Vì sự nhiễm tạp các độc tố fusarium hầu hết là phổ biến trên các cây trồng ngũ cốc và, cụ thể là ngô, quả hạch và các loại rau, nên tác động tiêu cực mạnh mẽ của chúng đối với sức khỏe của người và động vật là không thể bỏ mặc.

Sự phân giải các fumonisin bằng vi sinh vật đã được mô tả trong công bố EP-A 1 860 954, theo đó các vi sinh vật được sử dụng để khử độc tố các fumonisin và các dẫn xuất fumonisin bằng cách bổ sung vào thức ăn chăn nuôi các vi khuẩn hoặc nấm men khử độc được chọn từ các chủng đã định rõ để khử độc tố các fumonisin.

Các con đường chuyển hóa dị hóa để làm phân giải sinh học các fumonisin và các gen và các enzym chịu trách nhiệm cho các con đường này cũng đã được mô tả. Do đó, ví dụ, EP 0 988 383 đã mô tả các chế phẩm và các phương pháp khử độc tố fumonisin, trong đó tất cả các các enzym làm phân giải fumonisin được sử dụng như trên đều được sản xuất trong các thực vật chuyển gen trong đó sự khử độc tố các fumonisin được thực hiện bằng cách sử dụng amin oxidaza mà cần oxy phân tử cho hoạt tính enzym của nó.

Hơn nữa, WO 2004/085624 mô tả các transaminaza, các deaminaza và các aminomutaza và các phương pháp để khử độc bằng enzym đối với các độc tố được amin hóa, ví dụ các fumonisin. Trong trường hợp này, các polypeptit có hoạt tính deaminaza được sử dụng để khử độc.

Các sản phẩm hoặc các phương pháp nêu trên có sự hạn chế là cần oxy phân tử, và tùy ý các đồng nhân tố, để khử độc tố đối với các độc tố nấm, trong đó, cụ thể là, các amino oxidaza đã nêu không thể hiện hiệu quả bất kỳ trong điều kiện phản ứng không có oxy.

EP-A 2 326 713 đề cập đến chất phụ gia, và phương pháp điều chế chất phụ gia này, qua đó có thể phân giải các fumonisin trong phản ứng enzym không có đồng nhân tố và độc lập với oxy. Tuy nhiên, độ ổn nhiệt của enzym chủ yếu chịu trách nhiệm cho việc khử độc được mô tả trong công bố này, cụ thể là carboxylesteraza, lại thấp đến mức mà chất phụ gia, hoặc carboxylesteraza có trình tự nêu trong SEQ ID No. 46, là không thích hợp cho các ứng dụng ở nhiệt độ cao.

Trong công nghiệp thực phẩm và thức ăn chăn nuôi, việc xử lý nhiệt để sản xuất các sản phẩm vệ sinh với tải lượng vi sinh vật giảm là rất quan trọng. Về khía cạnh này, việc tạo viên thức ăn chăn nuôi là đặc biệt phổ biến, đã cấu thành quy trình chuẩn hóa, vì nhiều lý do như tăng cường tính chảy, giảm sự tạo thành bụi, giảm tải lượng vi sinh vật, cụ thể là salmonellae. Trong quy trình tạo viên, hàng hóa thường được làm ẩm bằng hơi nóng, gia nhiệt và sau đó nén dưới áp suất qua khuôn. Việc sử dụng các polypeptit hoặc các enzym làm các chất phụ gia để tạo viên thực phẩm hoặc thức ăn chăn nuôi tạo nên thử thách công nghệ, vì các enzym hoặc các polypeptit, theo quy luật, là nhạy với nhiệt độ cao. Việc xử lý nhiệt đối với các enzym hoặc các polypeptit có thể dẫn đến sự giảm các hoạt tính đặc hiệu của chúng và/hoặc dẫn đến sự biến tính không thể nghịch đảo. Một cách chống lại điều này là bao nang hoặc phủ các protein như, ví dụ, được mô tả trong WO 92/12645. Do đó có thể bảo vệ các protein khỏi các ảnh hưởng bởi nhiệt, nhưng phương pháp này có nguy cơ là các protein sẽ không được giải phóng đủ nhanh trong hệ thống miệng-dạ dày-ruột, và do đó sẽ có tác dụng rất chậm hoặc không có tác dụng. Do độ ổn nhiệt là thấp của chúng, các polypeptit đã biết cho đến nay để khử độc các độc tố fusarium không thể trộn được vào thức ăn chăn nuôi hoặc thực phẩm mà sẽ được tạo viên mà không có sự bao nang hoặc phủ trước.

Các quy trình công nghệ trong đó việc khử độc các độc tố fusarium ở nhiệt độ cao là cần thiết bao gồm quy trình sản xuất mỳ sợi (pasta) và các sản phẩm từ ngô khác như cháo ngô (polenta), bỏng ngô (popcorn), bánh bột ngô nướng (cornflakes), bánh mỳ trắng (corn bread) hoặc bánh ngô (tortillas), và các quy trình hóa lỏng tinh bột, các quy trình đường hóa hoặc các quy trình lên men cụ thể như quy trình nấu hoặc lên men trong sản xuất etanol sinh học. Về khía cạnh này, quan trọng là đảm bảo rằng thực phẩm hoặc thức ăn chăn nuôi được tạo ra bằng các quy trình này không chứa các độc tố fusarium với lượng có hại. Các polypeptit đã biết cho đến nay không thể được sử dụng trong các

quy trình này do hoạt tính của chúng là tối thiểu, hoặc chúng không có hoạt tính ở nhiệt độ cần thiết của quy trình.

Do đó, cần có các enzym và/hoặc các polypeptit để phân cắt đặc hiệu, an toàn và đáng tin cậy, cụ thể là khử độc, các độc tố fusarium, trong đó phản ứng enzym không cần oxy hoặc đồng nhân tố và hơn nữa enzym hoặc polypeptit còn thể hiện độ ổn nhiệt đủ và hoạt tính nhiệt độ đủ sao cho có thể sử dụng được trong các quy trình công nghệ ở nhiệt độ cao.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Do đó, sáng chế nhằm đề xuất các biến thể polypeptit phân cắt độc tố fusarium của carboxylesteraza độc tố fusarium có trình tự nêu trong SEQ ID No. 46, bằng các biến thể này, có thể phân cắt ít nhất một độc tố fusarium thành các sản phẩm không độc hoặc ít độc theo cách không cần đồng nhân tố và độc lập với oxy, trong đó các biến thể polypeptit này có độ ổn nhiệt gia tăng và hoạt tính nhiệt độ gia tăng so với carboxylesteraza độc tố fusarium có trình tự nêu trong SEQ ID No. 46.

Để giải quyết vấn đề này, sáng chế về cơ bản là được đặc trưng bằng các biến thể polypeptit phân cắt độc tố fusarium của carboxylesteraza độc tố fusarium có trình tự nêu trong SEQ ID No. 46, khác biệt ở chỗ, mỗi trong số các biến thể polypeptit đều có trình tự axit amin được cắt bỏ 47 axit amin ở đầu tận cùng N, các trình tự axit amin này có độ tương đồng về trình tự ít nhất là 70%, tốt hơn là 80%, đặc biệt tốt hơn là 100%, cụ thể là SEQ ID No. 1, với phần trình tự axit amin 48-540 của SEQ ID No. 46, trong đó độ ổn nhiệt (T(50%)) của polypeptit có trình tự nêu trong SEQ ID No. 46 được xác định là 42°C và độ ổn nhiệt (T(50%)) của biến thể polypeptit có trình tự nêu trong SEQ ID No. 1 được xác định là 45°C, hoặc các thể cải biến của SEQ ID No. 1 có sự gia tăng tương đối về T(50%) so với enzym gốc có trình tự nêu trong SEQ ID No. 1, trong đó ở ít nhất một vị trí được chọn từ nhóm gồm 10, 33, 66, 107, 140, 144, 149, 151, 157, 199, 266, 267, 270, 272, 275, 280, 284, 286, 293, 302, 312, 329, 332, 360, 363, 364, 365, 367, 371, 372, 377, 389, 391, 394, 418, 419, 424, 427, 429, 430, 436, 440, 443, 447, 453, 455, 456, 457, 462, 463, 464, 465, 469, 473, 478, 487 và 490, có sự thể axit amin làm sự cải biến, và trong đó tại các vị trí 10 và 456 các phần tử thể axit amin được chọn từ Q, E, N, H, K và R, tại các vị trí 33, 107, 293 và 332 các phần tử thể axit amin được chọn từ E, Q, D, K, R và N, tại các vị trí 66, 463 và 478 các phần tử thể axit amin được

chọn từ D, E, K, N, Q và R, tại các vị trí 140 và 490 các phần tử thể axit amin được chọn từ P, A, S và N, tại các vị trí 144 và 367 các phần tử thể axit amin được chọn từ I, L, M và V, tại các vị trí 149, 270, 312, 329 và 372 các phần tử thể axit amin được chọn từ F, Y, W và H, tại các vị trí 151 và 453 các phần tử thể axit amin được chọn từ D, E, K và R, tại các vị trí 157 và 462 các phần tử thể axit amin được chọn từ F, H, W và Y, tại các vị trí 199, 302, 365 và 464 các phần tử thể axit amin được chọn từ I, L, M và V, tại các vị trí 266 và 455 các phần tử thể axit amin được chọn từ A, S và T, tại các vị trí 267, 394 và 429 các phần tử thể axit amin được chọn từ A, N, P và S, tại vị trí 272 các phần tử thể axit amin được chọn từ H, N, Q và S, tại vị trí 275 các phần tử thể axit amin được chọn từ A, D, E, G, K, N, Q, R và S, tại vị trí 280 các phần tử thể axit amin được chọn từ A, D, E, K, N, P, Q, R và S, tại vị trí 284 các phần tử thể axit amin được chọn từ A, N, P, S, T và V, tại vị trí 286 các phần tử thể axit amin được chọn từ A, D, E, K, N, P, R và S, tại các vị trí 360, 377, 391, 419 và 427 các phần tử thể axit amin được chọn từ A, I, L, S, T và V, tại các vị trí 363, 443 và 457 các phần tử thể axit amin được chọn từ A, S, T và V, tại vị trí 364 các phần tử thể axit amin được chọn từ H, I, L, M, N, Q, S và V, tại vị trí 371 các phần tử thể axit amin được chọn từ A, I, L, M, S, T và V, tại vị trí 389 các phần tử thể axit amin được chọn từ I, L, M và V, tại các vị trí 418, 430, 447 và 473 các phần tử thể axit amin được chọn từ A, G và S, tại vị trí 424 các phần tử thể axit amin được chọn từ A, D, E, G, K, R và S, tại vị trí 436 các phần tử thể axit amin được chọn từ A, G, S và T, tại vị trí 440 các phần tử thể axit amin được chọn từ A, G, S và T, tại vị trí 465 các phần tử thể axit amin được chọn từ A, G, H, N, Q, S và T, tại vị trí 469 các phần tử thể axit amin được chọn từ D, E, K và R và/hoặc tại vị trí 487 các phần tử thể axit amin được chọn từ N, D, Q, H và S. Đã bất ngờ phát hiện ra rằng trình tự axit amin được cắt bỏ 47 axit amin so với trình tự nêu trong SEQ ID No. 46 là hoạt tính hơn đáng kể so với trình tự nêu trong SEQ ID No. 46 và còn có độ ổn nhiệt tăng so với trình tự nêu trong SEQ ID No. 46. Trong các biến thể polypeptit của trình tự nêu trong SEQ ID No. 1 được tạo thành đó, cụ thể là các biến thể polypeptit có trình tự axit amin có độ tương đồng về trình tự ít nhất là 70% với trình tự nêu trong SEQ ID No. 1, và có sự thể axit amin ở ít nhất một vị trí được chọn từ nhóm gồm 10, 33, 66, 107, 140, 144, 149, 151, 157, 199, 266, 267, 270, 272, 275, 280, 284, 286, 293, 302, 312, 329, 332, 360, 363, 364, 365, 367, 371, 372, 377, 389, 391, 394, 418, 419, 424, 427, 429, 430, 436, 440, 443, 447, 453, 455, 456, 457, 462, 463, 464, 465, 469, 473, 478, 487 và

490, sự tăng cường độ ổn nhiệt ít nhất là khoảng 4% so với độ ổn nhiệt của carboxylesteraza độc tố fusarium có trình tự nêu trong SEQ ID No. 1 đã đạt được. Việc sử dụng các biến thể polypeptit có tính chất phân cắt độc tố fusarium nay đã tạo điều kiện khử độc các độc tố fusarium ở nhiệt độ cao, ví dụ trong suốt các quy trình công nghệ. Cụ thể là, việc khử độc có thể thực hiện do hoạt tính nhiệt độ cũng được tăng cường ngoài việc tăng cường độ ổn nhiệt. Cụ thể là, nhờ đó sẽ bảo đảm rằng hoạt tính enzym của các biến thể polypeptit sẽ thậm chí được duy trì ở áp lực nhiệt độ cao như có thể, ví dụ, diễn ra cả trong quá trình vận chuyển trong các đồ chứa.

Theo sáng chế, sự gia tăng đặc biệt mạnh của độ ổn nhiệt đạt được ở các biến thể mà trong đó các phần tử thể axit amin tại các vị trí 10 và 456 được chọn từ Q, E, N, H, K và R, tại các vị trí 33, 107, 293 và 332 được chọn từ E, Q, D, K, R và N, tại các vị trí 66, 463 và 478 được chọn từ D, E, K, N, Q và R, tại các vị trí 140 và 490 được chọn từ P, A, S và N, tại các vị trí 144 và 367 được chọn từ I, L, M và V, tại các vị trí 149, 270, 312, 329 và 372 được chọn từ F, Y, W và H, tại các vị trí 151 và 453 được chọn từ D, E, K và R, tại các vị trí 157 và 462 được chọn từ F, H, W và Y, tại các vị trí 199, 302, 365 và 464 được chọn từ I, L, M và V, tại các vị trí 266 và 455 được chọn từ A, S và T, tại các vị trí 267, 394 và 429 được chọn từ A, N, P và S, tại vị trí 272 được chọn từ H, N, Q và S, tại vị trí 275 được chọn từ A, D, E, G, K, N, Q, R và S, tại vị trí 280 được chọn từ A, D, E, K, N, P, Q, R và S, tại vị trí 284 được chọn từ A, N, P, S, T và V, tại vị trí 286 được chọn từ A, D, E, K, N, P, R và S, tại các vị trí 360, 377, 391, 419 và 427 được chọn từ A, I, L, S, T và V, tại các vị trí 363, 443 và 457 được chọn từ A, S, T và V, tại vị trí 364 được chọn từ H, I, L, M, N, Q, S và V, tại vị trí 371 được chọn từ A, I, L, M, S, T và V, tại vị trí 389 được chọn từ I, L, M và V, tại các vị trí 418, 430, 447 và 473 được chọn từ A, G và S, tại vị trí 424 được chọn từ A, D, E, G, K, R và S, tại vị trí 436 được chọn từ A, G, S và T, tại vị trí 440 được chọn từ A, G, S và T, tại vị trí 465 được chọn từ A, G, H, N, Q, S và T, tại vị trí 469 được chọn từ D, E, K và R, và/hoặc tại vị trí 487 được chọn từ N, D, Q, H và S, trong đó các axit amin ban đầu có tại các vị trí được nêu này được thể trong sự kiện bất kỳ.

Mô tả chi tiết sáng chế

Thuật ngữ “carboxylesteraza” chỉ enzym, polypeptit hoặc biến thể polypeptit bất kỳ có khả năng phân cắt các hợp chất este của axit carboxylic thành các hợp chất rượu

và axit carboxylic tương ứng bằng cách dùng nước. Thuật ngữ “carboxylesteraza độc tố fusarium” chỉ enzym, polypeptit hoặc biến thể polypeptit bất kỳ có khả năng thủy phân ít nhất một độc tố fusarium bằng cách phân cắt nhờ thủy phân ít nhất một axit tricarballic (axit propan-1,2,3-tricarboxylic) ra khỏi độc tố fusarium. “Tính chất phân cắt độc tố fusarium” như được mô tả ở đây chỉ khả năng phân cắt nhờ thủy phân ít nhất một gốc axit tricarballic ra khỏi ít nhất một độc tố fusarium, cụ thể là ra khỏi FA1-2, FB1-4, FC1-2, FC4, HFC1, AAL-TA1-2 và AAL-TB1-2 hoặc các dẫn xuất hoặc các sản phẩm phân giải của chúng.

Các thuật ngữ được sử dụng dưới đây được lấy từ hệ thống thuật ngữ kỹ thuật, trừ khi có quy định khác, mỗi thuật ngữ này đều có nghĩa thông dụng của chúng. Do đó, thuật ngữ “polynucleotit” chỉ loại vật liệu di truyền bất kỳ có độ dài và trình tự bất kỳ, như các phân tử ADN và ARN sợi đơn và sợi kép, gồm các phân tử điều hòa, các phân tử cấu trúc, nhóm các gen, các plasmit, toàn bộ hệ gen và các mảnh của chúng. Thuật ngữ “polypeptit” gồm các protein như các enzym, các kháng thể và các polypeptit có tới 500 axit amin, như các chất ức chế peptit, các miền của các protein, và cả các polypeptit ngắn với độ dài trình tự nhỏ, ví dụ, dưới 10 axit amin, như các thụ thể, các phối tử, các peptit hormon, các chất đánh dấu, v.v.. Thuật ngữ “vị trí” trong polynucleotit hoặc polypeptit chỉ bazơ hoặc axit amin đơn, cụ thể, lần lượt trong trình tự của polynucleotit hoặc polypeptit. Tên của các axit amin được viết tắt bằng các mã một hoặc ba chữ cái quen thuộc đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Thuật ngữ “đơn vị” hoặc “U” chỉ số đo hoạt tính xúc tác của enzym, polypeptit hoặc biến thể polypeptit và được xác định như là số micromol (μmol) cơ chất, tức là fumonisin B1 trong trường hợp này, mà được phản ứng hoặc được phân cắt trên một phút trong các điều kiện quy định. Do đó, nếu ít nhất một gốc axit tricarballic được phân cắt ra khỏi $60\mu\text{mol}$ FB1 trong 15 phút thì điều này tương ứng với hoạt tính xúc tác là 4 đơn vị. Để phân cắt FB1, các điều kiện phản ứng được quy định là như sau: Phản ứng được thực hiện trong dung dịch đệm Tris-HCl 20mM (pH bằng 8,0) với albumin huyết thanh bò 0,1mg/ml ở nhiệt độ 30°C trong 30 phút. Nồng độ cơ chất trong phản ứng này là $100\mu\text{M}$ FB1.

Bằng thuật ngữ “hoạt tính xúc tác”, “hoạt tính enzym xúc tác” hoặc “hoạt tính” của dung dịch enzym hoặc polypeptit hoặc dung dịch biến thể polypeptit, nồng độ

enzym của dung dịch enzym hoặc polypeptit, hoặc dung dịch biến thể polypeptit, được quy định, xác định theo số đơn vị trên mililit dung dịch.

Thuật ngữ “hoạt tính đặc hiệu” được quy định là hoạt tính xúc tác trên miligam enzym, polypeptit hoặc biến thể polypeptit và được tính từ tỷ lệ giữa hoạt tính xúc tác của dung dịch enzym và nồng độ khối lượng (khối lượng trên một đơn vị thể tích) của enzym trong dung dịch đó. Ví dụ, nếu dung dịch enzym có hoạt tính xúc tác là 50 U/ml và nồng độ khối lượng là 1 mg/ml, thì hoạt tính đặc hiệu của nó là 50 U/mg.

Thuật ngữ “độ ổn nhiệt” chỉ tính chất của enzym, polypeptit hoặc biến thể polypeptit duy trì hoạt tính xúc tác của chúng sau khi tạm thời tiếp xúc với nhiệt độ cao (ủ trước). Độ ổn nhiệt được xác định bằng cách đo, và so sánh, hoạt tính của dung dịch enzym hoặc polypeptit, hoặc dung dịch biến thể polypeptit, sau khi thực hiện 5 phút xử lý nhiệt và không thực hiện xử lý nhiệt ở các điều kiện quy định giống nhau. Do đó, độ ổn nhiệt là số đo sức kháng của enzym đối với việc tiếp xúc nhiệt tạm thời. Nhiệt độ tại đó hoạt tính còn lại của enzym đã được xử lý nhiệt là 50% so với đối chứng không được xử lý nhiệt là 100% là số đo độ ổn nhiệt và được viết tắt là T(50%). Ví dụ, nếu hoạt tính của một dung dịch enzym là 50 U/ml mà không ủ trước và 25 U/ml sau quá trình ủ trước 5 phút ở 50°C, thì độ ổn nhiệt của enzym này là 50°C, hoặc enzym là độ ổn nhiệt cho tới 50°C. Mức tăng T(50%) của các biến thể polypeptit so với polypeptit gốc có trình tự nêu trong SEQ ID No. 1 được xác định làm số đo cho độ ổn nhiệt tăng và có thể được xác định một cách tương đối dưới dạng trị số phần trăm hoặc một cách tuyệt đối dưới dạng độ Celsius (độ C).

Thuật ngữ “hoạt tính nhiệt độ” quy định nhiệt độ tại đó enzym, polypeptit hoặc biến thể polypeptit thể hiện hoạt tính cao nhất, hoạt tính xúc tác được đo trên khoảng thời gian 30 phút.

Các thuật ngữ “biến thể polypeptit” hoặc “biến thể”, cụ thể chỉ các trình tự polypeptit có ít nhất một sự thế axit amin so với SEQ ID No. 46, trong đó chức năng enzym, tức là tính chất phân cắt độc tố fusarium, vẫn được duy trì. Hơn nữa, “biến thể polypeptit” có thể còn chứa các sự chèn hoặc xóa bỏ axit amin, cụ thể là trình tự được kéo dài hoặc được cắt bỏ về phía đầu tận cùng C hoặc N, so với trình tự polypeptit SEQ ID No. 46. Chức năng enzym về cơ bản là được duy trì nếu cơ chế phản ứng enzym duy trì không đổi, tức là độc tố fusarium được thủy phân trên cùng một điểm và hoạt tính

đặc hiệu của biến thể là ít nhất 10%, tốt hơn là ít nhất 50%, tốt hơn nữa là ít nhất 90%, đặc biệt là >100%, tính theo polypeptit gốc ban đầu có trình tự nêu trong SEQ ID No. 46.

Sự thế axit amin tại các vị trí xác định được mô tả bằng danh pháp sau: axit amin gốc; vị trí; axit amin mới. Ví dụ, nếu glyxin được thế cho prolin tại vị trí 134, thì nó được biểu thị bằng Pro134Gly hoặc P134G. Các sự đa đột biến được tách biệt bằng dấu cộng hoặc dấu gạch chéo. Ví dụ, nếu prolin được thay thế bằng glyxin tại vị trí 134, và arginin được thay thế bằng lysin tại vị trí 136, thì nó được biểu thị lần lượt bằng Pro134Gly+Arg136Lys hoặc Pro134Gly/Arg136Lys hoặc P134G+R136K hoặc P134G/R136K. Nếu axit amin được thế bằng hai hoặc một số axit amin thay thế ở một vị trí thì các axit amin thay thế này được phân tách nhau bằng dấu phẩy hoặc dấu gạch chéo. Ví dụ, nếu prolin được thế tại vị trí 134 không chỉ bằng glyxin, mà còn bằng serin, valin và methionin, thì điều này được biểu thị bằng Pro134Gly,Ser,Val,Met hoặc Pro134Gly/Ser/Val/Met hoặc P134G,S,V,M hoặc P134G/S/V/M. Ví dụ, nếu sự thế hoặc trao đổi axit amin ở vị trí xác định không được quy định chi tiết, thì điều này sẽ được hiểu là axit amin này có thể được thay thế bằng axit amin bất kỳ. Ví dụ, nếu sự đột biến của prolin tại vị trí 134 không được quy định chi tiết thì prolin có thể được thế bằng một trong số các axit amin dưới đây: A, R, N, D, C, Q, E, G, H, I, L, K, M, F, S, T, W, Y hoặc V.

Thuật ngữ “độ tương đồng về trình tự” chỉ độ tương đồng về trình tự tính theo phần trăm. Đối với các trình tự axit amin và các trình tự nucleotit, độ tương đồng về trình tự có thể được xác định bằng mắt, tuy nhiên tốt hơn là được tính bằng chương trình máy tính. Trình tự axit amin có trình tự nêu trong SEQ ID No. 1 được quy định làm trình tự tham chiếu. Việc so sánh trình tự cũng được thực hiện trong các phần trình tự, phần có nghĩa là phần trình tự liên tục của trình tự tham chiếu. Thông thường, độ dài của các phần trình tự đối với các trình tự nucleotit là 18 đến 600, tốt hơn là 45 đến 200, tốt hơn nữa là 100 đến 150 nucleotit. Thông thường, độ dài của các phần trình tự đối với các trình tự peptit là 3 đến 200, tốt hơn là 15 đến 65, tốt nhất là 30 đến 50 axit amin. Có nhiều chương trình tin sinh học có bán trên thị trường hoặc miễn phí mà có thể được sử dụng để xác định mức độ đồng nhất và các chương trình này được cập nhật liên tục. Ví dụ gồm gói GCG Wisconsin Bestfit (Devereux et al. 1984), BLAST (Altschul et al. 1990) hoặc BLAST 2 (Tatusova und Madden 1999). Do các lựa chọn điều chỉnh khác

nhau của các thuật toán này, có thể xảy ra trường hợp là các kết quả được xuất ra là khác nhau đối với các trình tự nhập vào như nhau. Do đó, cần phải định nghĩa các thuật toán ra cứu và các điều chỉnh tương ứng của nó. Trong trường hợp của sáng chế, độ tương đồng về trình tự được đánh giá bằng cách sử dụng các chương trình NCBI BLAST (Basic Local Alignment Search Tool), cụ thể là BLASTP đối với các polypeptit và BLASTN đối với các polynucleotit, các chương trình này có sẵn trên website của Trung tâm quốc gia thông tin công nghệ sinh học (National Center for Biotechnology Information) (NCBI; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>). Do đó, có thể so sánh hai hoặc vài trình tự với nhau theo thuật toán của Altschul et al., 1997 (Nucleic Acids Res., 25:3389-3402). Trong trường hợp của sáng chế, các phiên bản chương trình ngày 12/08/2014 được sử dụng. Đối với các điều chỉnh của chương trình, các điều chỉnh cơ sở được áp dụng, cụ thể là đối với việc so sánh axit amin: “trình tự đích tối đa” = 100; “ngưỡng kỳ vọng” = 10; “cỡ từ” = 3; “ma trận” = BLOSUM62; “trị số khoảng hở” = “Tồn tại: 11; Kéo dài: 1”; “điều chỉnh tính toán” = “điều chỉnh ma trận điểm thành phần có điều kiện”; và đối với việc so sánh trình tự nucleotit: Cỡ từ: 11; giá trị kỳ vọng: 10; Trị số khoảng hở: Tồn tại = 5, Kéo dài = 2; Bộ lọc = độ phức tạp thấp được kích hoạt; Điểm Khớp/không khớp: 2,-3; Chuỗi lọc: L; m.

Theo phương án được ưu tiên khác của sáng chế, sự thể axit amin được chọn từ nhóm gồm 10Q, 33E, 66D, 107E, 140P, 144M, 149F, 151R, 157Y, 199I, 266S, 267P, 270F, 272H, 275E, 275A, 280D, 280P, 284T, 284P, 286P, 286R, 293E, 302I, 312F, 329F, 332E, 360V, 363T, 364H, 364L, 365I, 367H, 371V, 371M, 372F, 377V, 389L, 391V, 394P, 418A, 419V, 424A, 424K, 427V, 429P, 430A, 436A, 436S, 440G, 440S, 443T, 447A, 453R, 455S, 456Q, 457T, 462Y, 463D, 464I, 465H, 465S, 465G, 469K, 473A, 478D, 487N và 490P. Trong các biến thể polypeptit chứa ít nhất một sự thể như vậy, độ ổn nhiệt và hoạt tính nhiệt độ có thể thậm chí được tăng cường một cách chọn lọc hơn, trong đó các thông số enzym khác như hoạt tính đặc hiệu, độ ổn định pH hoặc hoạt tính pH cũng có thể được cải thiện, tuy nhiên các thông số này ít nhất là biểu thị trị số của carboxylesteraza độc tố fusarium có trình tự nêu trong SEQ ID No. 1.

Theo phương án khác của sáng chế, các biến thể polypeptit ở ít nhất một vị trí được chọn từ nhóm gồm 66, 199, 302, 377, 394, 424, 430 và 463, mỗi biến thể này gồm sự thể axit amin và độ ổn nhiệt tăng khoảng ít nhất 6% so với độ ổn nhiệt của carboxylesteraza độc tố fusarium có trình tự nêu trong SEQ ID No. 1. Các biến thể

polypeptit này tạo điều kiện phân cắt các độc tố fusarium trong các quy trình công nghệ ở nhiệt độ cao như quy trình sản xuất mỳ sợi (pasta) và các sản phẩm từ ngô khác như cháo ngô (polenta), bỏng ngô (popcorn), bánh bột ngô nướng (cornflakes), bánh mỳ trắng (corn bread) hoặc bánh ngô (tortillas), và các quy trình hóa lỏng tinh bột, các quy trình đường hóa hoặc các quy trình lên men cụ thể như quy trình nấu hoặc lên men trong sản xuất etanol sinh học.

Theo phương án được ưu tiên khác của sáng chế, sự thể axit amin được chọn từ nhóm gồm 66D, 199I, 302I, 377V, 394P, 424A, 430A và 463D. Sự thể như vậy tạo điều kiện làm tăng độ ổn nhiệt và tăng hoạt tính nhiệt độ của các biến thể polypeptit khoảng ít nhất là 3°C so với carboxylesteraza độc tố fusarium có trình tự nêu trong SEQ ID No. 1.

Theo phương án khác của sáng chế, mỗi trong số các biến thể polypeptit, ở ít nhất hai vị trí, cụ thể là ba vị trí của trình tự axit amin, được chọn từ nhóm gồm 10, 33, 66, 107, 140, 144, 149, 151, 157, 199, 266, 267, 270, 272, 275, 280, 284, 286, 293, 302, 312, 329, 332, 360, 363, 364, 365, 367, 371, 372, 377, 389, 391, 394, 418, 419, 424, 427, 429, 430, 436, 440, 443, 447, 453, 455, 456, 457, 462, 463, 464, 465, 469, 473, 478, 487 và 490, chứa sự thể axit amin, trong đó sự thể axit amin được chọn từ nhóm gồm 10Q, 66D, 144M, 151R, 199I, 266S, 267P, 272H, 275E, 275A, 280D, 284T, 286P, 286R, 293E, 302I, 360V, 363T, 364H, 364L, 365I, 367H, 371V, 371M, 372F, 377V, 389L, 391V, 394P, 418A, 419V, 424A, 424K, 427V, 429P, 430A, 436A, 436S, 440G, 440S, 443T, 447A, 453R, 455S, 456Q, 457T, 462Y, 463D, 464I, 465H, 465S, 465G, 469K, 473A, 478D, 487N và 490P, và thể hiện độ ổn nhiệt được gia tăng ít nhất 15% so với carboxylesteraza độc tố fusarium có trình tự nêu trong SEQ ID No. 1. Đã bất ngờ phát hiện ra rằng bằng cách thay thế một số axit amin, hiệu quả tích cực của chúng đối với độ ổn nhiệt là gần như bổ sung, độ ổn nhiệt được tăng khoảng trên 7°C bằng cách chèn ít nhất ba axit amin khác với các axit amin ban đầu có trong trình tự. Sự tăng này là đủ để sử dụng các enzym, ví dụ, đối với quá trình ngâm ở 55°C trong quy trình sản xuất etanol sinh học hoặc để tạo viên thức ăn chăn nuôi ở nhiệt độ vừa phải khoảng 65 đến 70°C.

Theo phương án khác của sáng chế, trình tự axit amin của các biến thể polypeptit gồm các kết hợp của một số sự thể axit amin, các kết hợp của các vị trí được chọn từ

nhóm gồm 66/199/302/394/424/430, 66/199/302/377/394/424/430,
 66/199/302/377/394/424/430/463, 66/144/199/302/360/372/377/394/424/430/443/463,
 199/302/377/394/424/430/463, 66/199/302/377/394,
 66/199/302/364/377/394/424/430/463, 66/199/302/377/394/424/430/463/465,
 66/199/302/377/394/424/430/440/463, 66/199/302/377/394/424/430/447/463,
 66/199/302/377/394/418/424/430/463, 66/199/302/377/394/424/436/430/463,
 66/199/302/364/377/394/424/430/463, 66/199/302/377/394/424/430/463/490,
 66/199/302/377/394/424/430/463/469, 66/199/302/377/389/394/424/430/463,
 66/199/302/377/394/424/430/463/465, 66/199/302/377/394/424/430/463/464,
 66/199/302/377/394/424/430/463/465, 66/199/302/377/394/424/430/440/463,
 66/199/302/377/394/424/430/457/463, 66/199/302/377/394/424/430/436/463,
 66/199/302/363/371/377/394/424/430/463, 66/199/302/377/394/424/430/447/453/463,
 66/199/302/377/394/424/430/456/462/463, 66/199/302/377/394/419/424/427/430/463,
 66/199/302/365/377/394/424/430/463/487 và

66/199/302/371/377/394/424/430/463/487. Các biến thể polypeptit được thể theo cách
 sao cho thể hiện độ ổn nhiệt gia tăng ít nhất khoảng 25% so với carboxylesteraza độc tố
 fusarium có trình tự nêu trong SEQ ID No. 1. Các kết hợp các sự thể này tạo điều kiện
 gia tăng thêm nữa không chỉ độ ổn nhiệt mà còn cả hoạt tính nhiệt độ của các biến thể
 polypeptit.

Theo phương án được ưu tiên thêm nữa của sáng chế, các trình tự axit amin của
 các biến thể polypeptit được chọn từ nhóm bao gồm các trình tự nêu trong SEQ ID No.
 2 đến 29. Các biến thể polypeptit này có độ ổn nhiệt gia tăng khoảng ít nhất 11°C, tốt
 hơn là ít nhất 13°C, và thậm chí tốt hơn nữa là ít nhất 15°C, so với enzym có trình tự
 nêu trong SEQ ID No. 1, do đó bảo đảm hoạt tính của polypeptit tương ứng, và do đó
 bảo đảm sự khử độc các độc tố fusarium, trong hoặc sau các quy trình công nghệ ở nhiệt
 độ cao, như quá trình ngâm ở 65°C trong quy trình sản xuất etanol sinh học hoặc tạo
 viên ở nhiệt độ khoảng 75°C đến 80°C.

Theo phương án thêm nữa của sáng chế, mỗi trong số các trình tự axit amin của
 các biến thể polypeptit gồm các kết hợp của một số sự thể axit amin, các kết hợp của
 các vị trí này được chọn từ nhóm gồm
 66/99/302/364/377/389/394/419/424/427/430/447/463/465/469,
 66/199/302/377/389/394/419/424/427/430/447/463/465/469,

66/199/302/363/364/371/377/389/394/419/424/427/430/447/463/464/465/469,
 66/199/302/363/371/377/389/394/419/424/427/430/447/463/464/465/469,
 66/199/302/364/367/371/377/389/394/418/419/424/427/430/436/440/447/463/464/465
 /469/490,
 66/199/302/367/371/377/389/394/418/419/424/427/430/436/440/447/463/464/465/469
 /490,
 66/199/302/363/367/371/377/394/424/430/463/490,
 66/199/302/377/394/418/419/424/427/430/436/440/447/463,
 66/199/302/377/389/394/424/430/457/463/464/465/469,
 66/199/302/363/371/377/389/394/419/424/427/430/440/447/457/463/464/469/490,
 66/199/302/377/394/424/430/463/447/490/469/465,
 66/199/302/377/394/424/430/463/490/469/465/419/427/371/487,
 66/199/302/371/377/394/419/424/427/430/447/453/463/465/469/487/490,
 66/199/302/367/371/377/389/394/418/419/424/427/429/430/436/440/447/457/463/464
 /465/469/490,
 66/199/302/371/377/389/394/419/424/427/430/436/447/453/456/462/463/465/469/490
 /487,

và

66/199/302/367/371/377/389/394/418/419/424/427/429/430/436/440/447/453/456/457
 /462/463/464/465/469/487/490. Các biến thể polypeptit này thể hiện độ ổn nhiệt gia tăng
 khoảng ít nhất 40%, và hoạt tính nhiệt độ gia tăng, so với carboxylesteraza độc tố
 fusarium có trình tự nêu trong SEQ ID No. 1 do đó có thể sử dụng trong nhiều phương
 pháp cần nhiệt độ cao.

Theo phương án được ưu tiên thêm nữa của sáng chế, các trình tự axit amin của
 các biến thể polypeptit được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID No. 30 đến 45. Các biến
 thể polypeptit này thể hiện độ ổn nhiệt gia tăng khoảng ít nhất 18%, tốt hơn là ít nhất
 22°C, và tốt hơn nữa là ít nhất 27°C, so với enzym có trình tự nêu trong SEQ ID No. 1,
 do đó đảm bảo hoạt tính của polypeptit, và do đó đảm bảo khử độc các độc tố fusarium,
 trong hoặc sau các quy trình công nghệ ở nhiệt độ cao, như tạo viên ở nhiệt độ trên 80°C,
 đặc biệt là trên 85-90°C. Việc tạo viên ở nhiệt độ cao khoảng 90°C là rất quan trọng, cụ

thể trong công nghiệp gia cầm để đảm bảo giảm tải lượng salmonella một cách thỏa đáng trên thức ăn chăn nuôi.

Thuật ngữ “đột biến bảo tồn” chỉ sự thế các axit amin bằng các axit amin khác mà được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này xem như là được bảo tồn, tức là có các tính chất đặc hiệu tương tự, hoặc các tính chất của axit amin được duy trì, tức là được bảo tồn. Các tính chất đặc hiệu của các axit amin là, ví dụ, kích cỡ, tính phân cực, tính kỵ nước, điện tích hoặc trị số pKa của chúng. Các axit amin có thể được phân loại thành các nhóm dựa vào các tính chất của chúng, và các nhóm này có thể được minh họa trong Venn Diagram. Các axit amin từ nhóm giống nhau, và tốt hơn là từ phân nhóm giống nhau, có thể được thế cho nhau. Việc phân loại các axit amin theo các tính chất: tính kỵ nước, độ phân cực và kích cỡ vào các nhóm và các phân nhóm có thể được thực hiện theo Taylor W.R. (1986). Sự đột biến có bảo tồn hoặc được bảo tồn được hiểu là, ví dụ, sự thế axit amin có tính axit cho axit amin có tính axit khác, axit amin bazơ cho axit amin bazơ khác, axit amin phân cực cho axit amin phân cực khác và các sự thế tương tự. Cụ thể là, các biến thể polypeptit có thể còn chứa ít nhất một sự thế axit amin có bảo tồn ở ít nhất một vị trí, sự thế axit amin có bảo tồn này được chọn từ nhóm gồm các sự thế: G cho A, A cho G/S, V cho I/L/A/T/S, I cho V/L/M, L cho I/M/V, M cho L/I/V, P cho A/S/N, F cho Y/W/H, Y cho F/W/H, W cho Y/F/H, R cho K/E/D, K cho R/E/D, H cho Q/N/S, D cho N/E/K/R/ Q, E cho Q/D/K/R/N, S cho T/A, T cho S/V/A, C cho S/T/A, N cho D/Q/H/S và Q cho E/N/H/K/R.

Nếu sự thế ở biến thể polypeptit theo sáng chế tại vị trí xác định dẫn đến việc, ví dụ, axit amin phân cực như Asp được thay thế bằng axit amin kỵ nước như Ala, thì các sự đột biến được bảo tồn cũng sẽ gồm các sự đột biến bất kỳ dẫn đến axit amin kỵ nước khác (ví dụ, glyxin, leuxin, phenylalanin, valin) tại vị trí đó. Các biến thể polypeptit khác chứa các sự đột biến được bảo tồn khác như vậy cũng được bao gồm trong sáng chế.

Sáng chế còn nhằm đề xuất polynucleotit mã hóa biến thể polypeptit phân cắt độc tố fusarium của carboxylesteraza độc tố fusarium có trình tự nêu trong SEQ ID No. 1, biến thể này cho phép phân cắt ít nhất một độc tố fusarium thành các sản phẩm không độc hoặc ít độc theo cách không cần đồng nhân tố và độc lập với oxy và biến thể

polypeptit này có độ ổn nhiệt gia tăng so với carboxylesteraza độc tố fusarium có trình tự nêu trong SEQ ID No. 1.

Để giải quyết vấn đề này, sáng chế được đặc trưng ở chỗ polynucleotit chứa trình tự nucleotit mã hóa biến thể polypeptit phân cắt độc tố fusarium của carboxylesteraza độc tố fusarium có trình tự axit amin SEQ ID No. 1, các biến thể polypeptit này chứa trình tự axit amin có độ tương đồng về trình tự ít nhất là 70% với trình tự axit amin SEQ ID No. 1, và ở chỗ các biến thể polypeptit này ở ít nhất một vị trí được chọn từ nhóm gồm 10, 33, 66, 107, 140, 144, 149, 151, 157, 199, 266, 267, 270, 272, 275, 280, 284, 286, 293, 302, 312, 329, 332, 360, 363, 364, 365, 367, 371, 372, 377, 389, 391, 394, 418, 419, 424, 427, 429, 430, 436, 440, 443, 447, 453, 455, 456, 457, 462, 463, 464, 465, 469, 473, 478, 487, chứa sự thể axit amin, cụ thể là các sự thể 10Q, 33E, 66D, 107E, 140P, 144M, 149F, 151R, 157Y, 199I, 266S, 267P, 270F, 272H, 275E, 275A, 280D, 280P, 284T, 284P, 286P, 286R, 293E, 302I, 312F, 329F, 332E, 360V, 363T, 364H, 364L, 365I, 367H, 371V, 371M, 372F, 377V, 389L, 391V, 394P, 418A, 419V, 424A, 424K, 427V, 429P, 430A, 436A, 436S, 440G, 440S, 443T, 447A, 453R, 455S, 456Q, 457T, 462Y, 463D, 464I, 465H, 465S, 465G, 469K, 473A, 478D, 487N và 490P hoặc các kết hợp của chúng. Polynucleotit được phân lập như vậy, bằng cách sử dụng vector biểu hiện, sẽ cho phép tạo ra tế bào chủ chuyển gen để sản xuất các biến thể polypeptit theo sáng chế.

Thuật ngữ “vector biểu hiện” chỉ cấu trúc ADN mà có thể biểu hiện gen *in vivo* hoặc *in vitro*. Cụ thể là, nó bao gồm các cấu trúc ADN thích hợp để truyền trình tự nucleotit mã hóa polypeptit vào tế bào chủ để được hòa nhập trong hệ gen hoặc được nằm tự do trong không gian ngoài nhiễm sắc thể, và biểu hiện trong tế bào trình tự nucleotit mã hóa polypeptit và, tùy ý, vận chuyển polypeptit này ra ngoài tế bào.

Thuật ngữ “tế bào chủ” chỉ tế bào bất kỳ mà chứa trình tự nucleotit cần được biểu hiện, hoặc vector biểu hiện, và tế bào này có thể sản xuất enzym hoặc polypeptit theo sáng chế. Cụ thể, tế bào chủ này chỉ tế bào nhân sơ và/hoặc tế bào nhân chuẩn, tốt hơn là *P. pastoris*, *E. coli*, *Bacillus subtilis*, *Streptomyces*, *Hansenula*, *Trichoderma*, *Lactobacillus*, *Aspergillus*, các tế bào thực vật và/hoặc bào tử của *Bacillus*, *Trichoderma* hoặc *Aspergillus*. Tên *Pichia pastoris* được sử dụng ở đây là đồng nghĩa với tên

Komagataella pastoris, *Pichia pastoris* là tên cũ và *Komagataella pastoris* là tên mới về mặt hệ thống (Yamada et al., 1995).

Sáng chế còn nhằm đề xuất chất phụ gia phân cắt độc tố fusarium chứa ít nhất một biến thể polypeptit phân cắt độc tố fusarium của carboxylesteraza độc tố fusarium có trình tự axit amin SEQ ID No. 46, biến thể polypeptit tương ứng này phân cắt ít nhất một độc tố fusarium thành các sản phẩm không độc hoặc ít độc theo cách không cần đồng nhân tố và độc lập với oxy và có độ ổn nhiệt gia tăng so với carboxylesteraza độc tố fusarium có trình tự nêu trong SEQ ID No. 46.

Để giải quyết vấn đề này, sáng chế được đặc trưng ở chỗ chất phụ gia phân cắt độc tố fusarium này chứa ít nhất một biến thể polypeptit của carboxylesteraza độc tố fusarium theo sáng chế và tùy ý ít nhất một vật liệu bổ sung. Bằng cách bổ sung chất phụ gia như vậy vào thức ăn chăn nuôi bị nhiễm độc tố fusarium, có thể khử độc các độc tố fusarium, sự khử độc này có thể xác định được một cách đáng kể bằng sự giảm tỷ lệ giữa sphinganin với sphingosin trong huyết tương và/hoặc thận và/hoặc phổi và/hoặc gan của đối tượng được ăn chất phụ gia này.

Tỷ lệ giữa sphinganin với sphingosin trong các cơ quan khác nhau và trong huyết tương của động vật là chỉ thị sinh học nhạy và thường được chấp nhận để xác định tác động gây độc của các độc tố fusarium, cụ thể là FB1. Các rối loạn cơ chế sphingolipit gây ra bởi các độc tố fusarium là, trong số các yếu tố khác, có liên quan đến các bệnh về não ở ngựa và chứng phù phổi ở lợn. Các vấn đề liên quan đến tỷ lệ giữa sphinganin với sphingosin làm chỉ thị sinh học và phép đo phân tích tỷ lệ này được mô tả trong Grenier et al. (Biochem. Pharmaceuticals Vol. 83 (2012) p. 1465-1473) và trong EFSA Journal (2014; 12(5):3667).

Theo phương án khác nữa của sáng chế, chất phụ gia được tạo thành trong đó vật liệu bổ sung được chọn từ nhóm gồm các chất mang trợ, các vitamin, các chất khoáng, các chất có nguồn gốc thực vật, các enzym và các thành phần khác để khử độc các độc tố nấm, như các enzym phân giải độc tố nấm, cụ thể là aflatoxin oxidaza, ergotamin hydrolaza, ergotamin amidaza, zearalenon esteraza, zearalenon lactonaza, zearalenon hydrolaza, ochratoxin amidaza, fumonisin aminotransferaza, aminopolyol aminoxidaza, deoxynivalenol epoxit hydrolaza, deoxynivalenol dehydrogenaza, deoxynivalenol oxidaza, trichothecen dehydrogenaza, trichothecen oxidaza; các vi sinh vật phân giải

độc tố nấm; và các chất gắn kết độc tố nấm, ví dụ, thành tế bào vi sinh vật hoặc các vật liệu vô cơ như bentonit. Việc sử dụng các chất phụ gia này, ví dụ, trong các sản phẩm thức ăn chăn nuôi hoặc thực phẩm, đảm bảo rằng lượng các độc tố fusarium có thể được chứa trong đó được phân cắt một cách đáng tin cậy, cụ thể là được khử độc, đến mức độ là ngăn ngừa tác hại bất kỳ đối với cơ thể của đối tượng đã ăn vào sản phẩm thức ăn chăn nuôi hoặc thực phẩm này.

Các lĩnh vực áp dụng khác của sáng chế bao gồm các chất phụ gia chứa, ngoài ít nhất một biến thể polypeptit theo sáng chế, ít nhất một enzym mà, ví dụ, tham gia vào sự phân giải các protein, ví dụ, các proteaza, hoặc có liên quan trong quá trình chuyển hóa tinh bột hoặc chất xơ hoặc chất béo hoặc glycogen, ví dụ, amylaza, xenluloza hoặc glucanaza, cũng như, ví dụ, các hydrolaza, các enzym phân giải lipid, các manosidaza, oxidaza, oxidoreductaza, phytaza hoặc xylanaza.

Hơn nữa, sáng chế hướng đến việc sử dụng chất phụ gia theo sáng chế để phân cắt ít nhất một độc tố fusarium trong, cụ thể là, các sản phẩm thực phẩm hoặc thức ăn chăn nuôi được tạo viên, cụ thể là dùng cho lợn, gia cầm, gia súc, ngựa, cá hoặc dùng trong nghề nuôi trồng thủy sản. Thực phẩm hoặc thức ăn chăn nuôi bất kỳ, cụ thể là bã ngũ cốc lên men (distillers dried grains with solubles - DDGS), mà thích hợp cho dinh dưỡng cho người hoặc động vật, cụ thể là cho động vật nuôi, cừu hoặc dê, có thể được sử dụng làm thực phẩm hoặc thức ăn chăn nuôi.

Hơn nữa, sáng chế hướng đến việc sử dụng chất phụ gia theo sáng chế để phân cắt ít nhất một độc tố fusarium trong quy trình, cụ thể là, ở nhiệt độ ít nhất là 50°C, để sản xuất hoặc chế biến các sản phẩm thực phẩm hoặc thức ăn chăn nuôi. Việc sử dụng chất phụ gia như vậy đảm bảo khử độc được các độc tố fusarium, ví dụ, trong các quy trình công nghệ thực phẩm trong đó việc xử lý ở nhiệt độ cao là quan trọng, ví dụ, trong việc chế biến ngô hoặc hạt, trong các quy trình hóa lỏng tinh bột, trong các quy trình đường hóa, hoặc trong các quy trình lên men như quy trình nấu hoặc lên men trong, cụ thể là, công nghệ sản xuất etanol sinh học. Nhờ đó, sẽ đảm bảo rằng lượng các độc tố fusarium liên quan, cụ thể là gây hại đến sức khỏe, sẽ không còn nguyên vẹn trong sản phẩm bất kỳ thu được từ quy trình này, như các viên thức ăn, mỳ sợi (pasta), cháo ngô (polenta), bỏng ngô (popcorn), bánh bột ngô nướng (cornflakes), bánh mỳ trắng (corn bread), bánh ngô (tortillas), DDGS hoặc tinh bột.

Sáng chế còn nhằm đề xuất biến thể polypeptit để sử dụng trong chế phẩm để phòng ngừa và/hoặc điều trị các chứng ngộ độc nấm có độc tố fusarium. Trong trường hợp phòng ngừa, bằng cách sử dụng biến thể polypeptit hoặc chất phụ gia này, mặc dù đã ăn vào các độc tố fusarium, có thể về cơ bản là vẫn duy trì tình trạng sức khỏe của người và động vật ở mức tương ứng với mức mà không ăn, hoặc ăn vào với lượng giảm các độc tố fusarium. Liên quan đến việc điều trị các chứng ngộ độc nấm có độc tố fusarium, có thể làm thuyên giảm các triệu chứng của bệnh này và, cụ thể là, làm cải thiện một cách đáng kể tỷ lệ giữa sphinganin với sphingosin trong các cơ quan và/hoặc trong huyết tương. Hơn nữa, việc sử dụng này sẽ tạo điều kiện tăng cường khả năng của vật nuôi, cụ thể là khả năng về tỷ lệ chuyển hóa thức ăn và khả năng tăng trọng, cũng như giảm tỷ lệ tử vong.

Hơn nữa, sáng chế nhằm đề xuất phương pháp phân cắt bằng enzym ít nhất một độc tố fusarium, bằng phương pháp này ít nhất một độc tố fusarium được phân cắt theo cách thủy phân bằng polypeptit theo cách thức độc lập với oxy, đặc hiệu, an toàn và đáng tin cậy thành các sản phẩm không độc hoặc ít độc, sự phân cắt thủy phân này diễn ra hoặc trong hoặc sau bước xử lý nhiệt độ.

Để giải quyết vấn đề này, phương pháp này được thực hiện sao cho ít nhất một axit tricarballic được phân cắt theo cách thủy phân ra khỏi độc tố fusarium bằng biến thể polypeptit theo sáng chế, hoặc chất phụ gia theo sáng chế. Để thực hiện điều này, ít nhất một độc tố fusarium được trộn với ít nhất một biến thể polypeptit theo sáng chế, hoặc ít nhất một chất phụ gia theo sáng chế, ít nhất một biến thể polypeptit phân cắt theo cách thủy phân ít nhất một axit tricarballic ra khỏi ít nhất một độc tố fusarium nhờ đó khử độc được độc tố fusarium, trong đó hỗn hợp của biến thể polypeptit tương ứng và độc tố fusarium được cho qua bước xử lý nhiệt độ ở ít nhất 50°C, tốt hơn là ít nhất 70°C, và sự phân cắt thủy phân được thực hiện hoặc trong hoặc sau bước xử lý nhiệt độ.

Theo phương án được ưu tiên khác của sáng chế, phương pháp này được thực hiện sao cho biến thể polypeptit, hoặc chất phụ gia, được trộn với sản phẩm thực phẩm hoặc thức ăn chăn nuôi bị nhiễm ít nhất một độc tố fusarium, và bước xử lý nhiệt độ tùy ý được thực hiện bằng quy trình tạo viên. Phương pháp này đảm bảo rằng các độc tố fusarium chứa trong sản phẩm thực phẩm hoặc thức ăn chăn nuôi bị nhiễm và tùy ý được tạo viên sẽ được phân cắt sớm ngay khi hỗn hợp của biến thể polypeptit và độc tố

fusarium đã được tiếp xúc với hơi ẩm. Với các thực phẩm hoặc thức ăn chăn nuôi ẩm như cháo hoặc bột nhão, sự thủy phân các độc tố fusarium diễn ra trong thực phẩm hoặc thức ăn chăn nuôi ẩm này trước khi ăn chúng vào bụng. Nhờ đó sẽ đảm bảo được rằng các tác hại của các độc tố fusarium đối với người và động vật sẽ được loại trừ rộng rãi hoặc ít nhất là được giảm đi. Thuật ngữ "ẩm" được hiểu là sự có mặt của nước hoặc các chất lỏng chứa nước, thuật ngữ này cũng bao gồm nước bọt hoặc các chất lỏng khác có trong đường tiêu hóa. Đường tiêu hóa được xác định là gồm khoang miệng, họng (cổ họng), thực quản và đường dạ dày-ruột hoặc các bộ phận tương đương của chúng, trong đó các tên gọi khác có thể được phát hiện với các con vật, hoặc các bộ phận riêng rẽ có thể không có mặt trong đường tiêu hóa của con vật.

Theo phương án được ưu tiên khác của sáng chế, phương pháp này được thực hiện sao cho biến thể polypeptit được sử dụng với khoảng nồng độ từ 5 U đến 500 U, tốt hơn là từ 10 U đến 300 U, và tốt hơn nữa là từ 15 U đến 100 U, trên một kilogram sản phẩm thực phẩm hoặc thức ăn chăn nuôi. Bằng cách bổ sung lượng biến thể polypeptit như vậy, do tác dụng của nồng độ các độc tố fusarium, có thể phân cắt các độc tố fusarium trong sản phẩm thực phẩm hoặc thức ăn chăn nuôi, cụ thể là DDGS, và nhờ đó khử độc các độc tố fusarium này đến mức độ mà ít nhất là 70%, tốt hơn là ít nhất 80%, cụ thể là ít nhất 90% của ít nhất một độc tố fusarium sẽ được phân cắt.

Trừ khi được nêu rõ theo cách khác, các từ chỉ số ít được hiểu như là ví dụ và sẽ gồm cả nhiều lựa chọn. Ví dụ, nếu đề cập đến "gen", "enzym" hoặc "tế bào", thì sẽ luôn gồm nhiều gen, nhiều enzym hoặc nhiều tế bào.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Trong phần dưới đây, sáng chế sẽ được giải thích chi tiết hơn bằng cách ví dụ.

Các biến thể polypeptit

Ví dụ 1: Sự cải biến, tách dòng và biểu hiện các polynucleotit mã hóa các polypeptit phân cắt độc tố fusarium

Các sự thể, chèn hoặc xóa bỏ axit amin được thực hiện bằng sự đột biến các trình tự nucleotit bằng biện pháp PCR sử dụng kit gây đột biến định hướng điểm QuikChange (Stratagene) theo hướng dẫn. Cách khác, các trình tự nucleotit đầy đủ cũng được tổng hợp (GeneArt). Các trình tự nucleotit được tạo ra bởi sự gây đột biến PCR và các trình

tự thu được từ GeneArt lần lượt được hòa nhập bằng các phương pháp chuẩn vào trong các vector biểu hiện để biểu hiện trong *E. coli* hoặc *P. pastoris*, được biến nạp trong *E. coli* hoặc *P. pastoris*, và được biểu hiện trong *E. coli* hoặc *P. pastoris* (J.M. Cregg, *Pichia Protocols*, second Edition, ISBN-10: 1588294293, 2007; J. Sambrook et al. 2012, *Molecular Cloning, A Laboratory Manual* 4th Edition, Cold Spring Harbor), trong đó tế bào chủ thích hợp bất kỳ khác cũng có thể được sử dụng cho nhiệm vụ này.

Thuật ngữ “vector biểu hiện” chỉ cấu trúc ADN có thể biểu hiện gen *in vivo* hoặc *in vitro*. Cụ thể là, nó bao gồm các cấu trúc ADN thích hợp để truyền trình tự nucleotit mã hóa polypeptit vào tế bào chủ để được hòa nhập trong hệ gen hoặc được nằm tự do trong không gian ngoài nhiễm sắc thể, và biểu hiện trong tế bào trình tự nucleotit mã hóa polypeptit và, tùy ý, vận chuyển polypeptit này ra ngoài tế bào. Thuật ngữ “tế bào chủ” chỉ tế bào bất kỳ mà chứa trình tự nucleotit cần được biểu hiện, hoặc vector biểu hiện và có thể sản xuất enzym hoặc polypeptit theo sáng chế. Cụ thể, tế bào chủ này chỉ tế bào nhân sơ và/hoặc tế bào nhân chuẩn, tốt hơn là *P. pastoris*, *E. coli*, *Bacillus subtilis*, *Streptomyces*, *Hansenula*, *Trichoderma*, *Lactobacillus*, *Aspergillus*, các tế bào thực vật và/hoặc bào tử của *Bacillus*, *Trichoderma* hoặc *Aspergillus*. Dịch dung giải tế bào hòa tan trong trường hợp *E. coli* và dịch nổi môi trường nuôi cấy trong trường hợp *P. pastoris* lần lượt được sử dụng để xác định các tính chất xúc tác của các biến thể polypeptit.

Ví dụ 2: Xác định hoạt tính xúc tác và hoạt tính đặc hiệu của các polypeptit phân giải độc tố fusarium

Các gen tương ứng mã hóa các polypeptit phân giải độc tố fusarium được tách dòng trong *Escherichia coli* bằng cách sử dụng các phương pháp chuẩn, được biểu hiện trong tế bào, và sau đó được dung giải bằng cách xử lý siêu âm và ly tâm. Dịch nổi trong được pha loãng bằng dung dịch đệm Tris-HCl 20 mM (pH bằng 8,0) chứa 0,1 mg/l albumin huyết thanh bò (khoảng 10^{-3} đến 10^{-5}) và được sử dụng trong hỗn hợp phân giải FB1 để phân giải 10% đến 90% lượng FB1 có trong hỗn hợp phân giải bằng polypeptit.

Để xác định hoạt tính enzym xúc tác, các thử nghiệm phân cắt thủy phân đối với fumonisin B1 (FB1) được thực hiện, các thử nghiệm này đã được tiến hành trong dung dịch đệm Tris-HCl 20 mM (pH bằng 8,0) chứa 0,1 mg/l albumin huyết thanh bò ở nhiệt độ 30°C trong 30 phút. Ngoài ra, hỗn hợp chứa nồng độ cơ chất FB1 là 100 μ M (Biopure Referenzsubstanzen GmbH Tulln, Austria, BRM 001007) và một trong số các polypeptit

cũng được thử nghiệm. Sau khi ủ 30 phút, hỗn hợp được vô hoạt bằng nhiệt ở 99°C trong 5 phút để chấm dứt phản ứng.

Để xác định hoạt tính enzym của các mẫu thức ăn chăn nuôi, các biến thể polypeptit biến đổi độc tố fusarium phải được chiết ra từ các mẫu thức ăn chăn nuôi trước khi thử nghiệm. Để thực hiện điều này, 10 gam thức ăn chăn nuôi được hòa tan trong 100ml dung dịch đệm Tris-HCl 20 mM (pH bằng 8,0) chứa 0,1 mg/ml albumin huyết thanh bò và lắc ở tốc độ 150 vòng/phút trong 1 giờ ở 20°C. Sau đó, các mẫu được ly tâm ở 4000 g trong 15 phút, và dịch nổi trong được pha loãng nếu cần (10^{-2} đến 10^{-3}) và được sử dụng trong dung dịch FB1.

Việc định lượng FB1 được thực hiện bằng LC-MS (sắc ký lỏng – phổ khối) theo phương pháp của Heinl et al. (J. of Biotechnology, 2010, 145, pp. 120-129, 2.6.3. “Liquid chromatography - mass spectrometry”). Để thực hiện điều này, việc hiệu chỉnh với các chuẩn FB1 chứa thêm nội chuẩn FB1 được đánh dấu ^{13}C đầy đủ (Biopure Referenzsubstanzen GmbH Tulln, Austria) được thực hiện. Ngược lại với phương pháp của Heinl et al. (2010), chỉ có mức độ phân giải của FB1 được đo để xác định hoạt tính enzym xúc tác của các dung dịch polypeptit được sử dụng. Hoạt tính enzym xúc tác của các dung dịch polypeptit được sử dụng được thể hiện theo số đơn vị trên một ml, một “đơn vị” được định nghĩa là mức giảm 1 μmol FB1 trên một phút trong các điều kiện phản ứng xác định trên đây trong thử nghiệm.

Để xác định hoạt tính đặc hiệu, nồng độ enzym được xác định bằng phương pháp thẩm tách Western định lượng hoặc phương pháp ELISA. Các hoạt tính enzym đặc hiệu được tính bằng các hoạt tính (số đơn vị) đã có trên cơ sở lượng enzym được sử dụng và được thể hiện dưới dạng số đơn vị trên mg.

Ví dụ 3: Độ ổn nhiệt của các polypeptit phân giải độc tố fusarium

Sự biểu hiện và định lượng các polypeptit phân giải độc tố fusarium được thực hiện như được mô tả trong ví dụ 1 và 2. Trước khi xác định hoạt tính, lượng dịch dung giải tế bào được chia thành một số phần (mỗi phần 60 μl). Hai đến 10 phần được đem xử lý nhiệt trong 5 phút trong bộ chu trình PCR có bán trên thị trường (ví dụ, Eppendorf Matercycler Gradient), mỗi phần đã được ủ ở nhiệt độ khác nhau. Trong khi đó, phần dịch dung giải tế bào khác, đối chứng 100%, được ủ trên đá. Sau khi xử lý nhiệt, tất cả

các mẫu/các hỗn hợp thử nghiệm được ủ ở 10°C trong 1 phút để làm cân bằng nhiệt độ. Hoạt tính enzym của cả các mẫu được xử lý nhiệt và mẫu đối chứng 100% được xác định như được mô tả trong ví dụ 2. Hoạt tính vẫn còn sau khi xử lý nhiệt được gọi là hoạt tính còn lại. Nhiệt độ tại đó hoạt tính còn lại là 50% so với đối chứng không được xử lý nhiệt là 100% được viết tắt là T(50%), là số đo độ ổn nhiệt của polypeptit.

Các mức tăng T(50%), được biểu thị dưới dạng độ Celsius, của các biến thể polypeptit lần lượt so với polypeptit có trình tự nêu trong SEQ ID No. 46 hoặc SEQ ID No. 1, là số đo của độ ổn nhiệt được gia tăng. Mức tăng trị số T(50%) có thể được biểu thị dưới dạng °C, hoặc cả dưới dạng phần trăm so với trị số T(50%) của polypeptit gốc. Ví dụ dưới đây đóng vai trò minh họa: Nếu enzym gốc có hoạt tính xúc tác là 50 U/ml sau quá trình ủ 5 phút trên đá và hoạt tính xúc tác là 25 U/ml sau quá trình ủ 5 phút ở 48°C, thì trị số T(50%) sẽ là 48°C. Nếu biến thể polypeptit có trị số T(50%) là 51°C, thì mức tăng tương đối của độ ổn nhiệt (T(50%)) sẽ là 6,25. Đây là kết quả thu được từ phép tính lấy mức chênh lệch giữa hai trị số T(50%) là 3°C, chia cho trị số T(50%) của enzym gốc ban đầu là 48°C, nhân với 100.

Thay vì hoạt tính xúc tác, hoạt tính đặc hiệu cũng có thể được sử dụng để xác định độ ổn nhiệt.

Việc xác định độ ổn nhiệt cũng có thể được thực hiện bằng các thử nghiệm enzym khác và thậm chí không cần xác định hoạt tính xúc tác của phản ứng FB1. Điều quan trọng trong khía cạnh này là ở chỗ sử dụng lượng polypeptit được xử lý bằng nhiệt và lượng đối chứng 100% tương đương với nhau, điều này, ví dụ, được đảm bảo bằng cách sử dụng các thể tích dịch dung giải tế bào tương đương.

Thay vì hoạt tính xúc tác, các tín hiệu đo của các thử nghiệm phân giải enzym (ví dụ, tín hiệu MS, sự tắt dần, v.v.) có thể được sử dụng để xác định độ ổn nhiệt. Nếu tín hiệu đo là trực tiếp tỷ lệ với hoạt tính enzym (ví dụ, bề mặt đỉnh của FB1 phản ứng), thì trị số T(50%) của polypeptit là nhiệt độ tại đó trị số của tín hiệu đo của polypeptit đã được xử lý nhiệt bằng 50% trị số của tín hiệu đo của đối chứng 100% của polypeptit.

Độ ổn nhiệt (T(50%)) của polypeptit có trình tự nêu trong SEQ ID No. 46 được xác định là 42°C, độ ổn nhiệt của polypeptit có trình tự nêu trong SEQ ID No. 1 là 45°C. Do đó, mức tăng tương đối của độ ổn nhiệt mà có thể đạt được bằng cách cắt bỏ trình tự đầu tận cùng N là khoảng 7%. Hơn nữa, mức tăng hoạt tính enzym của polypeptit có

trình tự nêu trong SEQ ID No. 1 so với polypeptit gốc có trình tự nêu trong SEQ ID No. 46 cũng có thể được xác định.

Độ ổn nhiệt của polypeptit có trình tự nêu trong SEQ ID No. 1 có thể còn được gia tăng thêm bằng cách thể chọn lọc các axit amin riêng rẽ. Mức tăng tương đối của độ ổn nhiệt của các biến thể polypeptit này so với polypeptit gốc có trình tự nêu trong SEQ ID No. 1 được minh họa trong bảng 1.

Bảng 1: Các cải biến của các biến thể polypeptit và mức tăng tương đối về độ ổn nhiệt của chúng theo tỷ lệ phần trăm so với enzym gốc có trình tự nêu trong SEQ ID No. 1

(Các) cải biến của trình tự nêu trong SEQ ID No. 1	Mức tăng tương đối của T (50%)	SEQ ID No. của polypeptit chứa các cải biến
H10Q	4,4 %	-
A33E	4,4 %	-
N66D	6,7 %	-
G107E	4,4 %	-
I140P	4,4 %	-
L144M	4,4 %	-
L149F	4,4 %	-
K151R	4,4 %	-
V157Y	4,4 %	-
L199I	6,7 %	-
R266S	4,4 %	-
Q267P	4,4 %	-
K270F	4,4 %	-
R272H	4,4 %	-
G275E	4,4 %	-
G275A	4,4 %	-
G280D	4,4 %	-
G280P	4,4 %	-
R284T	4,4 %	-
R284P	4,4 %	-
L286P	4,4 %	-

L286R	4,4 %	-
K293E	4,4 %	-
L302I	6,7 %	-
A312F	4,4 %	-
L329F	4,4 %	-
Q332E	4,4 %	-
F360V	4,4 %	-
S363T	4,4 %	-
Q364H	4,4 %	-
Q364L	4,4 %	-
F365I	4,4 %	-
N367H	4,4 %	-
L371V	4,4 %	-
L371M	4,4 %	-
L372F	4,4 %	-
A377V	6,7 %	-
T389L	4,4 %	-
I391V	4,4 %	-
A394P	6,7 %	-
S418A	4,4 %	-
M419V	4,4 %	-
E424A	6,7 %	-
E424K	4,4 %	-
A427V	4,4 %	-
A429P	4,4 %	-
S430A	6,7 %	-
T436A	4,4 %	-
T436S	4,4 %	-
A440G	4,4 %	-
A440S	4,4 %	-
V443T	4,4 %	-
V447A	4,4 %	-
Q453R	4,4 %	-

T455S	4,4 %	-
K456Q	4,4 %	-
S457T	4,4 %	-
F462Y	4,4 %	-
E463D	6,7 %	-
R464I	4,4 %	-
R465H	4,4 %	-
R465S	4,4 %	-
R465G	4,4 %	-
M469K	4,4 %	-
S473A	4,4 %	-
G478D	4,4 %	-
K487N	4,4 %	-
Q490P	4,4 %	-
L199I/A394P	13,3 %	-
N66D/L199I	11,1 %	-
L199I/L302I	13,3 %	-
L199I/A377V	15,6 %	-
L199I/E424A	11,1 %	-
L199I/S430A	11,1 %	-
L199I/E463D	13,3 %	-
L199I/L302I/A394P	20,0 %	-
L199I/L302I/A377V	17,8 %	-
L199I/L302I/E424A	17,8 %	-
L199I/A377V/A394P	22,2 %	-
L199I/A394P/A429P	17,8 %	-
L372F/A394P/V443T	17,8 %	-
L199I/L302I/L372F	15,6 %	-
L144M/L199I/L302I	20,0 %	-
F360V/A394P/V443T	17,8 %	-
H10Q/K151R/A302I	15,6 %	-
R266S/A377V/E424K	20,0 %	-
Q267/A394P/T436S	17,8 %	-

R272H/G280D/E463D	20,0 %	-
G275A/L302I/F360V	17,8 %	-
N66D/L286P/N367H	15,6 %	-
R284T/L286R/S430A	15,6 %	-
K293E/E424A/M469K	20,0 %	-
S363T/A377V/K456Q	20,0 %	-
Q364H/L371V/S430A	17,8 %	-
L199I/Q364L/Q490P	15,6 %	-
F365I/A394P/R464I	15,6 %	-
L371M/A377V/A429P	17,8 %	-
L302I/L372F/Q453R	15,6 %	-
T389L/M419V/E463D	17,8 %	-
I391V/A394P/A440G	20,0 %	-
S418A/S430A/F462Y	20,0 %	-
N66D/A427V/V443T	17,8 %	-
A440S/S457T/E463D	20,0 %	-
L199I/V447A/T455S	20,0 %	-
A377V/R465H/K487N	17,8 %	-
L302I/R465S/G478D	15,6 %	-
A377V/R465G/S473A	20,0 %	-
N66D/L199I/L302I/A394P/E424A/S430A	26,7 %	SEQ ID No. 2
N66D/L199I/L302I/A377V/A394P/E424A/S430A	31,1 %	SEQ ID No. 3
N66D/L199I/L302I/A377V/A394P/E424A/S430A/E463D	37,8 %	SEQ ID No. 4
N66D/L144M/L199I/L302I/F360V/L372F/A377V/A394P/E424A/S430A/V443T/E463D	33,3 %	SEQ ID No. 5
L199I/L302I/A377V/A394P/E424A/S430A/E463D	31,1 %	SEQ ID No. 6
N66D/L199I/L302I/A377V/A394P	26,7 %	SEQ ID No. 7
N66D/L199I/L302I/Q364H/A377V/A394P/E424A/S430A/E463D	35,5 %	SEQ ID No. 8
N66D/L199I/L302I/A377V/A394P/E424A/S430A/E463D/R465H	40,0 %	SEQ ID No. 9
N66D/L199I/L302I/A377V/A394P/E424A/S430A/A440G/E463D	37,8 %	SEQ ID No. 10

N66D/L199I/L302I/A377V/A394P/E424A/S430A/V447A/E463D	35,5 %	SEQ ID No. 11
N66D/L199I/L302I/A377V/A394P/S418A/E424A/S430A/E463D	35,5 %	SEQ ID No. 12
N66D/L199I/L302I/A377V/A394P/E424A/T436A/S430A/E463D	35,5 %	SEQ ID No. 13
N66D/L199I/L302I/Q364L/A377V/A394P/E424A/S430A/E463D	35,5 %	SEQ ID No. 14
N66D/L199I/L302I/A377V/A394P/E424A/S430A/E463D/Q490P	37,8 %	SEQ ID No. 15
N66D/L199I/L302I/A377V/A394P/E424A/S430A/E463D/M469K	37,8 %	SEQ ID No. 16
N66D/L199I/L302I/A377V/T389L/A394P/E424A/S430A/E463D	40,0 %	SEQ ID No. 17
N66D/L199I/L302I/A377V/A394P/E424A/S430A/E463D/R465S	35,5 %	SEQ ID No. 18
N66D/L199I/L302I/A377V/A394P/E424A/S430A/E463D/R464I	40,0 %	SEQ ID No. 19
N66D/L199I/L302I/A377V/A394P/E424A/S430A/E463D/R465G	35,5 %	SEQ ID No. 20
N66D/L199I/L302I/A377V/A394P/E424A/S430A/A440S/E463D	33,3 %	SEQ ID No. 21
N66D/L199I/L302I/A377V/A394P/E424A/S430A/S457T/E463D	37,8 %	SEQ ID No. 22
N66D/L199I/L302I/A377V/A394P/E424A/S430A/T436S/E463D	35,5 %	SEQ ID No. 23
N66D/L199I/L302I/S363T/L371V/A377V/A394P/E424A/S430A/E463D	40,0 %	SEQ ID No. 24
N66D/L199I/L302I/A377V/A394P/E424A/S430A/V447A/Q453R/E463D	35,5 %	SEQ ID No. 25
N66D/L199I/L302I/A377V/A394P/E424A/S430A/K456Q/F462Y/E463D	40,0 %	SEQ ID No. 26
N66D/L199I/L302I/A377V/A394P/M419V/E424A/A427V/S430A/E463D	35,5 %	SEQ ID No. 27
N66D/L199I/L302I/F365I/A377V/A394P/E424A/S430A/E463D/K487N	33,3 %	SEQ ID No. 28
N66D/L199I/L302I/L371M/A377V/A394P/E424A/S430A/E463D/K487N	33,3 %	SEQ ID No. 29

N66D/L199I/L302I/Q364L/A377V/T389L/A394P/M419V/E424A/A427V/S430A/V447A/E463D/R465S/M469K	51,1 %	SEQ ID No. 30
N66D/L199I/L302I/A377V/T389L/A394P/M419V/E424A/A427V/S430A/V447A/E463D/R465S/M469K	46,7 %	SEQ ID No. 31
N66D/L199I/L302I/S363T/Q364L/L371V/A377V/T389L/A394P/M419V/E424A/A427V/S430A/V447A/E463D/R464I/R465S/M469K	60,0 %	SEQ ID No. 32
N66D/L199I/L302I/S363T/L371V/A377V/T389L/A394P/M419V/E424A/A427V/S430A/V447A/E463D/R464I/R465S/M469K	57,8 %	SEQ ID No. 33
N66D/L199I/L302I/Q364L/N367H/L371V/A377V/T389L/A394P/S418A/M419V/E424A/A427V/S430A/T436A/A440S/V447A/E463D/R464I/R465S/M469K/Q490P	62,2 %	SEQ ID No. 34
N66D/L199I/L302I/N367H/L371V/A377V/T389L/A394P/S418A/M419V/E424A/A427V/S430A/T436A/A440S/V447A/E463D/R464I/R465S/M469K/Q490P	62,2 %	SEQ ID No. 35
N66D/L199I/L302I/S363T/N367H/L371V/A377V/A394P/E424A/S430A/E463D/Q490P	42,2 %	SEQ ID No. 36
N66D/L199I/L302I/A377V/A394P/S418A/M419V/E424A/A427V/S430A/T436A/A440S/V447A/E463D	46,7 %	SEQ ID No. 37
N66D/L199I/L302I/A377V/T389L/A394P/E424A/S430A/S457T/E463D/R464I/R465S/M469K	48,9 %	SEQ ID No. 38
N66D/L199I/L302I/S363T/L371V/A377V/T389L/A394P/M419V/E424A/A427V/S430A/A440S/V447A/S457T/E463D/R464I/M469K/Q490P	55,5 %	SEQ ID No. 39
N66D/L199I/L302I/A377V/A394P/E424A/S430A/V447A/E463D/R465S/M469K/Q490P	46,7 %	SEQ ID No. 40
N66D/L199I/L302I/L371M/A377V/A394P/M419V/E424A/A427V/S430A/E463D/R465S/M469K/K487N/Q490P	51,1 %	SEQ ID No. 41
N66D/L199I/L302I/L371M/A377V/A394P/M419V/E424A/A427V/S430A/V447A/Q453R/E463D/R465S/M469K/K487N/Q490P	55,5 %	SEQ ID No. 42
N66D/L199I/L302I/N367H/L371V/A377V/T389L/A394P/S418A/M419V/E424A/A427V/A429P/S430A/T436A/A440S/V447A/S457T/E463D/R464I/R465S/M469K/Q490P	64,4 %	SEQ ID No. 43
N66D/L199I/L302I/L371M/A377V/T389L/A394P/M419V/E424A/A427V/S430A/T436A/V447A/Q453	62,2 %	SEQ ID No. 44

R/K456Q/F462Y/E463D/R465S/M469K/K487N/Q490P		
N66D/L199I/L302I/N367H/L371V/A377V/T389L/A394P/S418A/M419V/E424A/A427V/A429P/S430A/T436A/A440S/V447A/Q453R/K456Q/S457T/F462Y/E463D/R464I/R465S/M469K/K487N/Q490P	65,2 %	SEQ ID No. 45

Ví dụ 4: Hoạt tính phụ thuộc nhiệt độ (hoạt tính nhiệt độ) của các polypeptit phân giải độc tố fusarium

Các biến thể polypeptit phân giải độc tố fusarium mà sẽ được thử nghiệm về hoạt tính phụ thuộc nhiệt độ của chúng được tinh chế trước khi thực hiện các thử nghiệm. Để thực hiện điều này, các biến thể polypeptit được tinh chế từ các dịch nổi lên men trong quy trình hai bước sử dụng phương pháp sắc ký trao đổi anion và sau đó là phương pháp sắc ký loại trừ theo kích cỡ. Các biến thể polypeptit này được điều chỉnh đến nồng độ 1 mg/ml và được sử dụng trong hỗn hợp phản ứng ở các mức pha loãng 10^{-5} đến 10^{-6} trong thể tích phản ứng là 1 ml. Việc xác định hoạt tính được thực hiện bằng các thử nghiệm như được mô tả trong ví dụ 3, bằng cách thủy phân FB1 và sau đó định lượng FB1 bằng LC-MS, các thử nghiệm được thực hiện ở các nhiệt độ khác nhau. Việc ủ được thực hiện bằng cách sử dụng hai khối gia nhiệt (Eppendorf, ThermoMixer) ở nhiệt độ 10°C, 20°C, 30°C, 35°C, 40°C, 45°C, 50°C, 55°C, 60°C, 65°C và 70°C. Ba mươi phút sau khi bắt đầu tiếp xúc nhiệt, mỗi 100µl hỗn hợp phản ứng được lấy và được vô hoạt bằng nhiệt độ ở 99°C trong 5 phút. Thử nghiệm được thực hiện ở 30°C trong khối gia nhiệt đóng vai trò làm đối chứng 100%. Kết quả ví dụ được thể hiện trên bảng 2.

Bảng 2: Hoạt tính phụ thuộc nhiệt độ của các polypeptit phân giải độc tố fusarium Các trị số <LOQ là các giới hạn phát hiện dưới (mức định lượng (level of quantification): <0,15 U/l trong chế phẩm thử nghiệm)

ID trình tự chứa các sự thể axit amin	Nhiệt độ	Hoạt tính tương đối, tính theo hoạt tính ở 30°C [%]
SEQ ID No. 1	10°C	35
	20°C	59
	30°C	100
	35°C	123
	40°C	100
	45°C	105
	50°C	90
	55°C	26
	60°C	< LOQ

	65°C	< LOQ
	70°C	< <u>LOQ</u>
SEQ ID No. 1 với L199I/L302I/A394P	30°C 40°C 50°C 60°C 70°C	100 100 95 62 16
SEQ ID No. 1 với L144M/L199I/L302I	30°C 40°C 50°C 60°C 70°C	100 104 91 60 18
SEQ ID No. 1 với R266S/A377V/E424K	30°C 40°C 50°C 60°C 70°C	100 110 97 63 29
SEQ ID No. 1 với K293E/E424A/M469K	30°C 40°C 50°C 60°C 70°C	100 98 81 50 < LOQ
SEQ ID No. 1 với F365I/A394P/R464I	30°C 40°C 50°C 60°C 70°C	100 105 84 57 14
SEQ ID No. 1 với S418A/S430A/F462Y	30°C 40°C 50°C 60°C 70°C	100 103 89 53 < LOD
SEQ ID No. 4	10°C 20°C 30°C 35°C 40°C 45°C 50°C 55°C 60°C 65°C 70°C	33 58 100 109 110 114 148 113 94 83 46
SEQ ID No. 43	10°C 20°C 30°C	31 56 100

	35°C	113
	40°C	120
	45°C	126
	50°C	157
	55°C	168
	60°C	134
	65°C	102
	70°C	98
SEQ ID No. 44	10°C	33
	20°C	59
	30°C	100
	35°C	110
	40°C	124
	45°C	131
	50°C	162
	55°C	174
	60°C	126
	65°C	99
	70°C	95
SEQ ID No. 45	10°C	41
	20°C	68
	30°C	100
	35°C	115
	40°C	136
	45°C	141
	50°C	164
	55°C	177
	60°C	137
	65°C	121
	70°C	100

Enzym	Nhiệt độ tạo viên	Hoạt tính còn lại %
SEQ ID No. 1	75°C	15
	80°C	< LOQ
	85°C	< LOQ
	90°C	< LOQ
SEQ ID No. 4	75°C	57
	80°C	46
	85°C	37
	90°C	14
SEQ ID No. 43	75°C	78
	80°C	73

	85°C	58
	90°C	31
SEQ ID No. 44	75°C	70
	80°C	59
	85°C	48
	90°C	25
SEQ ID No. 45	75°C	72
	80°C	68
	85°C	48
	90°C	30

Ví dụ 5: Xác định độ ổn định tạo viên của các polypeptit phân giải độc tố fusarium

Các biến thể polypeptit được chọn được tách dòng trong *Pichia pastoris* trong thiết bị phản ứng sinh học sử dụng các phương pháp chuẩn trong các điều kiện hiếu khí được kiểm soát và được tiết ra ngoại bào. Dịch nổi trong được tách ra từ sinh khối, được bổ sung chất mang (maltodextrin) và được xử lý thành bột có thể tạo viên bằng cách sử dụng máy sấy phun. Các biến thể polypeptit phân giải độc tố fusarium dưới dạng bột được trộn với thức ăn chăn nuôi lợn con, mỗi biến thể ở nồng độ giống nhau là 100 U/kg, và được chế biến thành các viên thức ăn chăn nuôi trong quy trình được kiểm soát. Trong quy trình tạo viên, thức ăn chăn nuôi được làm ẩm bằng hơi nóng và được gia nhiệt trong các mẻ riêng rẽ ở nhiệt độ được xác định rõ (75 đến 95°C với các bước nhiệt độ 5°C). Sau quy trình tạo chế phẩm này là quy trình kết viên. Hoạt tính còn lại của các biến thể polypeptit phân giải độc tố fusarium có trong các viên được xác định như được mô tả trong ví dụ 2, thức ăn chăn nuôi không được tạo viên chứa các biến thể polypeptit phân giải độc tố fusarium tương ứng đóng vai trò làm các đối chứng 100%. Hoạt tính enzym còn lại sau quy trình tạo viên do đó được xác định là hoạt tính còn lại. Các trị số được thể hiện trên bảng 3.

Bảng 3: Nhiệt độ tạo viên và hoạt tính còn lại của các polypeptit phân giải độc tố fusarium. Các trị số <LOQ là các giới hạn phát hiện dưới (mức định lượng (level of quantification): <0,15 U/l trong hỗn hợp thử nghiệm)

Enzym	Nhiệt độ tạo viên	Hoạt tính còn lại %
SEQ ID No. 1	75°C	15
	80°C	< LOQ

	85°C	< LOQ
	90°C	< LOQ
SEQ ID No. 4	75°C	57
	80°C	46
	85°C	37
	90°C	14
SEQ ID No. 43	75°C	78
	80°C	73
	85°C	58
	90°C	31
SEQ ID No. 44	75°C	70
	80°C	59
	85°C	48
	90°C	25
SEQ ID No. 45	75°C	72
	80°C	68
	85°C	48
	90°C	30

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Biến thể polypeptit phân cắt độc tố fusarium của carboxylesteraza độc tố fusarium có trình tự nêu trong SEQ ID No. 46, khác biệt ở chỗ, mỗi biến thể polypeptit này đều có trình tự axit amin được cắt bỏ 47 axit amin ở đầu N, các trình tự axit amin này có độ tương đồng về trình tự ít nhất là 70%, tốt hơn là 80%, đặc biệt tốt hơn là 100%, cụ thể là có trình tự nêu trong SEQ ID No. 1, với phần trình tự axit amin 48-540 của SEQ ID No. 46, trong đó độ ổn nhiệt (T(50%)) của polypeptit có trình tự nêu trong SEQ ID No. 46 được xác định là 42°C và độ ổn nhiệt (T(50%)) của biến thể polypeptit có trình tự nêu trong SEQ ID No. 1 được xác định là 45°C, hoặc các thể cải biến của SEQ ID No. 1 có sự gia tăng tương đối về T(50%) so với enzym gốc có trình tự nêu trong SEQ ID No. 1, trong đó tại ít nhất một vị trí được chọn từ nhóm bao gồm 10, 33, 66, 107, 140, 144, 149, 151, 157, 199, 266, 267, 270, 272, 275, 280, 284, 286, 293, 302, 312, 329, 332, 360, 363, 364, 365, 367, 371, 372, 377, 389, 391, 394, 418, 419, 424, 427, 429, 430, 436, 440, 443, 447, 453, 455, 456, 457, 462, 463, 464, 465, 469, 473, 478, 487 và 490, có sự thế axit amin làm sự cải biến, và trong đó tại các vị trí 10 và 456 các phần tử thế axit amin được chọn từ Q, E, N, H, K và R, tại các vị trí 33, 107, 293 và 332 các phần tử thế axit amin được chọn từ E, Q, D, K, R và N, tại các vị trí 66, 463 và 478 các phần tử thế axit amin được chọn từ D, E, K, N, Q và R, tại các vị trí 140 và 490 các phần tử thế axit amin được chọn từ P, A, S và N, tại các vị trí 144 và 367 các phần tử thế axit amin được chọn từ I, L, M và V, tại các vị trí 149, 270, 312, 329 và 372 các phần tử thế axit amin được chọn từ F, Y, W và H, tại các vị trí 151 và 453 các phần tử thế axit amin được chọn từ D, E, K và R, tại các vị trí 157 và 462 các phần tử thế axit amin được chọn từ F, H, W và Y, tại các vị trí 199, 302, 365 và 464 các phần tử thế axit amin được chọn từ I, L, M và V, tại các vị trí 266 và 455 các phần tử thế axit amin được chọn từ A, S và T, tại các vị trí 267, 394 và 429 các phần tử thế axit amin được chọn từ A, N, P và S, tại vị trí 272 các phần tử thế axit amin được chọn từ H, N, Q và S, tại vị trí 275 các phần tử thế axit amin được chọn từ A, D, E, G, K, N, Q, R và S, tại vị trí 280 các phần tử thế axit amin được chọn từ A, D, E, K, N, P, Q, R và S, tại vị trí 284 các phần tử thế axit amin được chọn từ A, N, P, S, T và V, tại vị trí 286 các phần tử thế axit amin được chọn từ A, D, E, K, N, P, R và S, tại các vị trí 360, 377, 391, 419 và 427 các phần tử thế axit amin được chọn từ A, I, L, S, T và V, tại các vị trí 363, 443 và 457 các phần tử thế axit amin được chọn từ A, S, T và V, tại vị trí 364 các phần tử thế axit amin được chọn từ

H, I, L, M, N, Q, S và V, tại vị trí 371 các phần tử thể axit amin được chọn từ A, I, L, M, S, T và V, tại vị trí 389 các phần tử thể axit amin được chọn từ I, L, M và V, tại các vị trí 418, 430, 447 và 473 các phần tử thể axit amin được chọn từ A, G và S, tại vị trí 424 các phần tử thể axit amin được chọn từ A, D, E, G, K, R và S, tại vị trí 436 các phần tử thể axit amin được chọn từ A, G, S và T, tại vị trí 440 các phần tử thể axit amin được chọn từ A, G, S và T, tại vị trí 465 các phần tử thể axit amin được chọn từ A, G, H, N, Q, S và T, tại vị trí 469 các phần tử thể axit amin được chọn từ D, E, K và R và/hoặc tại vị trí 487 các phần tử thể axit amin được chọn từ N, D, Q, H và S.

2. Biến thể polypeptit theo điểm 1, khác biệt ở chỗ, các sự thể axit amin được chọn từ nhóm bao gồm 10Q, 33E, 66D, 107E, 140P, 144M, 149F, 151R, 157Y, 199I, 266S, 267P, 270F, 272H, 275E, 275A, 280D, 280P, 284T, 284P, 286P, 286R, 293E, 302I, 312F, 329F, 332E, 360V, 363T, 364H, 364L, 365I, 367H, 371V, 371M, 372F, 377V, 389L, 391V, 394P, 418A, 419V, 424A, 424K, 427V, 429P, 430A, 436A, 436S, 440G, 440S, 443T, 447A, 453R, 455S, 456Q, 457T, 462Y, 463D, 464I, 465H, 465S, 465G, 469K, 473A, 478D, 487N và 490P.

3. Biến thể polypeptit theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 hoặc 2, khác biệt ở chỗ, chúng chứa sự thể axit amin ở ít nhất một vị trí được chọn từ nhóm bao gồm 66, 199, 302, 377, 394, 424, 430 và 463.

4. Biến thể polypeptit theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, 2 hoặc 3, khác biệt ở chỗ, sự thể axit amin được chọn từ nhóm bao gồm 66D, 199I, 302I, 377V, 394P, 424A, 430A và 463D.

5. Biến thể polypeptit theo điểm 1, khác biệt ở chỗ, biến thể polypeptit này chứa sự thể axit amin, ở ít nhất hai vị trí, cụ thể là ba vị trí của trình tự axit amin, được chọn từ nhóm bao gồm 10, 33, 66, 107, 140, 144, 149, 151, 157, 199, 266, 267, 270, 272, 275, 280, 284, 286, 293, 302, 312, 329, 332, 360, 363, 364, 365, 367, 371, 372, 377, 389, 391, 394, 418, 419, 424, 427, 429, 430, 436, 440, 443, 447, 453, 455, 456, 457, 462, 463, 464, 465, 469, 473, 478, 487 và 490, trong đó sự thể axit amin được chọn từ nhóm bao gồm 10Q, 66D, 144M, 151R, 199I, 266S, 267P, 272H, 275E, 275A, 280D, 284T, 286P, 286R, 293E, 302I, 360V, 363T, 364H, 364L, 365I, 367H, 371V, 371M, 372F, 377V, 389L, 391V, 394P, 418A, 419V, 424A, 424K, 427V, 429P, 430A, 436A, 436S, 440G,

440S, 443T, 447A, 453R, 455S, 456Q, 457T, 462Y, 463D, 464I, 465H, 465S, 465G, 469K, 473A, 478D, 487N và 490P.

6. Biến thể polypeptit theo điểm 1 hoặc 2, khác biệt ở chỗ, trình tự axit amin của biến thể polypeptit này gồm các sự kết hợp của một số sự thể axit amin, trong đó các sự kết hợp của các vị trí được chọn từ nhóm bao gồm 66/199/302/394/424/430,

66/199/302/377/394/424/430, 66/199/302/377/394/424/430/463,

66/144/199/302/360/372/377/394/424/430/443/463, 199/302/377/394/424/430/463,

66/199/302/377/394, 66/199/302/364/377/394/424/430/463,

66/199/302/377/394/424/430/463/465, 66/199/302/377/394/424/430/440/463,

66/199/302/377/394/424/430/447/463, 66/199/302/377/394/418/424/430/463,

66/199/302/377/394/424/436/430/463, 66/199/302/364/377/394/424/430/463,

66/199/302/377/394/424/430/463/490, 66/199/302/377/394/424/430/463/469,

66/199/302/377/389/394/424/430/463, 66/199/302/377/394/424/430/463/465,

66/199/302/377/394/424/430/463/464, 66/199/302/377/394/424/430/463/465,

66/199/302/377/394/424/430/440/463, 66/199/302/377/394/424/430/457/463,

66/199/302/377/394/424/430/436/463, 66/199/302/363/371/377/394/424/430/463,

66/199/302/377/394/424/430/447/453/463, 66/199/302/377/394/424/430/456/462/463,

66/199/302/377/394/419/424/427/430/463, 66/199/302/365/377/394/424/430/463/487

và 66/199/302/371/377/394/424/430/463/487.

7. Biến thể polypeptit theo điểm 6, khác biệt ở chỗ, các trình tự axit amin của biến thể polypeptit này được chọn từ nhóm bao gồm các trình tự nêu trong SEQ ID No. 2 đến SEQ ID NO. 29.

8. Biến thể polypeptit theo điểm 1 hoặc 2, khác biệt ở chỗ, trình tự axit amin của biến thể polypeptit này bao gồm các sự kết hợp của một số sự thể axit amin, các sự kết hợp của các vị trí này được chọn từ nhóm bao gồm:

66/99/302/364/377/389/394/419/424/427/430/447/463/465/469,

66/199/302/377/389/394/419/424/427/430/447/463/465/469,

66/199/302/363/364/371/377/389/394/419/424/427/430/447/463/464/465/469,

66/199/302/363/371/377/389/394/419/424/427/430/447/463/464/465/469,

66/199/302/364/367/371/377/389/394/418/419/424/427/430/436/440/447/463/464/465/469/490,

66/199/302/367/371/377/389/394/418/419/424/427/430/436/440/447/463/464/465/469/490,

66/199/302/363/367/371/377/394/424/430/463/490,

66/199/302/377/394/418/419/424/427/430/436/440/447/463,

66/199/302/377/389/394/424/430/457/463/464/465/469,

66/199/302/363/371/377/389/394/419/424/427/430/440/447/457/463/464/469/490,

66/199/302/377/394/424/430/463/447/490/469/465,

66/199/302/377/394/424/430/463/490/469/465/419/427/371/487,

66/199/302/371/377/394/419/424/427/430/447/453/463/465/469/487/490,

66/199/302/367/371/377/389/394/418/419/424/427/429/430/436/440/447/457/463/464

/465/469/490, 66/199/302/371/377/389/394/419/424/427/430/436/447/453/456/462/46

3/465/469/490/487,

và

66/199/302/367/371/377/389/394/418/419/424/427/429/430/436/440/447/453/456/457/462/463/464/465/469/487/490.

9. Biến thể polypeptit theo điểm 8, khác biệt ở chỗ, các trình tự axit amin của biến thể polypeptit này được chọn từ nhóm bao gồm các trình tự nêu trong SEQ ID No. 30 đến SEQ ID NO. 45.

10. Polynucleotit được phân lập, khác biệt ở chỗ, polynucleotit này chứa các trình tự nucleotit mã hóa biến thể polypeptit theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9.

11. Chất phụ gia phân cắt độc tố fusarium, khác biệt ở chỗ, chất phụ gia này chứa ít nhất một biến thể polypeptit theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9 và tùy ý ít nhất một vật liệu bổ sung.

12. Chất phụ gia theo điểm 11, khác biệt ở chỗ, vật liệu bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm các chất mang trợ, vitamin, chất khoáng, chất có nguồn gốc thực vật, enzym và các thành phần khác để khử độc các độc tố nấm, như enzym phân giải độc tố nấm, cụ thể là aflatoxin oxidaza, ergotamin hydrolaza, ergotamin amidaza, zearalenon esteraza, zearalenon lactonaza, zearalenon hydrolaza, ochratoxin amidaza, fumonisin aminotransferaza, aminopolyol aminoxidaza, deoxynivalenol epoxit hydrolaza, deoxynivalenol dehydrogenaza, deoxynivalenol oxidaza, trichothecen dehydrogenaza,

trichothecen oxidaza; và các vi sinh vật phân giải độc tố nấm; và các chất gắn kết độc tố nấm, ví dụ, thành tế bào vi sinh vật hoặc các vật liệu vô cơ như bentonit.

13. Phương pháp phân cắt nhờ thủy phân ít nhất một độc tố fusarium, khác biệt ở chỗ, ít nhất một độc tố fusarium này được cho tiếp xúc với ít nhất một biến thể polypeptit theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, hoặc ít nhất một chất phụ gia theo điểm bất kỳ trong số các điểm 11 hoặc 12, và hỗn hợp của biến thể polypeptit và độc tố fusarium này được đem xử lý nhiệt độ ở ít nhất 50°C, tốt hơn là ít nhất 70°C, và hỗn hợp này được cho tiếp xúc với lượng ảm đủ để phân cắt thủy phân hoặc trong hoặc sau bước xử lý nhiệt độ.

14. Phương pháp theo điểm 13, khác biệt ở chỗ, biến thể polypeptit, hoặc chất phụ gia, được trộn với sản phẩm thực phẩm hoặc thức ăn chăn nuôi bị nhiễm ít nhất một độc tố fusarium, và bước xử lý nhiệt độ tùy ý được thực hiện trong quy trình tạo viên.

15. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm 13 hoặc 14, khác biệt ở chỗ, biến thể polypeptit được bổ sung vào ở khoảng nồng độ từ 5 U đến 500 U, tốt hơn là từ 10 U đến 300 U, và tốt hơn nữa là từ 15 U đến 100 U, trên mỗi kilogam sản phẩm thực phẩm hoặc thức ăn chăn nuôi.

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> Erber Aktiengesellschaft

<120> Biền thể polypeptit phân cắt độc tố fusarium, chất phụ gia phân cắt độc tố fusarium và phương pháp phân cắt độc tố fusarium

<130> P05368PCT

<160> 46

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 493

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Được cải biến từ SEQ ID No. 46

<400> 1

Gln	Thr	Asp	Asp	Pro	Lys	Leu	Val	Arg	His	Thr	Gln	Ser	Gly	Ala	Val
1				5				10						15	

Glu	Gly	Val	Glu	Gly	Asp	Val	Glu	Thr	Phe	Leu	Gly	Ile	Pro	Phe	Ala
			20					25						30	

Ala	Pro	Pro	Val	Gly	Asp	Leu	Arg	Trp	Arg	Pro	Pro	Ala	Pro	Pro	Arg
			35				40						45		

Ala	Trp	Ala	Gly	Thr	Arg	Asp	Gly	Arg	Arg	Phe	Ala	Pro	Asp	Cys	Ile
	50					55					60				

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

Asp	Cys	Leu	Tyr	Leu	Asn	Ile	Trp	Ser	Pro	Lys	Gln	Val	Gly	Lys	Gly
				85					90					95	

Gly	Leu	Pro	Val	Met	Ile	Trp	Val	Tyr	Gly	Gly	Gly	Phe	Ser	Gly	Gly
			100					105					110		

Ser	Gly	Ala	Val	Pro	Tyr	Tyr	Asp	Gly	Ser	Ala	Leu	Ala	Gln	Lys	Gly
			115				120					125			

Val	Val	Val	Val	Thr	Phe	Asn	Tyr	Arg	Ala	Gly	Ile	Leu	Gly	Phe	Leu	130	135	140	
Ala	His	Pro	Ala	Leu	Ser	Lys	Glu	Ser	Pro	Asn	Gly	Val	Ser	Gly	Asn	145	150	155	160
Tyr	Gly	Leu	Leu	Asp	Met	Leu	Ala	Ala	Phe	Lys	Trp	Val	Gln	Asn	Asn	165	170	175	
Ile	Arg	Glu	Phe	Gly	Gly	Asp	Pro	Asn	Arg	Val	Thr	Val	Phe	Gly	Glu	180	185	190	
Ser	Ala	Gly	Ala	Ser	Ala	Leu	Gly	Leu	Leu	Leu	Thr	Ser	Pro	Leu	Ser	195	200	205	
Glu	Ser	Ala	Phe	Asn	Gln	Ala	Ile	Leu	Gln	Ser	Pro	Gly	Leu	Ala	Arg	210	215	220	
Pro	Leu	Ala	Thr	Leu	Ser	Glu	Ser	Glu	Ala	Asn	Gly	Leu	Glu	Leu	Gly	225	230	235	240
Ala	Asp	Ile	Ser	Ala	Leu	Arg	Arg	Ala	Asp	Ala	Gly	Glu	Leu	Thr	Lys	245	250	255	
Ile	Ala	Gln	Ser	Arg	Ile	Pro	Met	Ser	Arg	Gln	Phe	Thr	Lys	Pro	Arg	260	265	270	
Pro	Met	Gly	Pro	Ile	Leu	Asp	Gly	Tyr	Val	Leu	Arg	Thr	Leu	Asp	Val	275	280	285	
Asp	Ala	Phe	Ala	Lys	Gly	Ala	Phe	Arg	Lys	Ile	Pro	Val	Leu	Val	Gly	290	295	300	
Gly	Asn	Ala	Asp	Glu	Gly	Arg	Ala	Phe	Thr	Asp	Arg	Leu	Pro	Val	Lys	305	310	315	320
Thr	Val	Leu	Glu	Tyr	Arg	Ala	Tyr	Leu	Thr	Glu	Gln	Phe	Gly	Asp	Glu	325	330	335	
Ala	Asp	Ala	Trp	Glu	Arg	Cys	Tyr	Pro	Ala	Asn	Ser	Asp	Ala	Asp	Val	340	345	350	
Pro	Ala	Ala	Val	Ala	Arg	Leu	Phe	Gly	Asp	Ser	Gln	Phe	Asn	Asn	Gly	355	360	365	
Ile	Glu	Leu	Leu	Ser	Ala	Ala	Phe	Ala	Lys	Trp	Arg	Thr	Pro	Leu	Trp	370	375	380	

Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Ala Gly Arg Arg Pro Ala Thr
385 390 395 400

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
405 410 415

Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Glu Gly Gly Ala Gly Ala Ser Asp Ile
420 425 430

Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
435 440 445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Glu Arg
450 455 460

Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
485 490

<210> 2

<211> 493

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Biễn thể polypeptit có trình tự SEQ ID No. 1

<400> 2

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
50 55 60

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

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
 85 90 95
 Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
 100 105 110
 Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
 115 120 125
 Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu
 130 135 140
 Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn
 145 150 155 160
 Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn
 165 170 175
 Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu
 180 185 190
 Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser
 195 200 205
 Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg
 210 215 220
 Pro Leu Ala Thr Leu Ser Glu Ser Glu Ala Asn Gly Leu Glu Leu Gly
 225 230 235 240
 Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys
 245 250 255
 Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg
 260 265 270
 Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val
 275 280 285
 Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
 290 295 300
 Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
 305 310 315 320
 Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
 325 330 335

Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
340 345 350

Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly
355 360 365

Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Ala Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
370 375 380

Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
385 390 395 400

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
405 410 415

Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile
420 425 430

Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
435 440 445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Glu Arg
450 455 460

Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
485 490

<210> 3

<211> 493

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Biền thể polypeptit có trình tự SEQ ID No. 1

<400> 3

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
 35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
 50 55 60

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

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
 85 90 95

Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
 100 105 110

Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
 115 120 125

Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu
 130 135 140

Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn
 145 150 155 160

Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn
 165 170 175

Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu
 180 185 190

Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser
 195 200 205

Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg
 210 215 220

Pro Leu Ala Thr Leu Ser Glu Ser Glu Ala Asn Gly Leu Glu Leu Gly
 225 230 235 240

Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys
 245 250 255

Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg
 260 265 270

Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val
 275 280 285

Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
 290 295 300
 Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
 305 310 315 320
 Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
 325 330 335
 Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
 340 345 350
 Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly
 355 360 365
 Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
 370 375 380
 Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
 385 390 395 400
 His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
 405 410 415
 Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile
 420 425 430
 Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
 435 440 445
 Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Glu Arg
 450 455 460
 Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
 465 470 475 480
 Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
 485 490

<210> 4

<211> 493

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Biễn thể polypeptit có trình tự SEQ ID No. 1

<400> 4

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
 1 5 10 15
 Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
 20 25 30
 Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
 35 40 45
 Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
 50 55 60
 Gly Asp Glu Arg Leu Arg Glu Gly Ser Arg Ala Ala Gly Thr Ser Glu
 65 70 75 80
 Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
 85 90 95
 Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
 100 105 110
 Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
 115 120 125
 Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu
 130 135 140
 Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn
 145 150 155 160
 Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn
 165 170 175
 Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu
 180 185 190
 Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser
 195 200 205
 Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg
 210 215 220
 Pro Leu Ala Thr Leu Ser Glu Ser Glu Ala Asn Gly Leu Glu Leu Gly
 225 230 235 240

Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys
 245 250 255
 Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg
 260 265 270
 Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val
 275 280 285
 Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
 290 295 300
 Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
 305 310 315 320
 Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
 325 330 335
 Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
 340 345 350
 Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly
 355 360 365
 Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
 370 375 380
 Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
 385 390 395 400
 His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
 405 410 415
 Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile
 420 425 430
 Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
 435 440 445
 Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
 450 455 460
 Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
 465 470 475 480
 Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys

485

490

<210> 5
 <211> 493
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Biễn thể polypeptit có trình tự SEQ ID No. 1

<400> 5

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
 1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
 20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
 35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
 50 55 60

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

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
 85 90 95

Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
 100 105 110

Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
 115 120 125

Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Met
 130 135 140

Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn
 145 150 155 160

Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn
 165 170 175

Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu
 180 185 190

Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser
 195 200 205
 Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg
 210 215 220
 Pro Leu Ala Thr Leu Ser Glu Ser Glu Ala Asn Gly Leu Glu Leu Gly
 225 230 235 240
 Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys
 245 250 255
 Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg
 260 265 270
 Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val
 275 280 285
 Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
 290 295 300
 Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
 305 310 315 320
 Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
 325 330 335
 Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
 340 345 350
 Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Val Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly
 355 360 365
 Ile Glu Leu Phe Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
 370 375 380
 Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
 385 390 395 400
 His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
 405 410 415
 Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile
 420 425 430
 Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Thr Ser Phe Ala Val His

435 440 445
 Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
 450 455 460
 Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
 465 470 475 480
 Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
 485 490
 <210> 6
 <211> 493
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Biễn thể polypeptit có trình tự SEQ ID No. 1
 <400> 6
 Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
 1 5 10 15
 Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
 20 25 30
 Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
 35 40 45
 Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
 50 55 60
 Gly Asn Glu Arg Leu Arg Glu Gly Ser Arg Ala Ala Gly Thr Ser Glu
 65 70 75 80
 Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
 85 90 95
 Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
 100 105 110
 Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
 115 120 125
 Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu
 130 135 140

Ala	His	Pro	Ala	Leu	Ser	Lys	Glu	Ser	Pro	Asn	Gly	Val	Ser	Gly	Asn	145	150	155	160
Tyr	Gly	Leu	Leu	Asp	Met	Leu	Ala	Ala	Phe	Lys	Trp	Val	Gln	Asn	Asn	165	170	175	
Ile	Arg	Glu	Phe	Gly	Gly	Asp	Pro	Asn	Arg	Val	Thr	Val	Phe	Gly	Glu	180	185	190	
Ser	Ala	Gly	Ala	Ser	Ala	Ile	Gly	Leu	Leu	Leu	Thr	Ser	Pro	Leu	Ser	195	200	205	
Glu	Ser	Ala	Phe	Asn	Gln	Ala	Ile	Leu	Gln	Ser	Pro	Gly	Leu	Ala	Arg	210	215	220	
Pro	Leu	Ala	Thr	Leu	Ser	Glu	Ser	Glu	Ala	Asn	Gly	Leu	Glu	Leu	Gly	225	230	235	240
Ala	Asp	Ile	Ser	Ala	Leu	Arg	Arg	Ala	Asp	Ala	Gly	Glu	Leu	Thr	Lys	245	250	255	
Ile	Ala	Gln	Ser	Arg	Ile	Pro	Met	Ser	Arg	Gln	Phe	Thr	Lys	Pro	Arg	260	265	270	
Pro	Met	Gly	Pro	Ile	Leu	Asp	Gly	Tyr	Val	Leu	Arg	Thr	Leu	Asp	Val	275	280	285	
Asp	Ala	Phe	Ala	Lys	Gly	Ala	Phe	Arg	Lys	Ile	Pro	Val	Ile	Val	Gly	290	295	300	
Gly	Asn	Ala	Asp	Glu	Gly	Arg	Ala	Phe	Thr	Asp	Arg	Leu	Pro	Val	Lys	305	310	315	320
Thr	Val	Leu	Glu	Tyr	Arg	Ala	Tyr	Leu	Thr	Glu	Gln	Phe	Gly	Asp	Glu	325	330	335	
Ala	Asp	Ala	Trp	Glu	Arg	Cys	Tyr	Pro	Ala	Asn	Ser	Asp	Ala	Asp	Val	340	345	350	
Pro	Ala	Ala	Val	Ala	Arg	Leu	Phe	Gly	Asp	Ser	Gln	Phe	Asn	Asn	Gly	355	360	365	
Ile	Glu	Leu	Leu	Ser	Ala	Ala	Phe	Val	Lys	Trp	Arg	Thr	Pro	Leu	Trp	370	375	380	
Arg	Tyr	Arg	Phe	Thr	Gly	Ile	Pro	Gly	Pro	Gly	Arg	Arg	Pro	Ala	Thr				

385					390						395					400
His	Gly	Asp	Glu	Ile	Pro	Tyr	Val	Phe	Ala	Asn	Leu	Gly	Pro	Ser	Ser	
				405					410					415		
Val	Ser	Met	Phe	Gly	Ser	Leu	Ala	Gly	Gly	Ala	Gly	Ala	Ala	Asp	Ile	
			420					425					430			
Lys	Leu	Ala	Thr	Glu	Met	Ser	Ala	Ala	Trp	Val	Ser	Phe	Ala	Val	His	
		435					440					445				
Gly	Val	Pro	Asp	Gln	Gly	Thr	Lys	Ser	His	Trp	Pro	Arg	Phe	Asp	Arg	
	450					455					460					
Arg	Gly	Glu	Ile	Met	Thr	Phe	Gly	Ser	Gln	Val	Gly	Ser	Gly	Glu	Gly	
465					470					475					480	
Leu	Gly	Val	Ser	Pro	Ser	Lys	Ala	Cys	Gln	Pro	Ser	Lys				
				485					490							
<210>	7															
<211>	493															
<212>	PRT															
<213>	Trình tự nhân tạo															
<220>																
<223>	Biên bản polypeptit có trình tự SEQ ID No. 1															
<400>	7															
Gln	Thr	Asp	Asp	Pro	Lys	Leu	Val	Arg	His	Thr	Gln	Ser	Gly	Ala	Val	
1				5					10					15		
Glu	Gly	Val	Glu	Gly	Asp	Val	Glu	Thr	Phe	Leu	Gly	Ile	Pro	Phe	Ala	
			20					25					30			
Ala	Pro	Pro	Val	Gly	Asp	Leu	Arg	Trp	Arg	Pro	Pro	Ala	Pro	Pro	Arg	
		35					40					45				
Ala	Trp	Ala	Gly	Thr	Arg	Asp	Gly	Arg	Arg	Phe	Ala	Pro	Asp	Cys	Ile	
	50					55					60					
Gly	Asp	Glu	Arg	Leu	Arg	Glu	Gly	Ser	Arg	Ala	Ala	Gly	Thr	Ser	Glu	
65					70					75					80	
Asp	Cys	Leu	Tyr	Leu	Asn	Ile	Trp	Ser	Pro	Lys	Gln	Val	Gly	Lys	Gly	
				85					90					95		

Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
 100 105 110

Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
 115 120 125

Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu
 130 135 140

Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn
 145 150 155 160

Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn
 165 170 175

Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu
 180 185 190

Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser
 195 200 205

Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg
 210 215 220

Pro Leu Ala Thr Leu Ser Glu Ser Glu Ala Asn Gly Leu Glu Leu Gly
 225 230 235 240

Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys
 245 250 255

Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg
 260 265 270

Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val
 275 280 285

Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
 290 295 300

Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
 305 310 315 320

Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
 325 330 335

Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val

340 345 350
 Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly
 355 360 365
 Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
 370 375 380
 Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
 385 390 395 400
 His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
 405 410 415
 Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Glu Gly Gly Ala Gly Ala Ser Asp Ile
 420 425 430
 Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
 435 440 445
 Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Glu Arg
 450 455 460
 Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
 465 470 475 480
 Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
 485 490
 <210> 8
 <211> 493
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Biên bản polypeptit có trình tự SEQ ID No. 1
 <400> 8
 Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
 1 5 10 15
 Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
 20 25 30
 Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
 35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
 50 55 60
 Gly Asp Glu Arg Leu Arg Glu Gly Ser Arg Ala Ala Gly Thr Ser Glu
 65 70 75 80
 Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
 85 90 95
 Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
 100 105 110
 Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
 115 120 125
 Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu
 130 135 140
 Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn
 145 150 155 160
 Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn
 165 170 175
 Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu
 180 185 190
 Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser
 195 200 205
 Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg
 210 215 220
 Pro Leu Ala Thr Leu Ser Glu Ser Glu Ala Asn Gly Leu Glu Leu Gly
 225 230 235 240
 Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys
 245 250 255
 Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg
 260 265 270
 Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val
 275 280 285
 Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly

290		295		300
Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys				
305		310		320
Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu				
	325		330	335
Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val				
	340		345	350
Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser His Phe Asn Asn Gly				
	355		360	365
Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp				
	370		375	380
Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr				
385		390		400
His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser				
	405		410	415
Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile				
	420		425	430
Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His				
	435		440	445
Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg				
	450		455	460
Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly				
465		470		480
Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys				
	485		490	

<210> 9

<211> 493

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Biền thể polypeptit có trình tự SEQ ID No. 1

<400> 9

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
 1 5 10 15
 Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
 20 25 30
 Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
 35 40 45
 Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
 50 55 60
 Gly Asp Glu Arg Leu Arg Glu Gly Ser Arg Ala Ala Gly Thr Ser Glu
 65 70 75 80
 Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
 85 90 95
 Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
 100 105 110
 Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
 115 120 125
 Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu
 130 135 140
 Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn
 145 150 155 160
 Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn
 165 170 175
 Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu
 180 185 190
 Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser
 195 200 205
 Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg
 210 215 220
 Pro Leu Ala Thr Leu Ser Glu Ser Glu Ala Asn Gly Leu Glu Leu Gly
 225 230 235 240
 Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys

				245					250					255			
Ile	Ala	Gln	Ser	Arg	Ile	Pro	Met	Ser	Arg	Gln	Phe	Thr	Lys	Pro	Arg		
			260					265					270				
Pro	Met	Gly	Pro	Ile	Leu	Asp	Gly	Tyr	Val	Leu	Arg	Thr	Leu	Asp	Val		
		275					280					285					
Asp	Ala	Phe	Ala	Lys	Gly	Ala	Phe	Arg	Lys	Ile	Pro	Val	Ile	Val	Gly		
	290					295					300						
Gly	Asn	Ala	Asp	Glu	Gly	Arg	Ala	Phe	Thr	Asp	Arg	Leu	Pro	Val	Lys		
305					310					315					320		
Thr	Val	Leu	Glu	Tyr	Arg	Ala	Tyr	Leu	Thr	Glu	Gln	Phe	Gly	Asp	Glu		
				325					330					335			
Ala	Asp	Ala	Trp	Glu	Arg	Cys	Tyr	Pro	Ala	Asn	Ser	Asp	Ala	Asp	Val		
			340					345					350				
Pro	Ala	Ala	Val	Ala	Arg	Leu	Phe	Gly	Asp	Ser	Gln	Phe	Asn	Asn	Gly		
		355					360					365					
Ile	Glu	Leu	Leu	Ser	Ala	Ala	Phe	Val	Lys	Trp	Arg	Thr	Pro	Leu	Trp		
	370					375					380						
Arg	Tyr	Arg	Phe	Thr	Gly	Ile	Pro	Gly	Pro	Gly	Arg	Arg	Pro	Ala	Thr		
385					390					395					400		
His	Gly	Asp	Glu	Ile	Pro	Tyr	Val	Phe	Ala	Asn	Leu	Gly	Pro	Ser	Ser		
				405					410					415			
Val	Ser	Met	Phe	Gly	Ser	Leu	Ala	Gly	Gly	Ala	Gly	Ala	Ala	Asp	Ile		
			420					425					430				
Lys	Leu	Ala	Thr	Glu	Met	Ser	Ala	Ala	Trp	Val	Ser	Phe	Ala	Val	His		
		435					440					445					
Gly	Val	Pro	Asp	Gln	Gly	Thr	Lys	Ser	His	Trp	Pro	Arg	Phe	Asp	Arg		
	450					455					460						
His	Gly	Glu	Ile	Met	Thr	Phe	Gly	Ser	Gln	Val	Gly	Ser	Gly	Glu	Gly		
465					470					475					480		
Leu	Gly	Val	Ser	Pro	Ser	Lys	Ala	Cys	Gln	Pro	Ser	Lys					
				485					490								

<210> 10
 <211> 493
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Biễn thể polypeptit có trình tự SEQ ID No. 1

<400> 10

Gln	Thr	Asp	Asp	Pro	Lys	Leu	Val	Arg	His	Thr	Gln	Ser	Gly	Ala	Val	1	5	10	15
Glu	Gly	Val	Glu	Gly	Asp	Val	Glu	Thr	Phe	Leu	Gly	Ile	Pro	Phe	Ala	20	25	30	
Ala	Pro	Pro	Val	Gly	Asp	Leu	Arg	Trp	Arg	Pro	Pro	Ala	Pro	Pro	Arg	35	40	45	
Ala	Trp	Ala	Gly	Thr	Arg	Asp	Gly	Arg	Arg	Phe	Ala	Pro	Asp	Cys	Ile	50	55	60	
Gly	Asp	Glu	Arg	Leu	Arg	Glu	Gly	Ser	Arg	Ala	Ala	Gly	Thr	Ser	Glu	65	70	75	80
Asp	Cys	Leu	Tyr	Leu	Asn	Ile	Trp	Ser	Pro	Lys	Gln	Val	Gly	Lys	Gly	85	90	95	
Gly	Leu	Pro	Val	Met	Ile	Trp	Val	Tyr	Gly	Gly	Gly	Phe	Ser	Gly	Gly	100	105	110	
Ser	Gly	Ala	Val	Pro	Tyr	Tyr	Asp	Gly	Ser	Ala	Leu	Ala	Gln	Lys	Gly	115	120	125	
Val	Val	Val	Val	Thr	Phe	Asn	Tyr	Arg	Ala	Gly	Ile	Leu	Gly	Phe	Leu	130	135	140	
Ala	His	Pro	Ala	Leu	Ser	Lys	Glu	Ser	Pro	Asn	Gly	Val	Ser	Gly	Asn	145	150	155	160
Tyr	Gly	Leu	Leu	Asp	Met	Leu	Ala	Ala	Phe	Lys	Trp	Val	Gln	Asn	Asn	165	170	175	
Ile	Arg	Glu	Phe	Gly	Gly	Asp	Pro	Asn	Arg	Val	Thr	Val	Phe	Gly	Glu	180	185	190	
Ser	Ala	Gly	Ala	Ser	Ala	Ile	Gly	Leu	Leu	Leu	Thr	Ser	Pro	Leu	Ser				

195	200	205
Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg		
210	215	220
Pro Leu Ala Thr Leu Ser Glu Ser Glu Ala Asn Gly Leu Glu Leu Gly		
225	230	235 240
Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys		
	245	250 255
Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg		
	260	265 270
Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val		
	275	280 285
Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly		
	290	295 300
Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys		
305	310	315 320
Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu		
	325	330 335
Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val		
	340	345 350
Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly		
	355	360 365
Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp		
	370	375 380
Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr		
385	390	395 400
His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser		
	405	410 415
Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile		
	420	425 430
Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Gly Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His		
	435	440 445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
 450 455 460

Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
 465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
 485 490

<210> 11

<211> 493

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Biễn thể polypeptit có trình tự SEQ ID No. 1

<400> 11

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
 1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
 20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
 35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
 50 55 60

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

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
 85 90 95

Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
 100 105 110

Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
 115 120 125

Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu
 130 135 140

Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn

145		150		155		160									
Tyr	Gly	Leu	Leu	Asp	Met	Leu	Ala	Ala	Phe	Lys	Trp	Val	Gln	Asn	Asn
				165					170					175	
Ile	Arg	Glu	Phe	Gly	Gly	Asp	Pro	Asn	Arg	Val	Thr	Val	Phe	Gly	Glu
			180					185					190		
Ser	Ala	Gly	Ala	Ser	Ala	Ile	Gly	Leu	Leu	Leu	Thr	Ser	Pro	Leu	Ser
		195					200					205			
Glu	Ser	Ala	Phe	Asn	Gln	Ala	Ile	Leu	Gln	Ser	Pro	Gly	Leu	Ala	Arg
	210					215					220				
Pro	Leu	Ala	Thr	Leu	Ser	Glu	Ser	Glu	Ala	Asn	Gly	Leu	Glu	Leu	Gly
225					230					235					240
Ala	Asp	Ile	Ser	Ala	Leu	Arg	Arg	Ala	Asp	Ala	Gly	Glu	Leu	Thr	Lys
				245					250					255	
Ile	Ala	Gln	Ser	Arg	Ile	Pro	Met	Ser	Arg	Gln	Phe	Thr	Lys	Pro	Arg
			260					265					270		
Pro	Met	Gly	Pro	Ile	Leu	Asp	Gly	Tyr	Val	Leu	Arg	Thr	Leu	Asp	Val
		275					280					285			
Asp	Ala	Phe	Ala	Lys	Gly	Ala	Phe	Arg	Lys	Ile	Pro	Val	Ile	Val	Gly
	290					295					300				
Gly	Asn	Ala	Asp	Glu	Gly	Arg	Ala	Phe	Thr	Asp	Arg	Leu	Pro	Val	Lys
305				310						315					320
Thr	Val	Leu	Glu	Tyr	Arg	Ala	Tyr	Leu	Thr	Glu	Gln	Phe	Gly	Asp	Glu
				325					330					335	
Ala	Asp	Ala	Trp	Glu	Arg	Cys	Tyr	Pro	Ala	Asn	Ser	Asp	Ala	Asp	Val
			340					345					350		
Pro	Ala	Ala	Val	Ala	Arg	Leu	Phe	Gly	Asp	Ser	Gln	Phe	Asn	Asn	Gly
		355					360					365			
Ile	Glu	Leu	Leu	Ser	Ala	Ala	Phe	Val	Lys	Trp	Arg	Thr	Pro	Leu	Trp
	370					375					380				
Arg	Tyr	Arg	Phe	Thr	Gly	Ile	Pro	Gly	Pro	Gly	Arg	Arg	Pro	Ala	Thr
385					390					395					400

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
405 410 415

Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile
420 425 430

Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Ala His
435 440 445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
450 455 460

Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
485 490

<210> 12

<211> 493

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Biểu thể polypeptit có trình tự SEQ ID No. 1

<400> 12

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
50 55 60

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

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
85 90 95

Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly

			100					105					110			
Ser	Gly	Ala	Val	Pro	Tyr	Tyr	Asp	Gly	Ser	Ala	Leu	Ala	Gln	Lys	Gly	
		115					120					125				
Val	Val	Val	Val	Thr	Phe	Asn	Tyr	Arg	Ala	Gly	Ile	Leu	Gly	Phe	Leu	
	130					135					140					
Ala	His	Pro	Ala	Leu	Ser	Lys	Glu	Ser	Pro	Asn	Gly	Val	Ser	Gly	Asn	
145					150					155					160	
Tyr	Gly	Leu	Leu	Asp	Met	Leu	Ala	Ala	Phe	Lys	Trp	Val	Gln	Asn	Asn	
				165					170					175		
Ile	Arg	Glu	Phe	Gly	Gly	Asp	Pro	Asn	Arg	Val	Thr	Val	Phe	Gly	Glu	
			180					185					190			
Ser	Ala	Gly	Ala	Ser	Ala	Ile	Gly	Leu	Leu	Leu	Thr	Ser	Pro	Leu	Ser	
		195					200					205				
Glu	Ser	Ala	Phe	Asn	Gln	Ala	Ile	Leu	Gln	Ser	Pro	Gly	Leu	Ala	Arg	
	210					215					220					
Pro	Leu	Ala	Thr	Leu	Ser	Glu	Ser	Glu	Ala	Asn	Gly	Leu	Glu	Leu	Gly	
225					230					235					240	
Ala	Asp	Ile	Ser	Ala	Leu	Arg	Arg	Ala	Asp	Ala	Gly	Glu	Leu	Thr	Lys	
				245					250					255		
Ile	Ala	Gln	Ser	Arg	Ile	Pro	Met	Ser	Arg	Gln	Phe	Thr	Lys	Pro	Arg	
			260					265					270			
Pro	Met	Gly	Pro	Ile	Leu	Asp	Gly	Tyr	Val	Leu	Arg	Thr	Leu	Asp	Val	
		275					280					285				
Asp	Ala	Phe	Ala	Lys	Gly	Ala	Phe	Arg	Lys	Ile	Pro	Val	Ile	Val	Gly	
						295					300					
Gly	Asn	Ala	Asp	Glu	Gly	Arg	Ala	Phe	Thr	Asp	Arg	Leu	Pro	Val	Lys	
305					310					315					320	
Thr	Val	Leu	Glu	Tyr	Arg	Ala	Tyr	Leu	Thr	Glu	Gln	Phe	Gly	Asp	Glu	
				325					330					335		
Ala	Asp	Ala	Trp	Glu	Arg	Cys	Tyr	Pro	Ala	Asn	Ser	Asp	Ala	Asp	Val	
			340					345					350			

Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly
 355 360 365

Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
 370 375 380

Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
 385 390 395 400

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
 405 410 415

Val Ala Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile
 420 425 430

Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
 435 440 445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
 450 455 460

Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
 465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
 485 490

<210> 13

<211> 493

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Biền thể polypeptit có trình tự SEQ ID No. 1

<400> 13

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
 1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
 20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
 35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile

50						55										60
Gly	Asp	Glu	Arg	Leu	Arg	Glu	Gly	Ser	Arg	Ala	Ala	Gly	Thr	Ser	Glu	
65						70				75					80	
Asp	Cys	Leu	Tyr	Leu	Asn	Ile	Trp	Ser	Pro	Lys	Gln	Val	Gly	Lys	Gly	
				85					90					95		
Gly	Leu	Pro	Val	Met	Ile	Trp	Val	Tyr	Gly	Gly	Gly	Phe	Ser	Gly	Gly	
			100					105						110		
Ser	Gly	Ala	Val	Pro	Tyr	Tyr	Asp	Gly	Ser	Ala	Leu	Ala	Gln	Lys	Gly	
		115					120						125			
Val	Val	Val	Val	Thr	Phe	Asn	Tyr	Arg	Ala	Gly	Ile	Leu	Gly	Phe	Leu	
	130					135					140					
Ala	His	Pro	Ala	Leu	Ser	Lys	Glu	Ser	Pro	Asn	Gly	Val	Ser	Gly	Asn	
145					150					155					160	
Tyr	Gly	Leu	Leu	Asp	Met	Leu	Ala	Ala	Phe	Lys	Trp	Val	Gln	Asn	Asn	
				165					170					175		
Ile	Arg	Glu	Phe	Gly	Gly	Asp	Pro	Asn	Arg	Val	Thr	Val	Phe	Gly	Glu	
		180						185						190		
Ser	Ala	Gly	Ala	Ser	Ala	Ile	Gly	Leu	Leu	Leu	Thr	Ser	Pro	Leu	Ser	
		195					200					205				
Glu	Ser	Ala	Phe	Asn	Gln	Ala	Ile	Leu	Gln	Ser	Pro	Gly	Leu	Ala	Arg	
	210					215					220					
Pro	Leu	Ala	Thr	Leu	Ser	Glu	Ser	Glu	Ala	Asn	Gly	Leu	Glu	Leu	Gly	
225					230					235					240	
Ala	Asp	Ile	Ser	Ala	Leu	Arg	Arg	Ala	Asp	Ala	Gly	Glu	Leu	Thr	Lys	
				245					250					255		
Ile	Ala	Gln	Ser	Arg	Ile	Pro	Met	Ser	Arg	Gln	Phe	Thr	Lys	Pro	Arg	
		260						265					270			
Pro	Met	Gly	Pro	Ile	Leu	Asp	Gly	Tyr	Val	Leu	Arg	Thr	Leu	Asp	Val	
	275						280					285				
Asp	Ala	Phe	Ala	Lys	Gly	Ala	Phe	Arg	Lys	Ile	Pro	Val	Ile	Val	Gly	
	290					295					300					

Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
 305 310 315 320
 Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
 325 330 335
 Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
 340 345 350
 Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly
 355 360 365
 Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
 370 375 380
 Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
 385 390 395 400
 His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
 405 410 415
 Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile
 420 425 430
 Lys Leu Ala Ala Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
 435 440 445
 Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
 450 455 460
 Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
 465 470 475 480
 Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
 485 490
 <210> 14
 <211> 493
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Biền thể polypeptit có trình tự SEQ ID No. 1
 <400> 14
 Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val

1	5	10	15
Glu Gly Val	Glu Gly Asp Val	Glu Thr Phe Leu Gly Ile	Pro Phe Ala
	20	25	30
Ala Pro Pro	Val Gly Asp Leu Arg	Trp Arg Pro Pro	Ala Pro Pro Arg
	35	40	45
Ala Trp Ala	Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg	Phe Ala Pro Asp Cys	Ile
	50	55	60
Gly Asp Glu	Arg Leu Arg Glu Gly Ser Arg	Ala Ala Gly Thr Ser	Glu
	65	70	75
Asp Cys Leu	Tyr Leu Asn Ile Trp Ser	Pro Lys Gln Val Gly Lys	Gly
	85	90	95
Gly Leu Pro	Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly	Gly Phe Ser Gly Gly	
	100	105	110
Ser Gly Ala	Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser	Ala Leu Ala Gln Lys Gly	
	115	120	125
Val Val Val	Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly	Ile Leu Gly Phe Leu	
	130	135	140
Ala His Pro	Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro	Asn Gly Val Ser Gly Asn	
	145	150	155
Tyr Gly Leu	Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe	Lys Trp Val Gln Asn Asn	
	165	170	175
Ile Arg Glu	Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg	Val Thr Val Phe Gly Glu	
	180	185	190
Ser Ala Gly	Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu	Thr Ser Pro Leu Ser	
	195	200	205
Glu Ser Ala	Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser	Pro Gly Leu Ala Arg	
	210	215	220
Pro Leu Ala	Thr Leu Ser Glu Ser Glu Ala	Asn Gly Leu Glu Leu Gly	
	225	230	235
Ala Asp Ile	Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp	Ala Gly Glu Leu Thr Lys	
	245	250	255

```

Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg
      260                      265                      270

Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val
      275                      280                      285

Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
      290                      295                      300

Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
305                      310                      315                      320

Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
      325                      330                      335

Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
      340                      345                      350

Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Leu Phe Asn Asn Gly
      355                      360                      365

Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
      370                      375                      380

Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
385                      390                      395                      400

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
      405                      410                      415

Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile
      420                      425                      430

Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
      435                      440                      445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
      450                      455                      460

Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
465                      470                      475                      480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
      485                      490

<210> 15
<211> 493

```

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Biễn thể polypeptit có trình tự SEQ ID No. 1

<400> 15

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
 1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
 20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
 35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
 50 55 60

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

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
 85 90 95

Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
 100 105 110

Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
 115 120 125

Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu
 130 135 140

Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn
 145 150 155 160

Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn
 165 170 175

Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu
 180 185 190

Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser
 195 200 205

Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg
 210 215 220
 Pro Leu Ala Thr Leu Ser Glu Ser Glu Ala Asn Gly Leu Glu Leu Gly
 225 230 235 240
 Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys
 245 250 255
 Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg
 260 265 270
 Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val
 275 280 285
 Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
 290 295 300
 Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
 305 310 315 320
 Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
 325 330 335
 Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
 340 345 350
 Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly
 355 360 365
 Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
 370 375 380
 Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
 385 390 395 400
 His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
 405 410 415
 Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile
 420 425 430
 Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
 435 440 445
 Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
 450 455 460

Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
 465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Pro Pro Ser Lys
 485 490

<210> 16

<211> 493

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Biễn thể polypeptit có trình tự SEQ ID No. 1

<400> 16

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
 1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
 20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
 35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
 50 55 60

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

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
 85 90 95

Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
 100 105 110

Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
 115 120 125

Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu
 130 135 140

Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn
 145 150 155 160

Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn
 165 170 175
 Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu
 180 185 190
 Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser
 195 200 205
 Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg
 210 215 220
 Pro Leu Ala Thr Leu Ser Glu Ser Glu Ala Asn Gly Leu Glu Leu Gly
 225 230 235 240
 Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys
 245 250 255
 Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg
 260 265 270
 Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val
 275 280 285
 Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
 290 295 300
 Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
 305 310 315 320
 Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
 325 330 335
 Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
 340 345 350
 Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly
 355 360 365
 Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
 370 375 380
 Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
 385 390 395 400
 His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
 405 410 415

Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile
 420 425 430

Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
 435 440 445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
 450 455 460

Arg Gly Glu Ile Lys Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
 465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
 485 490

<210> 17

<211> 493

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Biễn thể polypeptit có trình tự SEQ ID No. 1

<400> 17

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
 1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
 20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
 35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
 50 55 60

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

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
 85 90 95

Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
 100 105 110

Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
 115 120 125
 Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu
 130 135 140
 Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn
 145 150 155 160
 Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn
 165 170 175
 Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu
 180 185 190
 Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser
 195 200 205
 Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg
 210 215 220
 Pro Leu Ala Thr Leu Ser Glu Ser Glu Ala Asn Gly Leu Glu Leu Gly
 225 230 235 240
 Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys
 245 250 255
 Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg
 260 265 270
 Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val
 275 280 285
 Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
 290 295 300
 Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
 305 310 315 320
 Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
 325 330 335
 Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
 340 345 350
 Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly
 355 360 365

Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
 370 375 380

Arg Tyr Arg Phe Leu Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
 385 390 395 400

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
 405 410 415

Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile
 420 425 430

Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
 435 440 445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
 450 455 460

Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
 465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
 485 490

<210> 18

<211> 493

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Biền thể polypeptit có trình tự SEQ ID No. 1

<400> 18

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
 1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
 20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
 35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
 50 55 60

Gly	Asp	Glu	Arg	Leu	Arg	Glu	Gly	Ser	Arg	Ala	Ala	Gly	Thr	Ser	Glu	65	70	75	80
Asp	Cys	Leu	Tyr	Leu	Asn	Ile	Trp	Ser	Pro	Lys	Gln	Val	Gly	Lys	Gly	85	90	95	
Gly	Leu	Pro	Val	Met	Ile	Trp	Val	Tyr	Gly	Gly	Gly	Phe	Ser	Gly	Gly	100	105	110	
Ser	Gly	Ala	Val	Pro	Tyr	Tyr	Asp	Gly	Ser	Ala	Leu	Ala	Gln	Lys	Gly	115	120	125	
Val	Val	Val	Val	Thr	Phe	Asn	Tyr	Arg	Ala	Gly	Ile	Leu	Gly	Phe	Leu	130	135	140	
Ala	His	Pro	Ala	Leu	Ser	Lys	Glu	Ser	Pro	Asn	Gly	Val	Ser	Gly	Asn	145	150	155	160
Tyr	Gly	Leu	Leu	Asp	Met	Leu	Ala	Ala	Phe	Lys	Trp	Val	Gln	Asn	Asn	165	170	175	
Ile	Arg	Glu	Phe	Gly	Gly	Asp	Pro	Asn	Arg	Val	Thr	Val	Phe	Gly	Glu	180	185	190	
Ser	Ala	Gly	Ala	Ser	Ala	Ile	Gly	Leu	Leu	Leu	Thr	Ser	Pro	Leu	Ser	195	200	205	
Glu	Ser	Ala	Phe	Asn	Gln	Ala	Ile	Leu	Gln	Ser	Pro	Gly	Leu	Ala	Arg	210	215	220	
Pro	Leu	Ala	Thr	Leu	Ser	Glu	Ser	Glu	Ala	Asn	Gly	Leu	Glu	Leu	Gly	225	230	235	240
Ala	Asp	Ile	Ser	Ala	Leu	Arg	Arg	Ala	Asp	Ala	Gly	Glu	Leu	Thr	Lys	245	250	255	
Ile	Ala	Gln	Ser	Arg	Ile	Pro	Met	Ser	Arg	Gln	Phe	Thr	Lys	Pro	Arg	260	265	270	
Pro	Met	Gly	Pro	Ile	Leu	Asp	Gly	Tyr	Val	Leu	Arg	Thr	Leu	Asp	Val	275	280	285	
Asp	Ala	Phe	Ala	Lys	Gly	Ala	Phe	Arg	Lys	Ile	Pro	Val	Ile	Val	Gly	290	295	300	
Gly	Asn	Ala	Asp	Glu	Gly	Arg	Ala	Phe	Thr	Asp	Arg	Leu	Pro	Val	Lys	305	310	315	320

Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
 325 330 335
 Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
 340 345 350
 Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly
 355 360 365
 Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
 370 375 380
 Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
 385 390 395 400
 His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
 405 410 415
 Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile
 420 425 430
 Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
 435 440 445
 Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
 450 455 460
 Ser Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
 465 470 475 480
 Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
 485 490

 <210> 19
 <211> 493
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

 <220>
 <223> Biễn thể polypeptit có trình tự SEQ ID No. 1

 <400> 19

 Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
 1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
 20 25 30
 Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
 35 40 45
 Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
 50 55 60
 Gly Asp Glu Arg Leu Arg Glu Gly Ser Arg Ala Ala Gly Thr Ser Glu
 65 70 75 80
 Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
 85 90 95
 Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
 100 105 110
 Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
 115 120 125
 Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu
 130 135 140
 Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn
 145 150 155 160
 Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn
 165 170 175
 Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu
 180 185 190
 Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser
 195 200 205
 Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg
 210 215 220
 Pro Leu Ala Thr Leu Ser Glu Ser Glu Ala Asn Gly Leu Glu Leu Gly
 225 230 235 240
 Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys
 245 250 255
 Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg
 260 265 270

```

Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val
      275                      280                      285

Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
      290                      295                      300

Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
305                      310                      315                      320

Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
      325                      330                      335

Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
      340                      345                      350

Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly
      355                      360                      365

Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
      370                      375                      380

Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
385                      390                      395                      400

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
      405                      410                      415

Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile
      420                      425                      430

Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
      435                      440                      445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Ile
      450                      455                      460

Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
465                      470                      475                      480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
      485                      490

<210> 20
<211> 493
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

```

<220>

<223> Biền thể polypeptit có trình tự SEQ ID No. 1

<400> 20

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
 1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
 20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
 35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
 50 55 60

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

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
 85 90 95

Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
 100 105 110

Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
 115 120 125

Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu
 130 135 140

Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn
 145 150 155 160

Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn
 165 170 175

Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu
 180 185 190

Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser
 195 200 205

Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg
 210 215 220

Pro Leu Ala Thr Leu Ser Glu Ser Glu Ala Asn Gly Leu Glu Leu Gly
 225 230 235 240
 Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys
 245 250 255
 Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg
 260 265 270
 Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val
 275 280 285
 Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
 290 295 300
 Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
 305 310 315 320
 Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
 325 330 335
 Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
 340 345 350
 Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly
 355 360 365
 Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
 370 375 380
 Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
 385 390 395 400
 His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
 405 410 415
 Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile
 420 425 430
 Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
 435 440 445
 Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
 450 455 460
 Gly Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly

465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
 485 490

<210> 21
<211> 493
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Biễn thể polypeptit có trình tự SEQ ID No. 1

<400> 21

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
 20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
 35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
50 55 60

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

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
 85 90 95

Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
 100 105 110

Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
 115 120 125

Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu
130 135 140

Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn
145 150 155 160

Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn
 165 170 175

Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu
 180 185 190
 Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser
 195 200 205
 Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg
 210 215 220
 Pro Leu Ala Thr Leu Ser Glu Ser Glu Ala Asn Gly Leu Glu Leu Gly
 225 230 235 240
 Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys
 245 250 255
 Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg
 260 265 270
 Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val
 275 280 285
 Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
 290 295 300
 Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
 305 310 315 320
 Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
 325 330 335
 Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
 340 345 350
 Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly
 355 360 365
 Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
 370 375 380
 Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
 385 390 395 400
 His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
 405 410 415
 Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile

420 425 430

Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ser Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
435 440 445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
450 455 460

Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
485 490

<210> 22
<211> 493
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Biễn thể polypeptit có trình tự SEQ ID No. 1

<400> 22

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
50 55 60

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

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
85 90 95

Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
115 120 125

Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu
 130 135 140

Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn
 145 150 155 160

Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn
 165 170 175

Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu
 180 185 190

Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser
 195 200 205

Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg
 210 215 220

Pro Leu Ala Thr Leu Ser Glu Ser Glu Ala Asn Gly Leu Glu Leu Gly
 225 230 235 240

Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys
 245 250 255

Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg
 260 265 270

Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val
 275 280 285

Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
 290 295 300

Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
 305 310 315 320

Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
 325 330 335

Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
 340 345 350

Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly
 355 360 365

Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp

370					375					380					
Arg	Tyr	Arg	Phe	Thr	Gly	Ile	Pro	Gly	Pro	Gly	Arg	Arg	Pro	Ala	Thr
385					390					395					400
His	Gly	Asp	Glu	Ile	Pro	Tyr	Val	Phe	Ala	Asn	Leu	Gly	Pro	Ser	Ser
				405					410					415	
Val	Ser	Met	Phe	Gly	Ser	Leu	Ala	Gly	Gly	Ala	Gly	Ala	Ala	Asp	Ile
			420					425					430		
Lys	Leu	Ala	Thr	Glu	Met	Ser	Ala	Ala	Trp	Val	Ser	Phe	Ala	Val	His
		435					440					445			
Gly	Val	Pro	Asp	Gln	Gly	Thr	Lys	Thr	His	Trp	Pro	Arg	Phe	Asp	Arg
	450					455					460				
Arg	Gly	Glu	Ile	Met	Thr	Phe	Gly	Ser	Gln	Val	Gly	Ser	Gly	Glu	Gly
465					470					475					480
Leu	Gly	Val	Ser	Pro	Ser	Lys	Ala	Cys	Gln	Pro	Ser	Lys			
				485					490						

```
<210> 23
<211> 493
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
```

<220>
<223> Biến thể polypeptit có trình tự SEQ ID No. 1

<400> 23

Gln	Thr	Asp	Asp	Pro	Lys	Leu	Val	Arg	His	Thr	Gln	Ser	Gly	Ala	Val	
1				5					10						15	
Glu	Gly	Val	Glu	Gly	Asp	Val	Glu	Thr	Phe	Leu	Gly	Ile	Pro	Phe	Ala	
			20					25					30			
Ala	Pro	Pro	Val	Gly	Asp	Leu	Arg	Trp	Arg	Pro	Pro	Ala	Pro	Pro	Arg	
		35					40					45				
Ala	Trp	Ala	Gly	Thr	Arg	Asp	Gly	Arg	Arg	Phe	Ala	Pro	Asp	Cys	Ile	
	50					55					60					
Gly	Asp	Glu	Arg	Leu	Arg	Glu	Gly	Ser	Arg	Ala	Ala	Gly	Thr	Ser	Glu	
65					70					75					80	

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
 85 90 95

Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
 100 105 110

Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
 115 120 125

Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu
 130 135 140

Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn
 145 150 155 160

Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn
 165 170 175

Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu
 180 185 190

Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser
 195 200 205

Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg
 210 215 220

Pro Leu Ala Thr Leu Ser Glu Ser Glu Ala Asn Gly Leu Glu Leu Gly
 225 230 235 240

Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys
 245 250 255

Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg
 260 265 270

Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val
 275 280 285

Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
 290 295 300

Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
 305 310 315 320

Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu

325 330 335
 Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
 340 345 350
 Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly
 355 360 365
 Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
 370 375 380
 Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
 385 390 395 400
 His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
 405 410 415
 Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile
 420 425 430
 Lys Leu Ala Ser Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
 435 440 445
 Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
 450 455 460
 Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
 465 470 475 480
 Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
 485 490

 <210> 24
 <211> 493
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

 <220>
 <223> Biền thể polypeptit có trình tự SEQ ID No. 1

 <400> 24

 Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
 1 5 10 15
 Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
 20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
 35 40 45
 Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
 50 55 60
 Gly Asp Glu Arg Leu Arg Glu Gly Ser Arg Ala Ala Gly Thr Ser Glu
 65 70 75 80
 Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
 85 90 95
 Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
 100 105 110
 Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
 115 120 125
 Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu
 130 135 140
 Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn
 145 150 155 160
 Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn
 165 170 175
 Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu
 180 185 190
 Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser
 195 200 205
 Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg
 210 215 220
 Pro Leu Ala Thr Leu Ser Glu Ser Glu Ala Asn Gly Leu Glu Leu Gly
 225 230 235 240
 Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys
 245 250 255
 Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg
 260 265 270
 Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val

275		280		285											
Asp	Ala	Phe	Ala	Lys	Gly	Ala	Phe	Arg	Lys	Ile	Pro	Val	Ile	Val	Gly
290					295						300				
Gly	Asn	Ala	Asp	Glu	Gly	Arg	Ala	Phe	Thr	Asp	Arg	Leu	Pro	Val	Lys
305					310					315					320
Thr	Val	Leu	Glu	Tyr	Arg	Ala	Tyr	Leu	Thr	Glu	Gln	Phe	Gly	Asp	Glu
				325					330					335	
Ala	Asp	Ala	Trp	Glu	Arg	Cys	Tyr	Pro	Ala	Asn	Ser	Asp	Ala	Asp	Val
			340					345					350		
Pro	Ala	Ala	Val	Ala	Arg	Leu	Phe	Gly	Asp	Thr	Gln	Phe	Asn	Asn	Gly
	355						360					365			
Ile	Glu	Val	Leu	Ser	Ala	Ala	Phe	Val	Lys	Trp	Arg	Thr	Pro	Leu	Trp
	370					375					380				
Arg	Tyr	Arg	Phe	Thr	Gly	Ile	Pro	Gly	Pro	Gly	Arg	Arg	Pro	Ala	Thr
385					390					395					400
His	Gly	Asp	Glu	Ile	Pro	Tyr	Val	Phe	Ala	Asn	Leu	Gly	Pro	Ser	Ser
				405					410					415	
Val	Ser	Met	Phe	Gly	Ser	Leu	Ala	Gly	Gly	Ala	Gly	Ala	Ala	Asp	Ile
			420					425					430		
Lys	Leu	Ala	Thr	Glu	Met	Ser	Ala	Ala	Trp	Val	Ser	Phe	Ala	Val	His
	435						440					445			
Gly	Val	Pro	Asp	Gln	Gly	Thr	Lys	Ser	His	Trp	Pro	Arg	Phe	Asp	Arg
	450					455					460				
Arg	Gly	Glu	Ile	Met	Thr	Phe	Gly	Ser	Gln	Val	Gly	Ser	Gly	Glu	Gly
465					470					475					480
Leu	Gly	Val	Ser	Pro	Ser	Lys	Ala	Cys	Gln	Pro	Ser	Lys			
				485					490						

<210> 25

<211> 493

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Biền thể polypeptit có trình tự SEQ ID No. 1

<400> 25

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
50 55 60

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

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
85 90 95

Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
115 120 125

Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu
130 135 140

Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn
145 150 155 160

Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn
165 170 175

Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu
180 185 190

Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser
195 200 205

Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg
210 215 220

Pro Leu Ala Thr Leu Ser Glu Ser Glu Ala Asn Gly Leu Glu Leu Gly

225		230		235		240
Ala Asp Ile Ser	Ala Leu Arg Arg	Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys				
	245	250			255	
Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg						
	260	265			270	
Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val						
	275	280			285	
Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly						
	290	295			300	
Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys						
305		310		315		320
Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu						
	325		330			335
Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val						
	340		345			350
Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly						
	355		360			365
Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp						
	370		375			380
Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr						
385		390		395		400
His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser						
	405		410			415
Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile						
	420		425			430
Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Ala His						
	435		440			445
Gly Val Pro Asp Arg Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg						
	450		455			460
Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly						
	465		470		475	480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
 485 490

<210> 26

<211> 493

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Bién thể polypeptit có trình tự SEQ ID No. 1

<400> 26

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
 1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
 20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
 35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
 50 55 60

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

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
 85 90 95

Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
 100 105 110

Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
 115 120 125

Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu
 130 135 140

Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn
 145 150 155 160

Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn
 165 170 175

Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu

180	185	190
Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser		
195	200	205
Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg		
210	215	220
Pro Leu Ala Thr Leu Ser Glu Ser Glu Ala Asn Gly Leu Glu Leu Gly		
225	230	235
Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys		
	245	250
		255
Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg		
	260	265
		270
Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val		
	275	280
		285
Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly		
	290	295
		300
Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys		
305	310	315
		320
Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu		
	325	330
		335
Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val		
	340	345
		350
Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly		
	355	360
		365
Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp		
	370	375
		380
Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr		
385	390	395
		400
His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser		
	405	410
		415
Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile		
	420	425
		430

Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
 435 440 445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Gln Ser His Trp Pro Arg Tyr Asp Arg
 450 455 460

Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
 465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
 485 490

<210> 27

<211> 493

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Bién thể polypeptit có trình tự SEQ ID No. 1

<400> 27

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
 1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
 20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
 35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
 50 55 60

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

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
 85 90 95

Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
 100 105 110

Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
 115 120 125

Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu

130		135		140
Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn				
145		150		155
				160
Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn				
		165		170
				175
Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu				
		180		185
				190
Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser				
		195		200
				205
Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg				
		210		215
				220
Pro Leu Ala Thr Leu Ser Glu Ser Glu Ala Asn Gly Leu Glu Leu Gly				
		225		230
				235
				240
Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys				
		245		250
				255
Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg				
		260		265
				270
Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val				
		275		280
				285
Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly				
		290		295
				300
Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys				
		305		310
				315
				320
Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu				
		325		330
				335
Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val				
		340		345
				350
Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly				
		355		360
				365
Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp				
		370		375
				380

Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
385 390 395 400

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
405 410 415

Val Ser Val Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Val Gly Ala Ala Asp Ile
420 425 430

Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
435 440 445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
450 455 460

Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
485 490

<210> 28

<211> 493

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Biễn thể polypeptit có trình tự SEQ ID No. 1

<400> 28

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
50 55 60

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

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly

				85						90					95				
Gly	Leu	Pro	Val	Met	Ile	Trp	Val	Tyr	Gly	Gly	Gly	Phe	Ser	Gly	Gly				
			100					105					110						
Ser	Gly	Ala	Val	Pro	Tyr	Tyr	Asp	Gly	Ser	Ala	Leu	Ala	Gln	Lys	Gly				
		115					120					125							
Val	Val	Val	Val	Thr	Phe	Asn	Tyr	Arg	Ala	Gly	Ile	Leu	Gly	Phe	Leu				
		130				135					140								
Ala	His	Pro	Ala	Leu	Ser	Lys	Glu	Ser	Pro	Asn	Gly	Val	Ser	Gly	Asn				
145					150					155					160				
Tyr	Gly	Leu	Leu	Asp	Met	Leu	Ala	Ala	Phe	Lys	Trp	Val	Gln	Asn	Asn				
				165					170					175					
Ile	Arg	Glu	Phe	Gly	Gly	Asp	Pro	Asn	Arg	Val	Thr	Val	Phe	Gly	Glu				
			180					185						190					
Ser	Ala	Gly	Ala	Ser	Ala	Ile	Gly	Leu	Leu	Leu	Thr	Ser	Pro	Leu	Ser				
		195					200					205							
Glu	Ser	Ala	Phe	Asn	Gln	Ala	Ile	Leu	Gln	Ser	Pro	Gly	Leu	Ala	Arg				
		210				215					220								
Pro	Leu	Ala	Thr	Leu	Ser	Glu	Ser	Glu	Ala	Asn	Gly	Leu	Glu	Leu	Gly				
225					230					235					240				
Ala	Asp	Ile	Ser	Ala	Leu	Arg	Arg	Ala	Asp	Ala	Gly	Glu	Leu	Thr	Lys				
				245					250						255				
Ile	Ala	Gln	Ser	Arg	Ile	Pro	Met	Ser	Arg	Gln	Phe	Thr	Lys	Pro	Arg				
			260					265					270						
Pro	Met	Gly	Pro	Ile	Leu	Asp	Gly	Tyr	Val	Leu	Arg	Thr	Leu	Asp	Val				
		275					280					285							
Asp	Ala	Phe	Ala	Lys	Gly	Ala	Phe	Arg	Lys	Ile	Pro	Val	Ile	Val	Gly				
		290				295					300								
Gly	Asn	Ala	Asp	Glu	Gly	Arg	Ala	Phe	Thr	Asp	Arg	Leu	Pro	Val	Lys				
305					310					315					320				
Thr	Val	Leu	Glu	Tyr	Arg	Ala	Tyr	Leu	Thr	Glu	Gln	Phe	Gly	Asp	Glu				
				325					330					335					

Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
 340 345 350
 Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Ile Asn Asn Gly
 355 360 365
 Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
 370 375 380
 Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
 385 390 395 400
 His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
 405 410 415
 Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile
 420 425 430
 Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
 435 440 445
 Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
 450 455 460
 Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
 465 470 475 480
 Leu Gly Val Ser Pro Ser Asn Ala Cys Gln Pro Ser Lys
 485 490
 <210> 29
 <211> 493
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Biễn thể polypeptit có trình tự SEQ ID No. 1
 <400> 29
 Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
 1 5 10 15
 Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
 20 25 30
 Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg

35	40	45
Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile		
50	55	60
Gly Asp Glu Arg Leu Arg Glu Gly Ser Arg Ala Ala Gly Thr Ser Glu		
65	70	75 80
Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly		
85	90	95
Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly		
100	105	110
Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly		
115	120	125
Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu		
130	135	140
Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn		
145	150	155 160
Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn		
165	170	175
Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu		
180	185	190
Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser		
195	200	205
Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg		
210	215	220
Pro Leu Ala Thr Leu Ser Glu Ser Glu Ala Asn Gly Leu Glu Leu Gly		
225	230	235 240
Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys		
245	250	255
Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg		
260	265	270
Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val		
275	280	285

Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
 290 295 300
 Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
 305 310 315 320
 Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
 325 330 335
 Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
 340 345 350
 Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly
 355 360 365
 Ile Glu Met Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
 370 375 380
 Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
 385 390 395 400
 His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
 405 410 415
 Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile
 420 425 430
 Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
 435 440 445
 Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
 450 455 460
 Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
 465 470 475 480
 Leu Gly Val Ser Pro Ser Asn Ala Cys Gln Pro Ser Lys
 485 490
 <210> 30
 <211> 493
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Biên bản polypeptit có trình tự SEQ ID No. 1

<400> 30

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
 1 5 10 15
 Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
 20 25 30
 Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
 35 40 45
 Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
 50 55 60
 Gly Asp Glu Arg Leu Arg Glu Gly Ser Arg Ala Ala Gly Thr Ser Glu
 65 70 75 80
 Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
 85 90 95
 Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
 100 105 110
 Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
 115 120 125
 Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu
 130 135 140
 Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn
 145 150 155 160
 Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn
 165 170 175
 Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu
 180 185 190
 Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser
 195 200 205
 Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg
 210 215 220
 Pro Leu Ala Thr Leu Ser Glu Ser Glu Ala Asn Gly Leu Glu Leu Gly
 225 230 235 240

Ala	Asp	Ile	Ser	Ala	Leu	Arg	Arg	Ala	Asp	Ala	Gly	Glu	Leu	Thr	Lys	245	250	255	
Ile	Ala	Gln	Ser	Arg	Ile	Pro	Met	Ser	Arg	Gln	Phe	Thr	Lys	Pro	Arg	260	265	270	
Pro	Met	Gly	Pro	Ile	Leu	Asp	Gly	Tyr	Val	Leu	Arg	Thr	Leu	Asp	Val	275	280	285	
Asp	Ala	Phe	Ala	Lys	Gly	Ala	Phe	Arg	Lys	Ile	Pro	Val	Ile	Val	Gly	290	295	300	
Gly	Asn	Ala	Asp	Glu	Gly	Arg	Ala	Phe	Thr	Asp	Arg	Leu	Pro	Val	Lys	305	310	315	320
Thr	Val	Leu	Glu	Tyr	Arg	Ala	Tyr	Leu	Thr	Glu	Gln	Phe	Gly	Asp	Glu	325	330	335	
Ala	Asp	Ala	Trp	Glu	Arg	Cys	Tyr	Pro	Ala	Asn	Ser	Asp	Ala	Asp	Val	340	345	350	
Pro	Ala	Ala	Val	Ala	Arg	Leu	Phe	Gly	Asp	Ser	Leu	Phe	Asn	Asn	Gly	355	360	365	
Ile	Glu	Leu	Leu	Ser	Ala	Ala	Phe	Val	Lys	Trp	Arg	Thr	Pro	Leu	Trp	370	375	380	
Arg	Tyr	Arg	Phe	Leu	Gly	Ile	Pro	Gly	Pro	Gly	Arg	Arg	Pro	Ala	Thr	385	390	395	400
His	Gly	Asp	Glu	Ile	Pro	Tyr	Val	Phe	Ala	Asn	Leu	Gly	Pro	Ser	Ser	405	410	415	
Val	Ser	Val	Phe	Gly	Ser	Leu	Ala	Gly	Gly	Val	Gly	Ala	Ala	Asp	Ile	420	425	430	
Lys	Leu	Ala	Thr	Glu	Met	Ser	Ala	Ala	Trp	Val	Ser	Phe	Ala	Ala	His	435	440	445	
Gly	Val	Pro	Asp	Gln	Gly	Thr	Lys	Ser	His	Trp	Pro	Arg	Phe	Asp	Arg	450	455	460	
Ser	Gly	Glu	Ile	Lys	Thr	Phe	Gly	Ser	Gln	Val	Gly	Ser	Gly	Glu	Gly	465	470	475	480
Leu	Gly	Val	Ser	Pro	Ser	Lys	Ala	Cys	Gln	Pro	Ser	Lys				485	490		

<210> 31
 <211> 493
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Biễn thể polypeptit có trình tự SEQ ID No. 1

<400> 31

```

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
1              5              10              15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
      20              25              30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
      35              40              45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
      50              55              60

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

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
      85              90              95

Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
      100             105             110

Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
      115             120             125

Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu
      130             135             140

Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn
145             150             155             160

Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn
      165             170             175

Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu
      180             185             190

```

Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser
 195 200 205
 Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg
 210 215 220
 Pro Leu Ala Thr Leu Ser Glu Ser Glu Ala Asn Gly Leu Glu Leu Gly
 225 230 235 240
 Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys
 245 250 255
 Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg
 260 265 270
 Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val
 275 280 285
 Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
 290 295 300
 Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
 305 310 315 320
 Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
 325 330 335
 Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
 340 345 350
 Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly
 355 360 365
 Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
 370 375 380
 Arg Tyr Arg Phe Leu Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
 385 390 395 400
 His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
 405 410 415
 Val Ser Val Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Val Gly Ala Ala Asp Ile
 420 425 430
 Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Ala His
 435 440 445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
 450 455 460

Ser Gly Glu Ile Lys Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
 465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
 485 490

<210> 32

<211> 493

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Biễn thể polypeptit có trình tự SEQ ID No. 1

<400> 32

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
 1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
 20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
 35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
 50 55 60

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

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
 85 90 95

Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
 100 105 110

Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
 115 120 125

Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu
 130 135 140

Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn
 145 150 155 160
 Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn
 165 170 175
 Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu
 180 185 190
 Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser
 195 200 205
 Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg
 210 215 220
 Pro Leu Ala Thr Leu Ser Glu Ser Glu Ala Asn Gly Leu Glu Leu Gly
 225 230 235 240
 Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys
 245 250 255
 Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg
 260 265 270
 Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val
 275 280 285
 Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
 290 295 300
 Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
 305 310 315 320
 Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
 325 330 335
 Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
 340 345 350
 Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Thr Leu Phe Asn Asn Gly
 355 360 365
 Ile Glu Val Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
 370 375 380
 Arg Tyr Arg Phe Leu Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
 385 390 395 400

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
405 410 415

Val Ser Val Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Val Gly Ala Ala Asp Ile
420 425 430

Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Ala His
435 440 445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Ile
450 455 460

Ser Gly Glu Ile Lys Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
485 490

<210> 33

<211> 493

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Biễn thể polypeptit có trình tự SEQ ID No. 1

<400> 33

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
50 55 60

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

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
85 90 95

Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
 100 105 110

Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
 115 120 125

Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu
 130 135 140

Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn
 145 150 155 160

Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn
 165 170 175

Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu
 180 185 190

Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser
 195 200 205

Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg
 210 215 220

Pro Leu Ala Thr Leu Ser Glu Ser Glu Ala Asn Gly Leu Glu Leu Gly
 225 230 235 240

Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys
 245 250 255

Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg
 260 265 270

Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val
 275 280 285

Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
 290 295 300

Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
 305 310 315 320

Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
 325 330 335

Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
 340 345 350

Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Thr Gln Phe Asn Asn Gly
355 360 365

Ile Glu Val Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
370 375 380

Arg Tyr Arg Phe Leu Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
385 390 395 400

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
405 410 415

Val Ser Val Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Val Gly Ala Ala Asp Ile
420 425 430

Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Ala His
435 440 445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Ile
450 455 460

Ser Gly Glu Ile Lys Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
485 490

<210> 34

<211> 493

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Biểu thể polypeptit có trình tự SEQ ID No. 1

<400> 34

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
35 40 45

Ala	Trp	Ala	Gly	Thr	Arg	Asp	Gly	Arg	Arg	Phe	Ala	Pro	Asp	Cys	Ile	50	55	60	
Gly	Asp	Glu	Arg	Leu	Arg	Glu	Gly	Ser	Arg	Ala	Ala	Gly	Thr	Ser	Glu	65	70	75	80
Asp	Cys	Leu	Tyr	Leu	Asn	Ile	Trp	Ser	Pro	Lys	Gln	Val	Gly	Lys	Gly	85	90	95	
Gly	Leu	Pro	Val	Met	Ile	Trp	Val	Tyr	Gly	Gly	Gly	Phe	Ser	Gly	Gly	100	105	110	
Ser	Gly	Ala	Val	Pro	Tyr	Tyr	Asp	Gly	Ser	Ala	Leu	Ala	Gln	Lys	Gly	115	120	125	
Val	Val	Val	Val	Thr	Phe	Asn	Tyr	Arg	Ala	Gly	Ile	Leu	Gly	Phe	Leu	130	135	140	
Ala	His	Pro	Ala	Leu	Ser	Lys	Glu	Ser	Pro	Asn	Gly	Val	Ser	Gly	Asn	145	150	155	160
Tyr	Gly	Leu	Leu	Asp	Met	Leu	Ala	Ala	Phe	Lys	Trp	Val	Gln	Asn	Asn	165	170	175	
Ile	Arg	Glu	Phe	Gly	Gly	Asp	Pro	Asn	Arg	Val	Thr	Val	Phe	Gly	Glu	180	185	190	
Ser	Ala	Gly	Ala	Ser	Ala	Ile	Gly	Leu	Leu	Leu	Thr	Ser	Pro	Leu	Ser	195	200	205	
Glu	Ser	Ala	Phe	Asn	Gln	Ala	Ile	Leu	Gln	Ser	Pro	Gly	Leu	Ala	Arg	210	215	220	
Pro	Leu	Ala	Thr	Leu	Ser	Glu	Ser	Glu	Ala	Asn	Gly	Leu	Glu	Leu	Gly	225	230	235	240
Ala	Asp	Ile	Ser	Ala	Leu	Arg	Arg	Ala	Asp	Ala	Gly	Glu	Leu	Thr	Lys	245	250	255	
Ile	Ala	Gln	Ser	Arg	Ile	Pro	Met	Ser	Arg	Gln	Phe	Thr	Lys	Pro	Arg	260	265	270	
Pro	Met	Gly	Pro	Ile	Leu	Asp	Gly	Tyr	Val	Leu	Arg	Thr	Leu	Asp	Val	275	280	285	
Asp	Ala	Phe	Ala	Lys	Gly	Ala	Phe	Arg	Lys	Ile	Pro	Val	Ile	Val	Gly	290	295	300	

Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
 305 310 315 320
 Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
 325 330 335
 Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
 340 345 350
 Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Leu Phe Asn His Gly
 355 360 365
 Ile Glu Val Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
 370 375 380
 Arg Tyr Arg Phe Leu Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
 385 390 395 400
 His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
 405 410 415
 Val Ala Val Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Val Gly Ala Ala Asp Ile
 420 425 430
 Lys Leu Ala Ala Glu Met Ser Ser Ala Trp Val Ser Phe Ala Ala His
 435 440 445
 Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Ile
 450 455 460
 Ser Gly Glu Ile Lys Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
 465 470 475 480
 Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Pro Pro Ser Lys
 485 490

<210> 35

<211> 493

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Biễn thể polypeptit có trình tự SEQ ID No. 1

<400> 35

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
 1 5 10 15
 Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
 20 25 30
 Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
 35 40 45
 Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
 50 55 60
 Gly Asp Glu Arg Leu Arg Glu Gly Ser Arg Ala Ala Gly Thr Ser Glu
 65 70 75 80
 Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
 85 90 95
 Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
 100 105 110
 Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
 115 120 125
 Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu
 130 135 140
 Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn
 145 150 155 160
 Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn
 165 170 175
 Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu
 180 185 190
 Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser
 195 200 205
 Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg
 210 215 220
 Pro Leu Ala Thr Leu Ser Glu Ser Glu Ala Asn Gly Leu Glu Leu Gly
 225 230 235 240
 Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys
 245 250 255

```

Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg
      260                      265                      270

Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val
      275                      280                      285

Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
      290                      295                      300

Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
305                      310                      315                      320

Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
      325                      330                      335

Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
      340                      345                      350

Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn His Gly
      355                      360                      365

Ile Glu Val Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
      370                      375                      380

Arg Tyr Arg Phe Leu Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
385                      390                      395                      400

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
      405                      410                      415

Val Ala Val Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Val Gly Ala Ala Asp Ile
      420                      425                      430

Lys Leu Ala Ala Glu Met Ser Ser Ala Trp Val Ser Phe Ala Ala His
      435                      440                      445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Ile
      450                      455                      460

Ser Gly Glu Ile Lys Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
465                      470                      475                      480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Pro Pro Ser Lys
      485                      490

```

<210> 36

<211> 493

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Biễn thể polypeptit có trình tự SEQ ID No. 1

<400> 36

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
 1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
 20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
 35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
 50 55 60

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

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
 85 90 95

Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
 100 105 110

Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
 115 120 125

Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu
 130 135 140

Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn
 145 150 155 160

Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn
 165 170 175

Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu
 180 185 190

Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser
 195 200 205

Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg
 210 215 220
 Pro Leu Ala Thr Leu Ser Glu Ser Glu Ala Asn Gly Leu Glu Leu Gly
 225 230 235 240
 Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys
 245 250 255
 Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg
 260 265 270
 Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val
 275 280 285
 Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
 290 295 300
 Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
 305 310 315 320
 Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
 325 330 335
 Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
 340 345 350
 Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Thr Gln Phe Asn His Gly
 355 360 365
 Ile Glu Val Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
 370 375 380
 Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
 385 390 395 400
 His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
 405 410 415
 Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile
 420 425 430
 Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
 435 440 445
 Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg

450 455 460
 Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
 465 470 475 480
 Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Pro Pro Ser Lys
 485 490

 <210> 37
 <211> 493
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

 <220>
 <223> Biễn thể polypeptit có trình tự SEQ ID No. 1

 <400> 37

 Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
 1 5 10 15
 Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
 20 25 30
 Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
 35 40 45
 Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
 50 55 60
 Gly Asp Glu Arg Leu Arg Glu Gly Ser Arg Ala Ala Gly Thr Ser Glu
 65 70 75 80
 Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
 85 90 95
 Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
 100 105 110
 Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
 115 120 125
 Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu
 130 135 140
 Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn
 145 150 155 160

Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn
 165 170 175
 Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu
 180 185 190
 Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser
 195 200 205
 Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg
 210 215 220
 Pro Leu Ala Thr Leu Ser Glu Ser Glu Ala Asn Gly Leu Glu Leu Gly
 225 230 235 240
 Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys
 245 250 255
 Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg
 260 265 270
 Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val
 275 280 285
 Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
 290 295 300
 Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
 305 310 315 320
 Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
 325 330 335
 Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
 340 345 350
 Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly
 355 360 365
 Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
 370 375 380
 Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
 385 390 395 400
 His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser

```

                                405                                410                                415
Val Ala Val Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Val Gly Ala Ala Asp Ile
                                420                                425                                430

Lys Leu Ala Ala Glu Met Ser Ser Ala Trp Val Ser Phe Ala Ala His
                                435                                440                                445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
                                450                                455                                460

Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
465                                470                                475                                480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
                                485                                490

<210> 38
<211> 493
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Biễn thể polypeptit có trình tự SEQ ID No. 1

<400> 38

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
1                                5                                10                                15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
                                20                                25                                30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
                                35                                40                                45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
50                                55                                60

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

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
                                85                                90                                95

Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
                                100                                105                                110

```

Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
 115 120 125
 Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu
 130 135 140
 Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn
 145 150 155 160
 Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn
 165 170 175
 Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu
 180 185 190
 Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser
 195 200 205
 Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg
 210 215 220
 Pro Leu Ala Thr Leu Ser Glu Ser Glu Ala Asn Gly Leu Glu Leu Gly
 225 230 235 240
 Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys
 245 250 255
 Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg
 260 265 270
 Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val
 275 280 285
 Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
 290 295 300
 Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
 305 310 315 320
 Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
 325 330 335
 Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
 340 345 350
 Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly

355 360 365
 Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
 370 375 380
 Arg Tyr Arg Phe Leu Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
 385 390 395 400
 His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
 405 410 415
 Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile
 420 425 430
 Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
 435 440 445
 Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Thr His Trp Pro Arg Phe Asp Ile
 450 455 460
 Ser Gly Glu Ile Lys Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
 465 470 475 480
 Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
 485 490

 <210> 39
 <211> 493
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

 <220>
 <223> Biễn thể polypeptit có trình tự SEQ ID No. 1

 <400> 39

 Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
 1 5 10 15
 Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
 20 25 30
 Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
 35 40 45
 Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
 50 55 60

Gly	Asp	Glu	Arg	Leu	Arg	Glu	Gly	Ser	Arg	Ala	Ala	Gly	Thr	Ser	Glu	65	70	75	80
Asp	Cys	Leu	Tyr	Leu	Asn	Ile	Trp	Ser	Pro	Lys	Gln	Val	Gly	Lys	Gly	85	90	95	
Gly	Leu	Pro	Val	Met	Ile	Trp	Val	Tyr	Gly	Gly	Gly	Phe	Ser	Gly	Gly	100	105	110	
Ser	Gly	Ala	Val	Pro	Tyr	Tyr	Asp	Gly	Ser	Ala	Leu	Ala	Gln	Lys	Gly	115	120	125	
Val	Val	Val	Val	Thr	Phe	Asn	Tyr	Arg	Ala	Gly	Ile	Leu	Gly	Phe	Leu	130	135	140	
Ala	His	Pro	Ala	Leu	Ser	Lys	Glu	Ser	Pro	Asn	Gly	Val	Ser	Gly	Asn	145	150	155	160
Tyr	Gly	Leu	Leu	Asp	Met	Leu	Ala	Ala	Phe	Lys	Trp	Val	Gln	Asn	Asn	165	170	175	
Ile	Arg	Glu	Phe	Gly	Gly	Asp	Pro	Asn	Arg	Val	Thr	Val	Phe	Gly	Glu	180	185	190	
Ser	Ala	Gly	Ala	Ser	Ala	Ile	Gly	Leu	Leu	Leu	Thr	Ser	Pro	Leu	Ser	195	200	205	
Glu	Ser	Ala	Phe	Asn	Gln	Ala	Ile	Leu	Gln	Ser	Pro	Gly	Leu	Ala	Arg	210	215	220	
Pro	Leu	Ala	Thr	Leu	Ser	Glu	Ser	Glu	Ala	Asn	Gly	Leu	Glu	Leu	Gly	225	230	235	240
Ala	Asp	Ile	Ser	Ala	Leu	Arg	Arg	Ala	Asp	Ala	Gly	Glu	Leu	Thr	Lys	245	250	255	
Ile	Ala	Gln	Ser	Arg	Ile	Pro	Met	Ser	Arg	Gln	Phe	Thr	Lys	Pro	Arg	260	265	270	
Pro	Met	Gly	Pro	Ile	Leu	Asp	Gly	Tyr	Val	Leu	Arg	Thr	Leu	Asp	Val	275	280	285	
Asp	Ala	Phe	Ala	Lys	Gly	Ala	Phe	Arg	Lys	Ile	Pro	Val	Ile	Val	Gly	290	295	300	
Gly	Asn	Ala	Asp	Glu	Gly	Arg	Ala	Phe	Thr	Asp	Arg	Leu	Pro	Val	Lys				

```

305                      310                      315                      320
Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
                      325                      330                      335
Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
                      340                      345                      350
Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Thr Gln Phe Asn Asn Gly
                      355                      360                      365
Ile Glu Val Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
                      370                      375                      380
Arg Tyr Arg Phe Leu Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
385                      390                      395                      400
His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
                      405                      410                      415
Val Ser Val Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Val Gly Ala Ala Asp Ile
                      420                      425                      430
Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ser Ala Trp Val Ser Phe Ala Ala His
                      435                      440                      445
Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Thr His Trp Pro Arg Phe Asp Ile
                      450                      455                      460
Arg Gly Glu Ile Lys Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
465                      470                      475                      480
Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Pro Pro Ser Lys
                      485                      490

```

<210> 40

<211> 493

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Biễn thể polypeptit có trình tự SEQ ID No. 1

<400> 40

```

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
1                      5                      10                      15

```

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
 20 25 30
 Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
 35 40 45
 Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
 50 55 60
 Gly Asp Glu Arg Leu Arg Glu Gly Ser Arg Ala Ala Gly Thr Ser Glu
 65 70 75 80
 Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
 85 90 95
 Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
 100 105 110
 Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
 115 120 125
 Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu
 130 135 140
 Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn
 145 150 155 160
 Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn
 165 170 175
 Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu
 180 185 190
 Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser
 195 200 205
 Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg
 210 215 220
 Pro Leu Ala Thr Leu Ser Glu Ser Glu Ala Asn Gly Leu Glu Leu Gly
 225 230 235 240
 Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys
 245 250 255
 Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg

260	265	270
Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val		
275	280	285
Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly		
290	295	300
Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys		
305	310	315
Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu		
	325	330
		335
Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val		
	340	345
		350
Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly		
	355	360
		365
Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp		
	370	375
		380
Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr		
385	390	395
		400
His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser		
	405	410
		415
Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile		
	420	425
		430
Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Ala His		
	435	440
		445
Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg		
	450	455
		460
Ser Gly Glu Ile Lys Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly		
465	470	475
		480
Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Pro Pro Ser Lys		
	485	490
<210>	41	
<211>	493	
<212>	PRT	

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Biễn thể polypeptit có trình tự SEQ ID No. 1

<400> 41

```

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
1              5              10              15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
      20              25              30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
      35              40              45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
      50              55              60

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

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
      85              90              95

Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
      100              105              110

Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
      115              120              125

Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu
      130              135              140

Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn
145              150              155              160

Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn
      165              170              175

Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu
      180              185              190

Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser
      195              200              205

Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg

```

210		215		220
Pro Leu Ala Thr Leu Ser Glu Ser Glu Ala Asn Gly Leu Glu Leu Gly				
225		230		240
Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys				
	245		250	255
Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg				
	260		265	270
Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val				
	275		280	285
Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly				
	290		295	300
Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys				
305		310		320
Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu				
	325		330	335
Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val				
	340		345	350
Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly				
	355		360	365
Ile Glu Met Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp				
	370		375	380
Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr				
385		390		400
His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser				
	405		410	415
Val Ser Val Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Val Gly Ala Ala Asp Ile				
	420		425	430
Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His				
	435		440	445
Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg				
	450		455	460

Ser Gly Glu Ile Lys Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Asn Ala Cys Pro Pro Ser Lys
485 490

<210> 42

<211> 493

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Biễn thể polypeptit có trình tự SEQ ID No. 1

<400> 42

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
50 55 60

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

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
85 90 95

Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
115 120 125

Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu
130 135 140

Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn
145 150 155 160

Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn

					165						170					175
Ile	Arg	Glu	Phe	Gly	Gly	Asp	Pro	Asn	Arg	Val	Thr	Val	Phe	Gly	Glu	
			180					185						190		
Ser	Ala	Gly	Ala	Ser	Ala	Ile	Gly	Leu	Leu	Leu	Thr	Ser	Pro	Leu	Ser	
		195					200					205				
Glu	Ser	Ala	Phe	Asn	Gln	Ala	Ile	Leu	Gln	Ser	Pro	Gly	Leu	Ala	Arg	
	210					215					220					
Pro	Leu	Ala	Thr	Leu	Ser	Glu	Ser	Glu	Ala	Asn	Gly	Leu	Glu	Leu	Gly	
225					230					235					240	
Ala	Asp	Ile	Ser	Ala	Leu	Arg	Arg	Ala	Asp	Ala	Gly	Glu	Leu	Thr	Lys	
				245					250						255	
Ile	Ala	Gln	Ser	Arg	Ile	Pro	Met	Ser	Arg	Gln	Phe	Thr	Lys	Pro	Arg	
		260						265					270			
Pro	Met	Gly	Pro	Ile	Leu	Asp	Gly	Tyr	Val	Leu	Arg	Thr	Leu	Asp	Val	
		275					280					285				
Asp	Ala	Phe	Ala	Lys	Gly	Ala	Phe	Arg	Lys	Ile	Pro	Val	Ile	Val	Gly	
	290					295					300					
Gly	Asn	Ala	Asp	Glu	Gly	Arg	Ala	Phe	Thr	Asp	Arg	Leu	Pro	Val	Lys	
305					310					315					320	
Thr	Val	Leu	Glu	Tyr	Arg	Ala	Tyr	Leu	Thr	Glu	Gln	Phe	Gly	Asp	Glu	
				325					330					335		
Ala	Asp	Ala	Trp	Glu	Arg	Cys	Tyr	Pro	Ala	Asn	Ser	Asp	Ala	Asp	Val	
			340					345					350			
Pro	Ala	Ala	Val	Ala	Arg	Leu	Phe	Gly	Asp	Ser	Gln	Phe	Asn	Asn	Gly	
		355					360					365				
Ile	Glu	Met	Leu	Ser	Ala	Ala	Phe	Val	Lys	Trp	Arg	Thr	Pro	Leu	Trp	
	370					375					380					
Arg	Tyr	Arg	Phe	Thr	Gly	Ile	Pro	Gly	Pro	Gly	Arg	Arg	Pro	Ala	Thr	
385					390				395					400		
His	Gly	Asp	Glu	Ile	Pro	Tyr	Val	Phe	Ala	Asn	Leu	Gly	Pro	Ser	Ser	
				405					410					415		

Val Ser Val Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Val Gly Ala Ala Asp Ile
420 425 430

Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Ala His
435 440 445

Gly Val Pro Asp Arg Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
450 455 460

Ser Gly Glu Ile Lys Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Asn Ala Cys Pro Pro Ser Lys
485 490

<210> 43

<211> 493

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Biễn thể polypeptit có trình tự SEQ ID No. 1

<400> 43

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
50 55 60

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

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
85 90 95

Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly

115	120	125
Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu		
130	135	140
Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn		
145	150	155
Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn		
165	170	175
Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu		
180	185	190
Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser		
195	200	205
Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg		
210	215	220
Pro Leu Ala Thr Leu Ser Glu Ser Glu Ala Asn Gly Leu Glu Leu Gly		
225	230	235
Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys		
245	250	255
Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg		
260	265	270
Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val		
275	280	285
Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly		
290	295	300
Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys		
305	310	315
Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu		
325	330	335
Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val		
340	345	350
Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn His Gly		
355	360	365

Ile Glu Val Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
370 375 380

Arg Tyr Arg Phe Leu Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
385 390 395 400

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
405 410 415

Val Ala Val Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Val Gly Pro Ala Asp Ile
420 425 430

Lys Leu Ala Ala Glu Met Ser Ser Ala Trp Val Ser Phe Ala Ala His
435 440 445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Thr His Trp Pro Arg Phe Asp Ile
450 455 460

Ser Gly Glu Ile Lys Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Pro Pro Ser Lys
485 490

<210> 44

<211> 493

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Biễn thể polypeptit có trình tự SEQ ID No. 1

<400> 44

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
50 55 60

Gly Asp Glu Arg Leu Arg Glu Gly Ser Arg Ala Ala Gly Thr Ser Glu

65					70					75					80
Asp	Cys	Leu	Tyr	Leu	Asn	Ile	Trp	Ser	Pro	Lys	Gln	Val	Gly	Lys	Gly
				85					90					95	
Gly	Leu	Pro	Val	Met	Ile	Trp	Val	Tyr	Gly	Gly	Gly	Phe	Ser	Gly	Gly
			100					105					110		
Ser	Gly	Ala	Val	Pro	Tyr	Tyr	Asp	Gly	Ser	Ala	Leu	Ala	Gln	Lys	Gly
		115					120					125			
Val	Val	Val	Val	Thr	Phe	Asn	Tyr	Arg	Ala	Gly	Ile	Leu	Gly	Phe	Leu
		130				135					140				
Ala	His	Pro	Ala	Leu	Ser	Lys	Glu	Ser	Pro	Asn	Gly	Val	Ser	Gly	Asn
145					150					155					160
Tyr	Gly	Leu	Leu	Asp	Met	Leu	Ala	Ala	Phe	Lys	Trp	Val	Gln	Asn	Asn
				165					170					175	
Ile	Arg	Glu	Phe	Gly	Gly	Asp	Pro	Asn	Arg	Val	Thr	Val	Phe	Gly	Glu
			180					185					190		
Ser	Ala	Gly	Ala	Ser	Ala	Ile	Gly	Leu	Leu	Leu	Thr	Ser	Pro	Leu	Ser
		195					200					205			
Glu	Ser	Ala	Phe	Asn	Gln	Ala	Ile	Leu	Gln	Ser	Pro	Gly	Leu	Ala	Arg
		210				215					220				
Pro	Leu	Ala	Thr	Leu	Ser	Glu	Ser	Glu	Ala	Asn	Gly	Leu	Glu	Leu	Gly
225					230					235					240
Ala	Asp	Ile	Ser	Ala	Leu	Arg	Arg	Ala	Asp	Ala	Gly	Glu	Leu	Thr	Lys
				245					250					255	
Ile	Ala	Gln	Ser	Arg	Ile	Pro	Met	Ser	Arg	Gln	Phe	Thr	Lys	Pro	Arg
			260					265					270		
Pro	Met	Gly	Pro	Ile	Leu	Asp	Gly	Tyr	Val	Leu	Arg	Thr	Leu	Asp	Val
		275					280					285			
Asp	Ala	Phe	Ala	Lys	Gly	Ala	Phe	Arg	Lys	Ile	Pro	Val	Ile	Val	Gly
		290				295					300				
Gly	Asn	Ala	Asp	Glu	Gly	Arg	Ala	Phe	Thr	Asp	Arg	Leu	Pro	Val	Lys
305					310					315					320

Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
325 330 335

Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
340 345 350

Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly
355 360 365

Ile Glu Met Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
370 375 380

Arg Tyr Arg Phe Leu Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
385 390 395 400

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
405 410 415

Val Ser Val Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Val Gly Ala Ala Asp Ile
420 425 430

Lys Leu Ala Ala Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Ala His
435 440 445

Gly Val Pro Asp Arg Gly Thr Gln Ser His Trp Pro Arg Tyr Asp Arg
450 455 460

Ser Gly Glu Ile Lys Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Asn Ala Cys Pro Pro Ser Lys
485 490

<210> 45

<211> 493

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Biến thể polypeptit có trình tự SEQ ID No. 1

<400> 45

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala

	20		25		30														
Ala	Pro	Pro	Val	Gly	Asp	Leu	Arg	Trp	Arg	Pro	Pro	Ala	Pro	Pro	Arg				
	35						40					45							
Ala	Trp	Ala	Gly	Thr	Arg	Asp	Gly	Arg	Arg	Phe	Ala	Pro	Asp	Cys	Ile				
	50					55					60								
Gly	Asp	Glu	Arg	Leu	Arg	Glu	Gly	Ser	Arg	Ala	Ala	Gly	Thr	Ser	Glu				
65					70					75					80				
Asp	Cys	Leu	Tyr	Leu	Asn	Ile	Trp	Ser	Pro	Lys	Gln	Val	Gly	Lys	Gly				
				85					90					95					
Gly	Leu	Pro	Val	Met	Ile	Trp	Val	Tyr	Gly	Gly	Gly	Phe	Ser	Gly	Gly				
			100					105					110						
Ser	Gly	Ala	Val	Pro	Tyr	Tyr	Asp	Gly	Ser	Ala	Leu	Ala	Gln	Lys	Gly				
	115						120					125							
Val	Val	Val	Val	Thr	Phe	Asn	Tyr	Arg	Ala	Gly	Ile	Leu	Gly	Phe	Leu				
	130					135					140								
Ala	His	Pro	Ala	Leu	Ser	Lys	Glu	Ser	Pro	Asn	Gly	Val	Ser	Gly	Asn				
145					150					155					160				
Tyr	Gly	Leu	Leu	Asp	Met	Leu	Ala	Ala	Phe	Lys	Trp	Val	Gln	Asn	Asn				
				165					170					175					
Ile	Arg	Glu	Phe	Gly	Gly	Asp	Pro	Asn	Arg	Val	Thr	Val	Phe	Gly	Glu				
			180					185					190						
Ser	Ala	Gly	Ala	Ser	Ala	Ile	Gly	Leu	Leu	Leu	Thr	Ser	Pro	Leu	Ser				
	195						200					205							
Glu	Ser	Ala	Phe	Asn	Gln	Ala	Ile	Leu	Gln	Ser	Pro	Gly	Leu	Ala	Arg				
	210					215					220								
Pro	Leu	Ala	Thr	Leu	Ser	Glu	Ser	Glu	Ala	Asn	Gly	Leu	Glu	Leu	Gly				
225					230					235					240				
Ala	Asp	Ile	Ser	Ala	Leu	Arg	Arg	Ala	Asp	Ala	Gly	Glu	Leu	Thr	Lys				
				245					250					255					
Ile	Ala	Gln	Ser	Arg	Ile	Pro	Met	Ser	Arg	Gln	Phe	Thr	Lys	Pro	Arg				
			260					265					270						

Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val
 275 280 285
 Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
 290 295 300
 Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
 305 310 315 320
 Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
 325 330 335
 Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
 340 345 350
 Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn His Gly
 355 360 365
 Ile Glu Val Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
 370 375 380
 Arg Tyr Arg Phe Leu Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
 385 390 395 400
 His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
 405 410 415
 Val Ala Val Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Val Gly Pro Ala Asp Ile
 420 425 430
 Lys Leu Ala Ala Glu Met Ser Ser Ala Trp Val Ser Phe Ala Ala His
 435 440 445
 Gly Val Pro Asp Arg Gly Thr Gln Thr His Trp Pro Arg Tyr Asp Ile
 450 455 460
 Ser Gly Glu Ile Lys Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
 465 470 475 480
 Leu Gly Val Ser Pro Ser Asn Ala Cys Pro Pro Ser Lys
 485 490

<210> 46

<211> 540

<212> PRT

<213> Sphingopyxis sp.

<400> 46

Val	Lys	Glu	His	Gln	Cys	Arg	Gly	Gly	Arg	Ala	Ser	Pro	Ala	Ala	Pro	1	5	10	15
Ala	Thr	Trp	Leu	Ala	Arg	Ile	Ser	Val	Ser	Arg	Gly	Ala	Ser	Ala	Ile	20	25	30	
Ala	Trp	Thr	Phe	Met	Leu	Gly	Ala	Thr	Ala	Ile	Pro	Val	Ala	Ala	Gln	35	40	45	
Thr	Asp	Asp	Pro	Lys	Leu	Val	Arg	His	Thr	Gln	Ser	Gly	Ala	Val	Glu	50	55	60	
Gly	Val	Glu	Gly	Asp	Val	Glu	Thr	Phe	Leu	Gly	Ile	Pro	Phe	Ala	Ala	65	70	75	80
Pro	Pro	Val	Gly	Asp	Leu	Arg	Trp	Arg	Pro	Pro	Ala	Pro	Pro	Arg	Ala	85	90	95	
Trp	Ala	Gly	Thr	Arg	Asp	Gly	Arg	Arg	Phe	Ala	Pro	Asp	Cys	Ile	Gly	100	105	110	
Asn	Glu	Arg	Leu	Arg	Glu	Gly	Ser	Arg	Ala	Ala	Gly	Thr	Ser	Glu	Asp	115	120	125	
Cys	Leu	Tyr	Leu	Asn	Ile	Trp	Ser	Pro	Lys	Gln	Val	Gly	Lys	Gly	Gly	130	135	140	
Leu	Pro	Val	Met	Ile	Trp	Val	Tyr	Gly	Gly	Gly	Phe	Ser	Gly	Gly	Ser	145	150	155	160
Gly	Ala	Val	Pro	Tyr	Tyr	Asp	Gly	Ser	Ala	Leu	Ala	Gln	Lys	Gly	Val	165	170	175	
Val	Val	Val	Thr	Phe	Asn	Tyr	Arg	Ala	Gly	Ile	Leu	Gly	Phe	Leu	Ala	180	185	190	
His	Pro	Ala	Leu	Ser	Lys	Glu	Ser	Pro	Asn	Gly	Val	Ser	Gly	Asn	Tyr	195	200	205	
Gly	Leu	Leu	Asp	Met	Leu	Ala	Ala	Phe	Lys	Trp	Val	Gln	Asn	Asn	Ile	210	215	220	
Arg	Glu	Phe	Gly	Gly	Asp	Pro	Asn	Arg	Val	Thr	Val	Phe	Gly	Glu	Ser	225	230	235	240

Ala Gly Ala Ser Ala Leu Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser Glu
 245 250 255
 Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg Pro
 260 265 270
 Leu Ala Thr Leu Ser Glu Ser Glu Ala Asn Gly Leu Glu Leu Gly Ala
 275 280 285
 Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys Ile
 290 295 300
 Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg Pro
 305 310 315 320
 Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val Asp
 325 330 335
 Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Leu Val Gly Gly
 340 345 350
 Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys Thr
 355 360 365
 Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu Ala
 370 375 380
 Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val Pro
 385 390 395 400
 Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly Ile
 405 410 415
 Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Ala Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp Arg
 420 425 430
 Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Ala Gly Arg Arg Pro Ala Thr His
 435 440 445
 Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser Val
 450 455 460
 Ser Met Phe Gly Ser Leu Glu Gly Gly Ala Gly Ala Ser Asp Ile Lys
 465 470 475 480
 Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His Gly
 485 490 495

Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Glu Arg Arg
500 505 510

Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly Leu
515 520 525

Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
530 535 540